

**Palladium-katalysierte enantioselektive
allylische Aminierung
von
 α,β -ungesättigten Carbonsäurederivaten**

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Claude André Schärer

aus Thörigen (BE)

Basel, 2010



Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag von

Prof. Dr. Andreas Pfaltz

Prof. Dr. Murat Acemoglu

Prof. Dr. Wolf-Dietrich Woggon

Basel, den 24. Juni 2008

Prof. Dr. Hans-Peter Hauri

Dekan

für meine Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Murat Acemoglu (Novartis) und Prof. Dr. Andreas Pfaltz (Universität Basel) in der Zeit von April 2005 bis Juni 2008 in der Abteilung Chemische und Analytische Entwicklung der Novartis Pharma AG in Basel angefertigt.

Dank

Prof. Dr. Murat Acemoglu danke ich ganz herzlich für die interessante Themenstellung und die guten Diskussionen.

Prof. Dr. Andreas Pfaltz danke ich herzlich dafür, dass er mich in seine Arbeitsgruppe aufnahm und mir die Möglichkeit gab, dieses Thema bei Novartis zu bearbeiten.

Bei beiden möchte ich mich besonders für das entgegengebrachte Vertrauen und die stete Unterstützung und Beratung bedanken.

Prof. Dr. Wolf-Dietrich Woggon danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Für die gute Atmosphäre im Labor, die praktischen Ratschläge und die interessanten Gespräche möchte ich mich bei Hans Stettler, Vincent Christen, Dr. Matthias Napp, Robert Schreiber, Angel Garcia und Georges Petignat bedanken.

Bei Emil Schmid, Michèle Gasser und Hugo Habermacher bedanke ich mich für die sehr wertvolle Unterstützung bei chromatographischen Herausforderungen.

Dr. Beatrix Wagner danke ich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalyse.

Alexandre Luneau und Thomas Lochmann danke ich für die Aufnahme von NOE- und ROESY-NMR-Spektren.

Für die Messung von zahlreichen Massenspektren bedanke ich mich bei Eva Bürgin und Dr. Christian Guenat.

Pierre Acker und Elodie Letot danke ich für die Messungen der Infrarotspektren.

Bei Reto Cramer bedanke ich mich für die von ihm durchgeführten HPLC-MS-Analysen.

Riccardo Gallarini, Jakob Schmid und Yves Schafer danke ich für die schnelle und kompetente Ausführung von Glasbläserarbeiten. Sie haben mir die Laborarbeit wesentlich erleichtert.

Bedanken möchte ich mich auch bei Novartis, insbesondere bei der Abteilung Chemische und Analytische Entwicklung, welche mir diese Arbeit ermöglicht hat.

Herzlichen Dank möchte ich auch all jenen Personen aussprechen, die mich in den letzten Jahren im privaten Umfeld unterstützt haben. Insbesondere gilt dies für meine Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	XIII
Zusammenfassung	XVII
Summary	XXI
1 Einleitung	1
1.1 Verwendung und Synthese von γ -substituierten γ -Aminosäurederivaten	1
1.2 Palladium-katalysierte allylische Substitution	3
1.2.1 Mechanismus	4
1.2.2 Asymmetrische Katalyse	7
1.3 Kinetische Racematspaltung und dynamische kinetische asymmetrische Umwandlung	10
1.4 Aufgabenstellung	12
2 γ-Substituierte 4-Aminobut-2-ensäureester-Derivate	17
2.1 Substratsynthese	17
2.1.1 Synthese der Allylalkohole	17
2.1.2 Einführung der Abgangsgruppen	22
2.2 Synthese der racemischen Produkte der allylischen Aminierung	26
2.3 Asymmetrische allylische Aminierung	31
2.3.1 Chloracetat, Methylcarbonat und Diethylphosphat als Abgangsgruppen	31
2.3.2 Carbamate als Abgangsgruppen	39
2.4 Stereochemischer Verlauf der allylischen Aminierung	49
2.5 Zusammenfassung und Ausblick	51
3 4-Aminopent-2-enamid-Derivate	57
3.1 Substratsynthese	57
3.2 Synthese der racemischen Produkte der allylischen Aminierung	59
3.3 Asymmetrische allylische Aminierung	61
3.4 Zusammenfassung und Ausblick	62

4	4-Amino-2-methylpent-2-ensäureester-Derivate	67
4.1	Substratsynthese	67
4.2	Synthese der racemischen Produkte der allylischen Aminierung	69
4.3	Asymmetrische allylische Aminierung	71
4.4	Zusammenfassung und Ausblick	75
5	4-Amino-2-methylpent-2-enamid-Derivate	81
5.1	Substratsynthese	81
5.2	Palladium-katalysierte allylische Aminierung	82
5.3	Zusammenfassung und Ausblick	84
6	Bestimmung des Enantioselektivitätsfaktors	87
6.1	Berechnung des Enantioselektivitätsfaktors	87
6.2	Bestimmung des Umsatzes	88
6.2.1	Interne Standard-Methode	88
6.2.2	Substrat/Produkt-Verhältnis-Methode	89
6.2.3	Massenbilanz-Methode	91
6.3	Diskussion	91
7	Palladium-katalysierte Zyklisierung von Allylcarbamaten	101
7.1	Literatur	101
7.2	Substratsynthese	102
7.3	Katalysen	103
7.4	Ausblick	106
8	Experimenteller Teil	111
8.1	Allgemeines	111
8.2	Analytik	113
8.3	Substrate	116
8.4	Racemische Produkte der allylischen Aminierung	175
8.5	Oxazolidinone	194
8.6	Enantiomerenreine Verbindungen	198
8.7	Reagenzien	204
8.8	Asymmetrische Katalysen	206

9 Anhang	227
9.1 Röntgenstruktur von OBtCO ₂ Me	227
10 Literatur	231

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut/e	deakt.	deaktiviert
ALABD	Ethanol mit 1 % Toluol, tech.	DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
aliph.	aliphatisch	dppe	Bis(diphenylphosphino)- ethan
Äq.	Äquivalent/e	dr	Diastereomerenverhältnis
Art.-Nr.	Artikel-Nummer	d.T.	der Theorie
Aufl.	Auflage	<i>E</i>	Enantioselektivitätsfaktor
β -H	β -Hydrid	Ed.	Editor/en
ber.	berechnet	EDCI	<i>N</i> -[3-(Dimethylamino)- propyl]- <i>N'</i> - ethylcarbodiimid- hydrochlorid
br	breit (NMR)	EDR	Eindampfrückstand
bzg.	bezüglich, bezogen	<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
<i>c</i>	Konzentration	E2	bimolekulare Elimination
<i>C</i>	Umsatz	ESTP	Ethylacetat, tech.
CEFOK	mikrokristalline Cellulose (Filtrierhilfsmittel)	<i>f</i>	und folgende Seite
CIP	Cahn-Ingold-Prelog (Bestimmung der abs. Konfiguration chiraler Verbindungen)	<i>f</i>	Kalibrierfaktorverhältnis
Cy	Cyclohexyl	F	Fläche
δ	Deformationsschwingung (IR)	FC	Flashsäulenchromatograph
d	Tag/e	ie	
d	Dublett (NMR)	ff	fortfolgende Seiten
DB	Doppelbindung	GABA	γ -Aminobuttersäure
dba	Dibenzylidenaceton	GC	Gaschromatographie
DC	Dünnschichtchromatogram	gem.	gemessen
	hie	ggf.	gegebenenfalls
d.E.	des eingesetzten Eduktes	h	Stunden
		HOBt	1-Hydroxybenztriazol

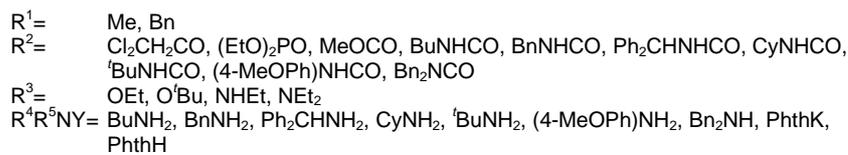
HPLC	Hochleistungs- Flüssigchromatographie	ν	Streckschwingung (IR)
		n.b.	nicht bestimmt
HPTF	Heptanfraktion, tech.	NMR	Kernresonanzspektroskopie
HR	hochauflösend	n.n.	nicht nachweisbar
HXF	Hexanfraktion, tech.	OBtCO ₂ Me	3-(Methoxycarbonyl)-1 <i>H</i> - benzotriazol-3-ium-1-olat
i.A.	im Allgemeinen		
IPA	<i>iso</i> -Propylacetat, tech.	P	Produkt
IPK	2-Propanol, tech.	PHOX	Phosphinooxazolin
IR	Infrarotspektroskopie	Phth	Phthalimid (Salz oder Säure)
IS	interner Standard		
IT	Innentemperatur	PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante	PTK	Phasentransfer-Katalysator
κ	Katalysatorbeladung in mol/mol	Py	Pyridin
K	Katalysator	q	Quartett (NMR)
Kap.	Kapitel	<i>r</i>	Regressionskoeffizient
kond.	konditioniert	Red-Al	Natrium-dihydrido-bis(2- methoxyethanolat)aluminat
Konf.	Konfiguration	<i>R_f</i>	Retentionsfaktor (DC)
L*	chiraler Ligand	RT	Raumtemperatur (20-25 °C)
LDA	Lithium-diisopropylamid	RG	Reaktionsgemisch
Lit.	Literatur	s	stark (IR)
UV	Ultraviolett-Spektroskopie	S	Substrat
Lsm.	Lösungsmittel	subst.	substituiert
LTMP	Lithium-2,2,6,6- tetramethylpiperidid	Subst.	Substitution
m	mittel (IR)	susp.	suspendiert
<i>M</i>	molare Masse	Susp.	Suspension
MED	Dichlormethan, tech.	t	Triplett (NMR)
monosub.	monosubstituiert	<i>t</i>	Zeit in Minuten
MPLC	Mitteldruck- Flüssigchromatographie	TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
		tech.	technisch
MS	Massenspektroskopie	Temp.	Temperatur
MY	Methanol, tech.	TFA	Trifluoressigsäure
		THF	Tetrahydrofuran

T_M	Schmelzpunkt	Indizes	
TMP	2,2,6,6-Tetramethyl- piperidin	IS	interner Standard
TO	Toluen, tech.	M	Massenbilanz
w	schwach (IR)	P	Produkt
		S	Substrat
		S/P	Substrat/Produkt-Verhältnis
		u	unkorrigiert

Es sind auch Kombinationen der hier aufgeführten Abkürzungen möglich (z.B. GC-MS: Gaschromatographie mit massenspektroskopischer Detektion).

Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Palladium-katalysierte enantioselektive allylische Aminierung von α,β -ungesättigten Carbonsäurederivaten zu entwickeln. Als Substrate wurden Carbonsäureethyl- und *tert*-butylester sowie Carbonsäureethyl- und diethylamide mit verschiedenen Abgangsgruppen ausgewählt. So konnte der Einfluss der Abgangsgruppe und die elektronischen und sterischen Effekte der Elektronenakzeptor-Substituenten eruiert werden. Weiter wurde die allylische Aminierung der α -Methylanaloga untersucht.



Mit herkömmlichen Abgangsgruppen für die Palladium-katalysierte allylische Substitution wie Phosphat, Carbonat und Chloracetat wurde nur eine geringe Enantioselektivität bei der Reaktion der α,β -ungesättigten Ester mit Benzylamin beobachtet ($E \leq 2$). Von den beiden getesteten Liganden ergab der Trost-Ligand **L1** höhere Enantiomerenreinheiten als der PHOX-Ligand **L3**. Die Reaktionen liefen als kinetische Racematspaltungen ab. Hinweise auf eine mögliche DYKAT wurden nicht beobachtet.

Die allylische Substitution des Carbonats mit Benzylamin ergab neben dem Allylamin auch das Benzylcarbammat. Dieses Produkt entsteht mit hoher Wahrscheinlichkeit durch allylische Substitution mit *in situ* gebildetem Benzylcarbamatanion. Aufgrund der vergleichsweise hohen Enantioselektivität dieser Reaktion, wurde auch eine hohe Enantioselektivität bei der Rückreaktion, also der Substitution mit Benzylcarbammat als Abgangsgruppe vermutet. Tatsächlich wurden mit der Benzylcarbammat-Abgangsgruppe in einer kinetischen Racematspaltung mit **L1** als Ligand hohe Enantiomerenüberschüsse für das Substrat und das Produkt erreicht ($C=47$, $ee_S=91$, $ee_P=83$ %). Damit gelang es zum ersten Mal, durch Palladium-katalysierte asymmetrische allylische Aminierung von α,β -

ungesättigten Carbonsäurederivaten, γ -Aminosäurederivate enantioselektiv herzustellen. Die Reaktion erfolgte zudem mit unterstöchiometrischen Mengen Benzylamin. Das Nucleophil wurde folglich aus dem Benzylcarbamat-Anion gebildet. Beim Testen verschiedener Lösungsmittel und Reaktionstemperaturen ergab die Reaktion bei Raumtemperatur in Dichlormethan die höchste Reaktivität und Enantioselektivität.

Der stereochemische Verlauf dieser Reaktion wurde durch Vergleichen der absoluten Konfigurationen mit enantiomerenreinen Verbindungen aufgeklärt. Er entspricht einer allylischen Substitution unter Retention der Konfiguration. Die absolute Konfiguration mit dem Liganden **L1** war für das zurückbleibende Substrat *S*, diejenige für das Produkt *R*.

Das Benzylcarbamat des α,β -ungesättigten *tert*-Butylesters ergab in der analogen Umsetzung niedrigere Enantiomerenüberschüsse. Sterisch anspruchsvolle Substituenten an der Carboxylatgruppe wirken sich also negativ auf die Enantioselektivität aus.

Um das Potential dieser Methode zu eruieren, wurden verschiedene Carbamate in der allylischen Aminierung getestet. Nicht alle Substrate erwiesen sich als gleich reaktiv, so dass die Reaktionstemperatur und die Aminmenge zum Teil angepasst werden mussten. Auch die Enantioselektivitäten waren unterschiedlich hoch, wobei aber kein klarer Zusammenhang zwischen Abgangsgruppe und Selektivität gefunden wurde. Der höchste Enantiomerenüberschuss für das Produkt wurde bei der allylischen Substitution des Dibenzylcarbamats mit Kaliumphthalimid unter Phasentransferkatalyse mit 18-Krone-6-ether erhalten ($C=50$ %, 89 % ee). Aufgrund der geringeren Nucleophilie des Dibenzylamins wurde nur geringe Mengen des entsprechenden Substitutionsproduktes gebildet.

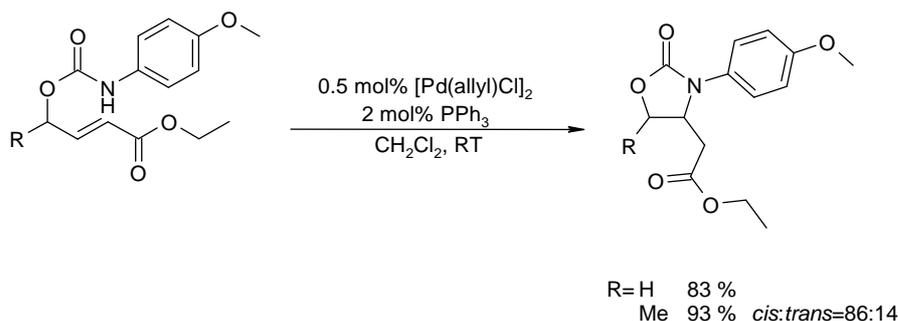
Das γ -Benzyl-substituierte Substrat wies eine hohe Eliminierungstendenz bei der allylischen Aminierung auf. Mit Benzylamin wurde nur das Eliminationsprodukt erhalten, während mit den weniger basischen Nucleophilen Anilin und *p*-Anisidin die Substitutionsprodukte bevorzugt gebildet wurden.

Bei den α,β -ungesättigten Amiden zeigte sich dieselbe Abhängigkeit der Enantioselektivität von der Abgangsgruppe. Die Ethylamide waren reaktiver als die analogen Ester, während die Diethylamide etwa gleich schnell wie die Ester reagierten. Das Ethylamid ergab die höheren Enantiomerenüberschüsse als das Diethylamid mit derselben Abgangsgruppe. Die Enantioselektivitäten der kinetischen Racematspaltungen mit Amiden waren jedoch deutlich tiefer als mit den analogen Estern.

Der schwächere –M-Effekt der Amide scheint die Enantioselektivität zu verringern. Zudem wirkt sich ein höherer Substitutionsgrad des Amids negativ auf die Selektivität aus.

Bei den α -Methyl-substituierten Substraten reagierten nur diejenigen mit einer Phosphat-Abgangsgruppe, wobei der Ethylester reaktiver war als das Diethylamid. Bei beiden Substraten fand eine partielle syn/anti-Isomerisierung des π -Allylkomplexes statt. Dies führte beim Ethylester zum entsprechenden Lactam und beim Diethylamid zum (Z)-Produkt. Aufgrund der geringen Reaktivität und der tiefen Selektivität des Diethylamid ($E:Z=65:35$) ist dieses Substrat für eine allylische Aminierung nicht geeignet. Die Enantioselektivität mit dem Liganden **L1** bei der Umsetzung des Ethylesters mit Benzylamin oder *p*-Anisidin war tief ($C=57$, $ee_S=48$, $ee_P=43$ %, 10 % Lactam) und konnte durch andere Liganden nicht erhöht werden. Auch bei dieser Reaktion handelte es sich um eine kinetische Racematspaltung.

Unter den Bedingungen der allylischen Aminierung wurde aus Phenyl- und 4-Methoxyphenyl-carbamaten das Oxazolidinon anstelle des gewünschten Produktes gebildet. Es wurde gezeigt, dass diese Reaktion Palladium-katalysiert abläuft, jedoch nur mit den vergleichsweise NH-aciden Phenylcarbamate-Derivaten und nicht mit dem Benzylcarbamate.



Die Palladium-katalysierte intramolekulare Zyklisierung von Allylcarbamaten zu Oxazolidinonen wurde noch nicht in der Literatur beschrieben.

The stereochemical course of these reactions was elucidated by comparison of the absolute configuration with enantiomerically pure compounds. The allylic substitutions proceed with retention of the configuration. The absolute configuration with ligand **L1** is *S* for the remaining substrate and *R* for the product.

The analogue reaction of the *tert*-butylester with a benzyl carbamate-leaving group gave lower enantiomeric excesses. Thus sterically more demanding ester substituents lead to lower enantioselectivity.

To explore the scope of this methodology, various carbamates were tested in the allylic amination. For some substrates the reaction temperature or the amount of amine had to be adapted, because of different reactivities. The substrates differed also in the reached enantioselectivities. No clear correlation between leaving group and selectivity could be made. The highest enantiomeric excess for a product was obtained in the allylic amination of the dibenzyl carbamate derivative with potassium phthalimide under phase transfer conditions with 18-crown-6 ether (*C*=50 %, 89 % ee). Due to the low nucleophilicity of dibenzylamine only small amounts of the corresponding substitution product were found.

The γ -benzyl substituted substrate possessed a high tendency for elimination under the allylic substitution conditions. With benzyl amine as nucleophile only elimination product was obtained, whereas the less basic aniline and *p*-anisidine nucleophiles gave the substitution product preferentially.

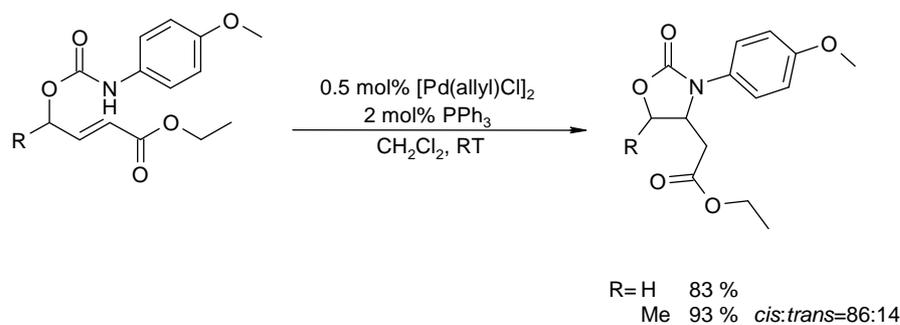
With α,β -unsaturated amides similar correlation between enantioselectivity and leaving group was observed. Compared with the analogues esters, ethyl amides reacted faster and diethyl amides showed equal reactivity. With the same leaving group ethyl amides gave higher enantiomeric excesses than diethyl amides. However, the obtained enantioselectivities for the kinetic resolution with amides did not reach the level of the analogues esters.

The lower –M-effect of amides compared to esters seem to reduce the enantioselectivity. Furthermore, additional substituents at the amide nitrogen lower the selectivity.

In case of α -methyl substituted analogues, only substrates with phosphate leaving groups reacted. The ethyl ester was more reactive than the diethyl amide. With both substrates partial *syn-anti* isomerization of the π -allyl complexes occurred. In case of the ethyl ester the isomerization lead to formation of the corresponding lactam, whereas with the

diethylamide the (*Z*)-product was obtained. Concerning the low reactivity and diastereoselectivity (*E:Z*=65:35) of diethyl amides, these substrates are not suitable for allylic aminations. The enantioselectivity with **L1** as ligand for the conversion of the ethyl ester with benzyl amine or *p*-anisidine was low (*C*=57, *ee_s*=48, *ee_p*=43 %, 10 % Lactam). Other ligands could not enhance the selectivity. This reaction proceeded also as kinetic resolution.

The phenyl carbamate and 4-methoxyphenyl carbamate derivatives gave the corresponding oxazolidinones under allylic amination conditions. It could be shown, that this reaction is palladium-catalyzed. This reaction was observed only with the more NH-acidic phenyl carbamate derivatives, but not with benzyl carbamates.



Palladium-catalyzed intramolecular cyclization of allylic carbamates to oxazolidinones have not been described in the literature.

1

EINLEITUNG

1 Einleitung

1.1 Verwendung und Synthese von γ -substituierten γ -Aminosäurederivaten

γ -Aminobuttersäure (GABA) ist ein wichtiger, hemmender Neurotransmitter im Zentralnervensystem von Säugetieren. Mangel an GABA steht im Zusammenhang mit mehreren neurologischen Störungen wie Epilepsie, der Huntingtonschen und der Parkinsonschen Krankheit. Die medikamentöse Zufuhr von GABA zur Behandlung dieser Krankheiten ist, bedingt durch die geringe Lipophilie und der geringen Fähigkeit von GABA die Blut-Hirn-Barriere zu durchdringen, leider nicht erfolgreich. Deshalb wurden lipophilere GABA-Analoga synthetisiert.^[1] γ -Aminosäuren sind aus noch anderen Gründen interessant. Ihre Peptide formen helicale Sekundärstrukturen, deren Stabilität diejenige der α -Peptide übertrifft. Zudem werden γ -Peptide von den herkömmlichen Proteasen nicht abgebaut. Die Aktivität der Proteasen bleibt dabei aber unverändert.^[2]

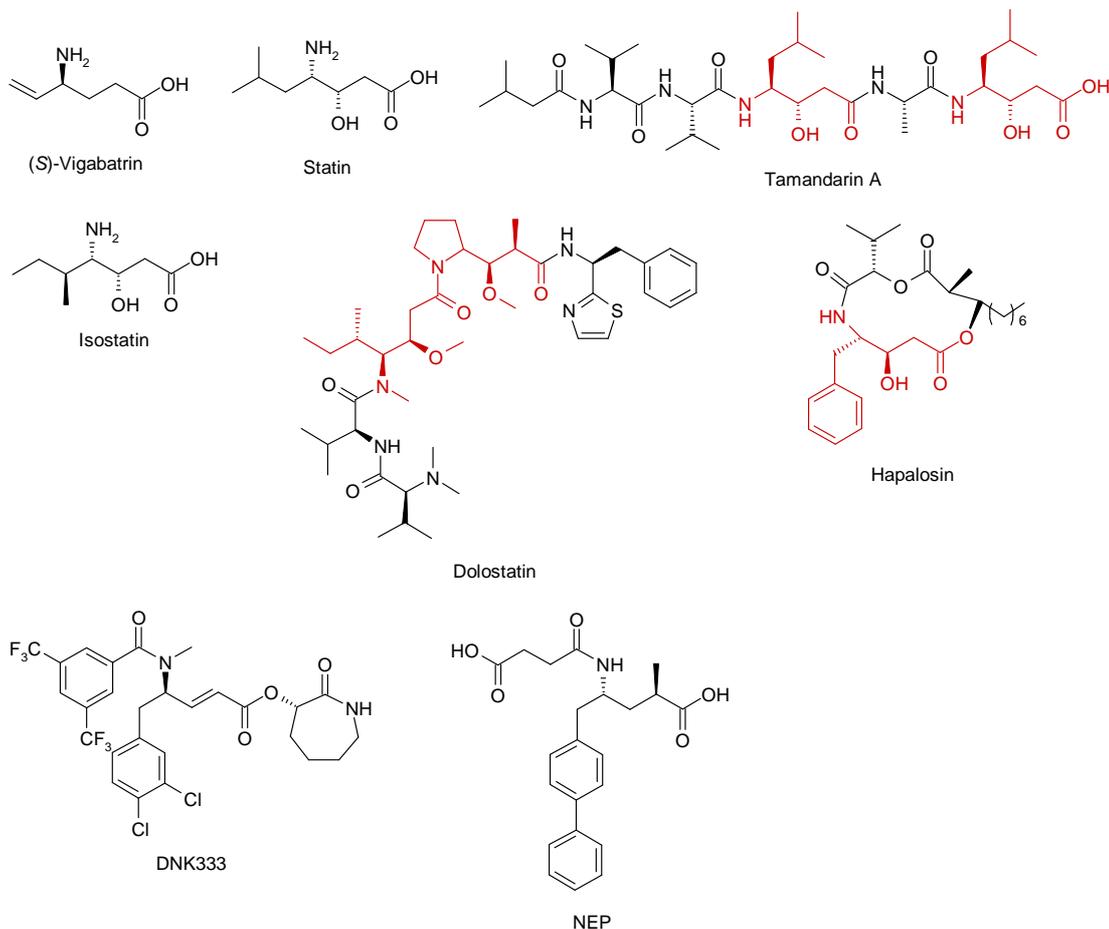


Abb. 1.1: γ -Aminosäurederivate mit pharmakologischer Wirkung.

Eine Auswahl an γ -Aminosäurederivaten ist in Abb. 1.1 dargestellt. (*S*)-Vigabatrin ist das wirksame Enantiomer eines als Racemat verkauften krampflösenden Mittels. Statin und seine Analoga inhibieren als Peptide (z.B. Tamandarin A, Dolostatin und Hapalysin) die Asparaginsäure-Protease, welche eine wichtige Rolle bei Krankheiten wie AIDS, Malaria und Alzheimer spielt.

DNK333 gehört als kleines Peptid in die Klasse der Neurokinine und ist als dualer Neurokininrezeptor-Antagonist aktiv, was eine mögliche Nutzung in der Behandlung von Atemwegserkrankungen eröffnet.^[3]

Das Dicarbonsäurederivat NEP zeigt seine Wirkung als neutraler Endopeptidase-Inhibitor mit potentieller Anwendung in der Behandlung von Bluthochdruck, kongestiver Herzinsuffizienz und Nierenleiden.^[4]

Diese wie auch andere α - oder β -substituierte Derivate sollten ausgehend von den entsprechenden enantiomerenreinen α,β -ungesättigten- γ -Aminosäurederivaten diastereoselektiv hergestellt werden können.^[5] Gelingt es also letztere enantiomerenrein zu erhalten, sind auch die in Abb. 1.1 dargestellten Substanzen zugänglich.

Grundsätzlich sind drei Wege zur Synthese von enantiomerenreinen Verbindungen mit einem Stereozentrum denkbar: 1. Verwendung von Edukten aus dem *chiral pool*, welche das Stereozentrum des Produktes bereits besitzen. 2. Diastereoselektive Synthese mit einer kovalent an ein Edukt gebundenen chiralen Hilfsgruppe. 3. Enantioselektive Synthese mit chiralen Reagenzien oder Katalysatoren.

α,β -Ungesättigte- γ -Aminosäurederivate werden in den meisten Fällen nach Methode 1 synthetisiert. Enantiomerenreine Aminosäuren werden zu den Aldehyden reduziert und dann in einer Wittig-Horner oder Horner-Emmons-Wadsworth Reaktion zu den Produkten umgesetzt. So können jedoch nur γ -Substituenten eingeführt werden, für welche die entsprechende enantiomerenreinen Aminosäuren, i.A. also natürliche, verfügbar sind. Aufgrund der Acidität des α -Protons in α -Aminoaldehyden ist eine hohe Racemisierungstendenz gegeben. Deshalb wurden spezielle Verfahren entwickelt, welche eine Racemisierung verhindern.^[6]

Methode 2 wurde in einigen Fällen ebenfalls angewandt. So kann (*R*)-(2*E*)-4-(*N*-Phenylethylimino)-pent-2-ensäureethylester mit 72 % de zum Amin reduziert werden.^[7]

Andere Wege über Methode 2 beruhen auf der diastereoselektiven Synthese von α -Hydroxy- β,γ - oder γ -Hydroxy- α,β -ungesättigten-Carbonsäurederivaten und deren

Palladium-katalysierten allylischen Aminierung zu den entsprechenden γ -Aminosäurederivaten.

Tanikaga et al. beschritten diesen Syntheseweg 1990 zum ersten Mal. Die Addition von (*R*)-*tert*-Butyl-*p*-chlorphenylsulphonylacetat an Aldehyde mit (1*R*)-10-Camphersulfonsäure-Zusatz und nachfolgender Elimination ergab mässige Enantiomerenreinheiten der Allylalkohole. Es wurde gezeigt, dass die anschliessende allylische Substitution das Amin enantiospezifisch ergab.^[8]

Sugiara et al. wählten Evans Auxilliare, um über die Dienolatchemie α -Benzylcarbonate mit hoher Enantiomerenreinheit zu erhalten. Diese wurden Palladium-katalysiert mit Tosylamid umgesetzt und ergaben die Tosylamine mit nicht ganz vollständiger Diastereospezifität.^[9]

Eine elegante Synthesestrategie wurde von Pedersen et al. entwickelt. Ausgehend von racemischen α -(Diphenylphosphoryl)aldehyden erhält man in einer diastereospezifischen Horner-Emmons-Wadsworth Reaktion mit dem Phosphorylacetat eines chiralen Alkohols die (*S,Z*)- und (*R,E*)-konfigurierten Produkte. Diese wurden dann als Gemisch in enantiokonvergenten¹ allylischen Aminierungen eingesetzt und ergaben die Produkte mit guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen.^[10]

Enantioselektive Synthesen (Methode 3) von α,β -ungesättigten- γ -Aminosäurederivaten sind nach meinem Kenntnisstand bislang nicht beschrieben.

1.2 Palladium-katalysierte allylische Substitution

Die Palladium-katalysierte allylische Substitution wurde von Tsuji und Trost entwickelt. In den nahezu vier Jahrzehnten seit ihrer Entdeckung entwickelte sich diese Reaktion, welche bei der Verwendung von weichen Kohlenstoffnucleophilen auch Tsuji-Trost Reaktion genannt wird, zu einer wertvollen asymmetrischen Synthesemethode. Sie gehört, mitunter auch wegen der vergleichsweise stabilen, intermediären π -Allyl-Palladiumkomplexen, zu den am intensivsten untersuchten Reaktionen der asymmetrischen Katalyse.

Als Substrate kommen Allylester, -carbonate und weniger häufig -phosphate, -carbamate, -phenolate und Vinylepoxide zum Einsatz. Allylische Substitutionen wurden auch schon mit Nitro- und Sulfon-Abgangsgruppen durchgeführt. Allylchloride werden in

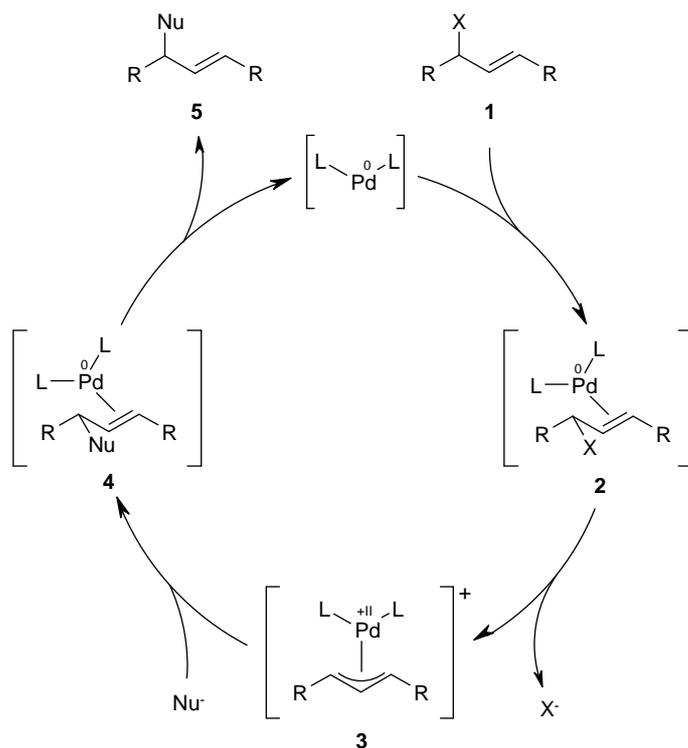
¹ Beide diastereomeren Edukte werden in ein Produktenantiomer umgewandelt.

enantioselektiven Reaktionen selten verwendet, da diese Edukte vielfach auch ohne Katalysator mit dem Nucleophil reagieren, was zu einer unselektiven Umsetzung führt.

Die Auswahl an Nucleophilen ist sehr gross. Am häufigsten werden Amine (prim., sek., Phthalimide, Amide, Aniline, Azid, Purine, etc.), verschiedenste Kohlenstoffnucleophile mit zwei Elektronenakzeptorsubstituenten und Enolate (aktiviert als Enamine oder als Allylenolcarbonat-Substrate), sowie Alkohole (Phenole, Alkylalkohole im Substrat als Allylcarbonat gebunden) verwendet.^[11]

1.2.1 Mechanismus

Palladium ändert im Verlaufe der Reaktion die formale Oxidationsstufe durch seine wechselnde Aktivität als Nucleophil und Elektrophil von Palladium(0) zu Palladium(II) und wieder zurück.



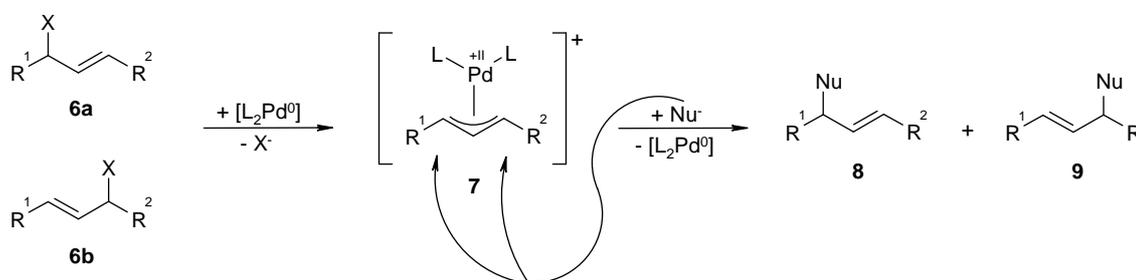
Schema 1.1: Katalysezyklus der Palladium-katalysierten allylischen Substitution.

Im ersten Schritt des Katalysezyklus bildet sich aus dem Substrat **1** und $[L_2Pd^0]$ der η^2 -Komplex **2**. Dieser reagiert dann durch Substitution der Abgangsgruppe X^- in einer

oxidativen Addition zum π -Allylkomplex **3** (η^3 -Komplex). Die Umkehrung dieses Schritts mit dem Nucleophil Nu^- führt zum η^2 -Komplex **4**, welcher schlussendlich in das Produkt **5** und den aktiven Katalysator $[\text{L}_2\text{Pd}^0]$ zerfällt.^[12]

Werden Substrate mit unterschiedlichen Substituenten verwendet, kann die Substitution im Gegensatz zu symmetrischen Allylsystemen zu zwei regioisomeren Produkten führen.

Mit Palladium-Katalysatoren entsteht aus beiden Substratisomeren **6** der Komplex **7**. Dieser kann dann vom Nucleophil an beiden Allyltermini angegriffen werden und die Regioisomere **8** und **9** bilden.

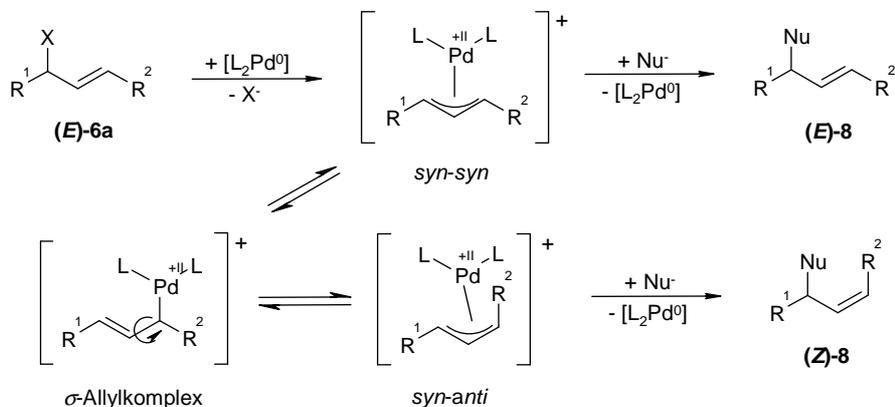


Schema 1.2: Bildung von Regioisomeren bei der allylischen Substitution an unsymmetrisch substituierten Allylsubstraten.

Die Regioselektivität wird von sterischen und elektronischen Faktoren des Substrats beeinflusst. Im Allgemeinen beobachtet man eine Substitution am sterisch weniger gehinderten Terminus. Besteht im Produkt die Möglichkeit die Doppelbindung mit einem der Reste zu konjugieren, so wird bevorzugt das konjugierte Produkt gebildet. Der nucleophile Angriff erfolgt zudem bevorzugt am Kohlenstoffatom das den stärkeren Elektronendonator trägt, was auf einen späten Übergangszustand mit schwacher Pd-C-Bindung hindeutet.^[13] Durch die Ligandenwahl ist es aber möglich, die Regioselektivität entscheidend zu verändern.^[14]

Während der allylischen Substitution kann es via π - σ - π -Umlagerung zu einer *E/Z*-Isomerisierung kommen. Der ausgehend vom *E*-Isomer des Substrats (*E*)-**6a** gebildete *syn*-

syn-π-Allylkomplex², kann zum *syn-anti-π*-Allylkomplex isomerisieren. Dieser reagiert dann mit dem Nucleophil zum *Z*-Produkt (**Z**)-8.



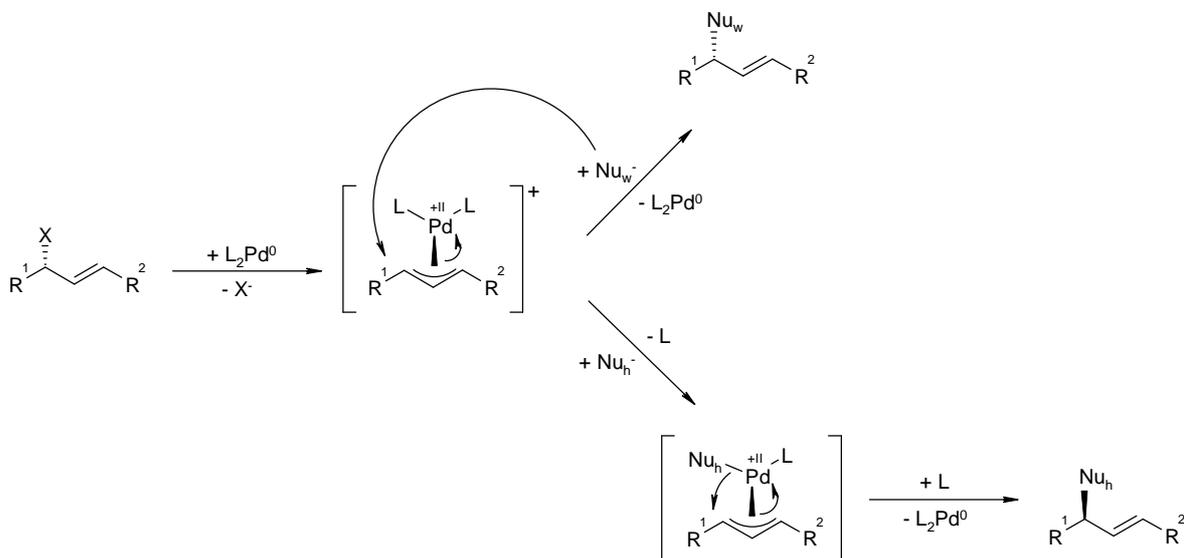
Schema 1.3: *E/Z*-Isomerisierung bei der allylischen Substitution. Der Einfachheit halber wird regioselektive Substitution am R^1 -substituierten C-Atom angenommen und vorausgesetzt, dass R^1 grösser ist als R^2 .

Das Ausmass der Isomerisierung wird durch die Grösse der Substituenten R^1 und R^2 bestimmt. Aufgrund der geringeren Stabilität der *anti-π*-Allylkomplex wird i.A. nur bei sehr kleinen Resten (z.B. $R^2=Me$) ein Anteil an *Z*-Produkt erhalten. Werden *Z*-Substrate eingesetzt und ist die Isomerisierung rasch im Vergleich zum nucleophilen Angriff, dann wird dasselbe *E/Z*-Produkteverhältnis wie bei der Substitution am *E*-Substrat beobachtet.^[12]

Der stereochemische Verlauf der allylischen Substitution war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Da bei der Produktbildung zwei unabhängige Bindungsänderungen am Stereozentrum erfolgen, sind unter Annahme von Stereospezifität vier Abläufe mit zwei unterschiedlichen Ausgängen möglich. Es hat sich gezeigt, dass die oxidative Addition unter Inversion verläuft und der stereochemische Verlauf der Gesamtreaktion im nucleophilen Angriff festgelegt wird. Werden weiche Nucleophile Nu_w wie stabilisierte Carbanionen (z.B. Malonsäurederivate), Stickstoff- und Sauerstoffnucleophile verwendet, verläuft der Angriff von ausserhalb des π -Allylkomplexes und damit unter Inversion. Man beobachtet deshalb Retention für die Gesamtreaktion. Bei harten Nucleophilen Nu_h wie z.B. Grignardreagenzien (allg. unstabilisierte Carbanionen) dagegen, findet eine

² *Syn/anti*-Nomenklatur in π -Allylkomplex: Der Deskriptor gibt die Stellung des Substituenten am Allylterminus rel. zur Stellung des Protons am zentralen Kohlenstoffatom des Allylfragments an.

Transmetallierung, gefolgt von einem intramolekularen Angriff des Nucleophils unter Retention statt, weshalb man Gesamtinversion beobachtet.^[11]



Schema 1.4: Stereochemischer Verlauf der Palladium-katalysierten allylischen Substitution mit weichen Nucleophilen Nu_w und harten Nucleophilen Nu_h. R¹ ≠ R². Der Übersichtlichkeit wegen wurde ein regioselektiver Angriff des Nucleophils am R¹-substituierten C-Atom angenommen.

1.2.2 Asymmetrische Katalyse

Für die Palladium-katalysierte allylische Substitution sind seit der Entdeckung der Reaktion viele Liganden entwickelt worden, um die Reaktion enantioselektiv zu gestalten. Im Folgenden soll der Fokus auf die asymmetrische allylische Aminierung von azyklischen Substraten gelegt werden.

Als Standardsubstrat für die Bestimmung der Effektivität eines Liganden in der asymmetrischen allylischen Substitution werden meist 1,3-Diphenylallylalkoholderivate verwendet. Aufgrund der Symmetrie dieses Eduktes ist deshalb kein Gemisch aus regioisomeren Produkten und im Gegensatz zu unsymmetrisch substituierten Allylsystemen keine Umsatzabhängigkeit der Produktenantiomerenreinheit wie bei einer kinetischen Racematspaltung zu erwarten.

Die chiralen Standardliganden (BINAP, Chiraphos, etc. S. Abb. 1.2), die sich z.B. in Hydrierungen bewährten, ergeben nur schlechte Enantioselektivitäten in der allylischen Substitution. Die unterschiedliche Selektivität dieser beiden Katalysen dürfte in der

unterschiedlichen Distanz zwischen dem Ort des enantioselektivitätsbestimmenden Schritts und dem chiralen Liganden begründet sein. Bei der Hydrierung findet die Enantioselektion am Metallzentrum des Komplexes statt, während bei der allylischen Substitution der Angriff bei den hauptsächlich verwendeten weichen Nucleophilen von der dem Liganden entgegengesetzten Seite, also von ausserhalb des Komplexes erfolgt. Die Enantioselektion ist deshalb bei letzterer Reaktion durch den Liganden schwieriger zu beeinflussen.

Trost et al. entwickelten aufgrund dieser Überlegungen C_2 -symmetrische Liganden mit einem grösseren Bisswinkel³ (z.B. **L1** und **L2**), welche die Drehung des π -Allylliganden während des Reaktionsweges zum Übergangszustand besser kontrollieren.^[15]

Ein anderer Ansatz wurde von Pfaltz^[16], Helmchen^[17] und Williams^[18] gewählt. Sie entwarfen unsymmetrische Phosphinoxazoline (PHOX-Liganden, z.B. **L3-5** in Abb. 1.2), welche Enantioselektivität durch den trans-Effekt des Phosphoratoms erwirken.

Eine der ersten erfolgreichen Liganden wurde von Hayashi et al. entwickelt. Die Enantioselektion wird durch den dirigierten Angriff des Nucleophils mit dem bifunktionalen Liganden **L6** hervorgerufen.^[19]

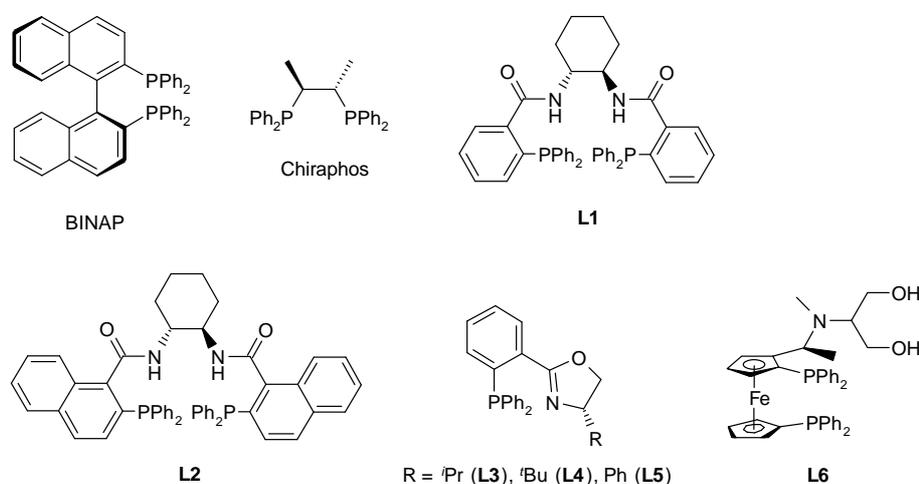
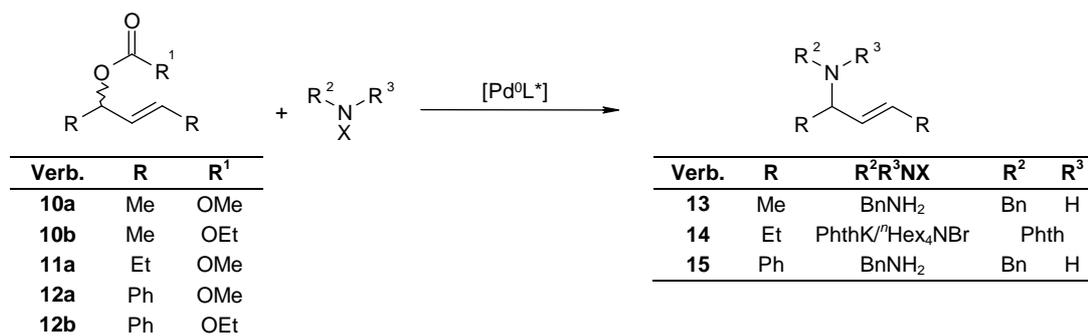


Abb. 1.2: Eine Auswahl an chiralen Liganden.

Diese Liganden wurden u.a. in der Palladium-katalysierten allylischen Aminierung von symmetrisch substituierten Allylalkoholderivaten getestet (Schema 1.5, Tab. 1.1).

³ Der Bisswinkel (engl.: bite angle) ist durch die P–Pd–P-Bindungen definiert. Je grösser dieser ist, desto näher rücken die koordinierenden Atome und deren Substituenten an das Allylfragment heran.



Schema 1.5: Asymmetrische Palladium-katalysierte allylische Aminierungen von symmetrischen Allylsystemen mit verschiedenen chiralen Liganden L*.

Die PHOX-Liganden **L3-5** und der Ferrocenyl-Ligand **L6** ergaben mit dem sterisch weniger anspruchsvollen Substraten **10** und Benzylamin als Nucleophil mässige Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten. Mit Ligand **L1** hingegen wurde bei der Aminierung von **11a** mit Kalium-Phthalimid eine hohe Enantioselektivität und Ausbeute erhalten. Bei der Reaktion der sperrigeren Edukte **12** mit Benzylamin unter Verwendung der Liganden **L3-6** hingegen, konnten die Produkte jedoch mit guter Ausbeute und Enantiomerenreinheit isoliert werden. Ligand **L1** wurde in der allylischen Aminierung von **12a** nicht benutzt, kam aber bei der entsprechenden Alkylierung zum Einsatz. Die Reaktion mit diesem Substrat verlief langsam und ergab das Produkt mit niedriger Ausbeute und tiefem Enantiomerenüberschuss. Die Trost-Liganden **L1** und **L2** sind generell gut geeignet für die asymmetrische allylische Substitution von sterisch weniger anspruchsvollen Substraten (auch Cycloalk-2-en-1-olderivate).

Tab. 1.1: Asymmetrische Palladium-katalysierte allylische Aminierungen von symmetrischen Allylsystemen mit verschiedenen chiralen Liganden L*.

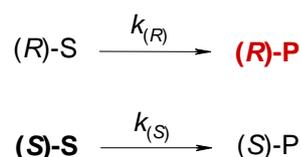
Ligand	<i>ee</i> /% (Substrat, <i>Y</i> /%)			Lit.
	13	14	15	
L1	-	94 (11a , 78)	-	[20]
L3	51 (10b , 48)	-	87 (12b , 97)	[21]
L4	57 (10b , 87)	-	88 (12b , 93)	[21]
L5	93 (10b , 93)	-	94 (12b , 98)	[21]
L6	70 (10a , 47)	-	97 (12a , 93)	[19]

1.3 Kinetische Racematspaltung und dynamisch kinetische asymmetrische Umwandlung

Die kinetische Racematspaltung ist eine Methode zur Herstellung von enantiomerenreinen Verbindungen, die das Spektrum der chiralen Substanzen über den aus dem *chiral pool* zugänglichen erweitert.

Bei der kinetischen Racematspaltung wird die unterschiedliche Reaktivität eines chiralen Katalysators gegenüber den beiden Enantiomeren des als Racemat eingesetzten Edukts genutzt, um ein Substrantenantiomer in das Produkt zu überführen. Die Enantiomerenüberschüsse von Edukt und Produkt sind vom Umsatz abhängig. Die Enantiomerenreinheit des Edukts nimmt mit fortschreitender Reaktion zu, während die des Produkts abnimmt. Es ist also möglich, auch bei geringerer Enantioselektivität für das Substrat gute Enantiomerenreinheit auf Kosten der Ausbeute zu erreichen. Beim Produkt ist dies nicht möglich, da die maximale Enantiomerenreinheit nur durch die Enantioselektivität gegeben ist. Nachteilig für die kinetische Racematspaltung wirkt sich die auch im Idealfall auf 50 % beschränkte Ausbeute aus. Ist enantiomerenreines Produkt gewünscht, kann dies ggf. durch einen iterativen Prozess umgangen werden, in dem das zurückbleibende Edukt nach der Reaktion racemisiert und die kinetische Racematspaltung dann wiederholt wird. Falls das Edukt enantiomerenrein erhalten werden soll, ist das Produkt so zu wählen, dass es sich einfach in das Edukt umwandeln lässt, welches anschliessend racemisiert und erneut der kinetischen Racematspaltung unterworfen wird.

Kinetische Racematspaltungen lassen sich oft mit einer Kinetik pseudo-erster Ordnung beschreiben, was bei vielen Reaktionen mit z.B. chiralen Katalysatoren zutrifft (Schema 1.6). Dann lässt sich die Enantioselektivität quantitativ als Selektivitätsfaktor E ausdrücken (G1). Mit diesem lässt sich dann der Enantiomerenüberschuss in Abhängigkeit des Umsatzes berechnen (Abb. 1.3).^[22]



Schema 1.6: Schematische Darstellung einer kinetischen Racematspaltung.

$$E = \frac{k_{(R)}}{k_{(S)}} > 1$$

G1: Definition des Selektivitätsfaktors E mit den Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k .

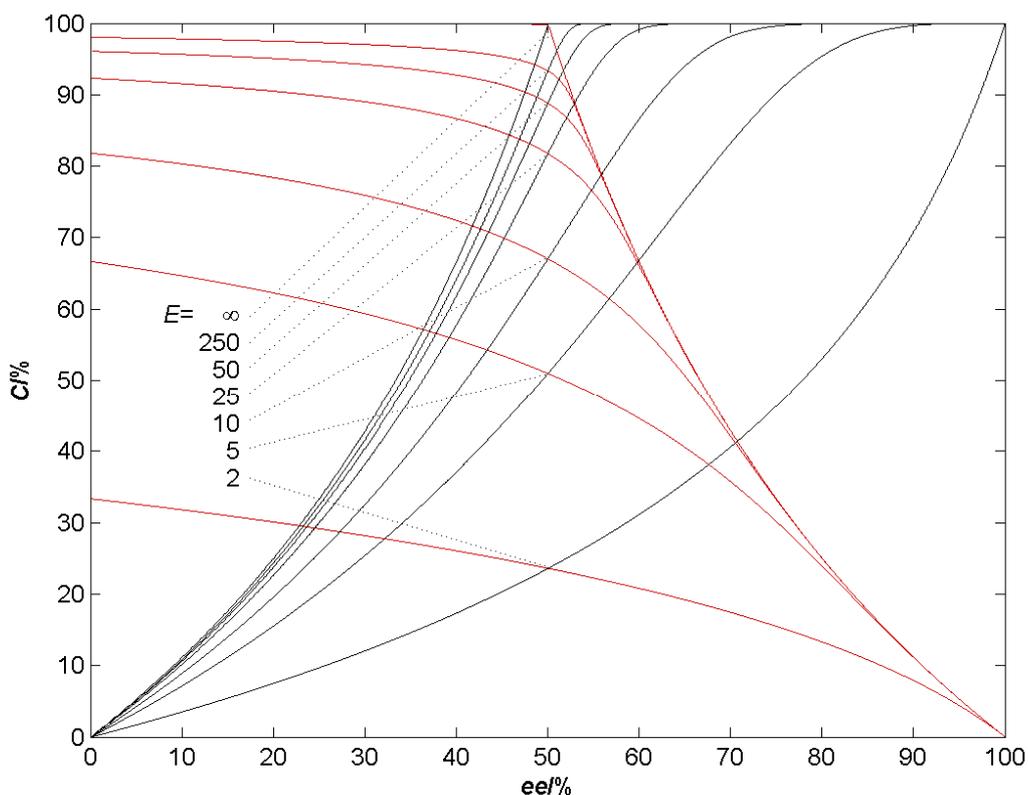


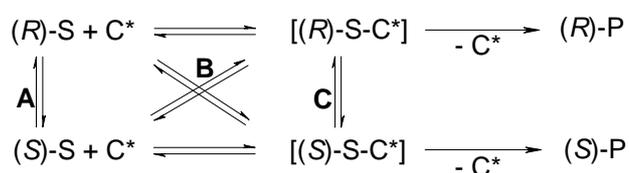
Abb. 1.3: Enantiomerenüberschuss der Substrats (–) und des Produktes (–) in Abhängigkeit des Umsatzes C und verschiedener Selektivitätsfaktoren E .

Eine Möglichkeit, um vollständigen Umsatz bei hoher Enantiomerenreinheit des Produktes zu erreichen, ist die dynamische kinetische asymmetrische Umwandlung (DYKAT)⁴. Um einen solchen Prozess zu ermöglichen, muss entweder das Edukt S *in situ* racemisieren oder die diastereomeren Zwischenprodukte müssen sich ineinander umwandeln können⁵. Im ersten Fall ist der nachfolgende Schritt massgebend für die Enantioselektivität. Dies trifft auch im zweiten Fall zu, sofern eine Curtin-Hammett Situation gegeben ist. Andernfalls (nicht-Curtin-Hammett) ist auch eine Anreicherung eines Komplexeimers denkbar.

⁴ Engl.: **D**ynamic **k**inetic **a**symmetric **t**ransformation. Es wird auch der Begriff dynamische kinetische Racematspaltung (engl.: dynamic kinetic resolution) verwendet. In der vorliegenden Arbeit wird DYKAT verwendet, da es sich bei einem solchen Prozess nicht mehr um eine "Spaltung" im engeren Sinn handelt.

⁵ Bei symmetrischen Allylsystemen wird aus beiden Substratenantiomeren dasselbe Stereoisomer gebildet, was ebenfalls einer DYKAT entspricht, hier aber nicht näher betrachtet werden soll.

Eine Substratracemisierung kann durch einen von der produktliefernden Reaktion unabhängigen Prozess **A** oder durch racemisierende Rückreaktion **B** geschehen. Epimerisierung auf der Stufe des Komplexes kann direkt (**C**) oder via Rückreaktion **B** erfolgen (Schema 1.7).



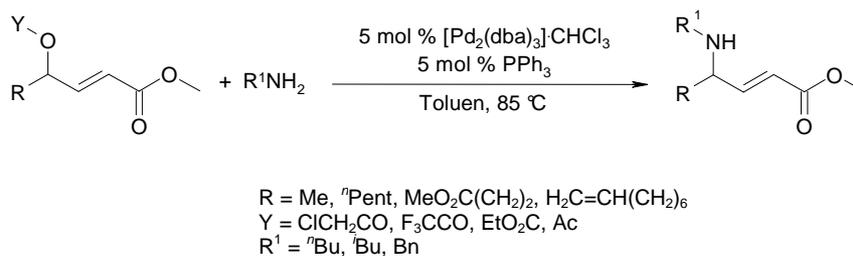
Schema 1.7: Darstellung der verschiedenen Wege zu einer DYKAT mit einem chiralen Reagenz oder Katalysator C^* .

Bei der Palladium-katalysierten allylischen Substitution sind DYKAT über **C** bekannt. Die Palladiumkomplexe von in der Allylposition geminal gleich substituierten Substraten epimerisieren bei genügend langsamem nucleophilen Angriff über eine π - σ - π -Umlagerung.^[12] DYKAT von anderen, unsymmetrisch substituierten Allylsystemen sind nur in seltenen Fällen beobachtet worden.^[23]

1.4 Aufgabenstellung

Frühe Arbeiten von Tsuji et al. über die Palladium-katalysierte allylische Substitution von Allylacetaten mit α -Carboxylat- und α -Nitrilfunktionen zeigten, dass die Alkylierung mit Malonsäuredimethylester aufgrund der Substitution mit elektronenziehenden Gruppen regioselektiv in γ -Position erfolgt. Bei den Nitrilen wurden die Produkte als Gemische der *E*- und *Z*-Isomere erhalten, während der Methylester nur das *E*-Isomer ergab.^[24] Später beobachteten Deardorff et al. bei der Verwendung von Azid als Nucleophil dasselbe Verhalten bei dieser Substratklasse.^[25]

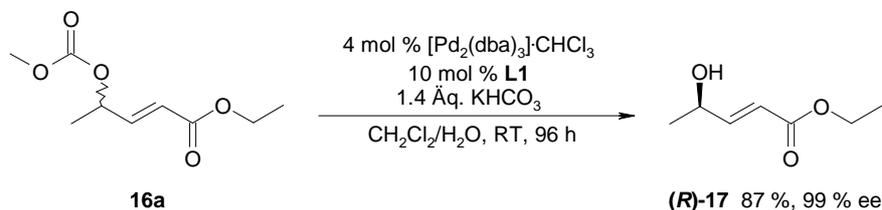
Tanikaga et al. verwendeten 1987 erstmals γ -Hydroxyalk-2-ensäurederivate als Substrate für die Palladium-katalysierte allylische Aminierung zur Synthese von γ -Aminoalk-2-ensäurederivaten (Schema 1.8).^[26]



Schema 1.8: Palladium-katalysierte allylische Aminierung von γ -Hydroxyalk-2-ensäurederivate.

Unter den gewählten Reaktionsbedingungen wurde Chloracetat als Abgangsgruppe der Wahl identifiziert, da so keine Eliminierung zum Dien wie mit Acetat und Ethylcarbonat und keine kompetitive Amidierung der Triflatgruppe im Substrat erfolgte.

Bislang sind jedoch keine asymmetrischen allylischen Aminierungen mit γ -Hydroxyalk-2-ensäurederivaten in der Literatur beschrieben worden. Asymmetrische allylische Substitutionen mit anderen Nucleophilen waren zu Beginn dieser Arbeit ebenfalls nicht bekannt. Gais et al. publizierten im September 2005 die DYKAT von Allylcarbonat **16a** zum Allylalkohol (**R**)-**17**.^[27]



Schema 1.9: Palladium-katalysierte allylische Substitution in der DYKAT von Allylcarbonaten zu Allylalkoholen.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte nun die asymmetrische allylische Aminierung von γ -Hydroxyalk-2-ensäurederivaten untersucht werden. Das Substratgerüst war an mehreren Stellen zu variieren (R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Abb. 1.4).

Als Ausgangssubstrat wurde der α -unsubstituierte Ethylester mit einer Chloracetat-Abgangsgruppe ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{Et}$, $\text{X}=\text{O}$, $\text{Y}=\text{ClCH}_2\text{CO}$) gewählt, da solche Edukte wie Eingangs erwähnt, bereits in allylischen Substitutionen verwendet wurden und die Produkte bei Bedarf unter vergleichsweise milden Bedingungen in die Amide überführt werden können.

In einem zweiten Schritt sollten dann α -Methylanaloga ($R^2=Me$) hergestellt und der allylischen Aminierung unterworfen werden. Aufgrund der sterischen Wechselwirkung der α -Methylgruppe mit dem Liganden im π -Allylkomplex, sollten bei diesen Substraten einfacher ansprechende Enantioselektivitäten erreichbar sein. Im Vergleich zu den α -unsubstituierten Edukten, ist aber eine grössere Tendenz zur *E/Z*-Isomerisierung zu erwarten.

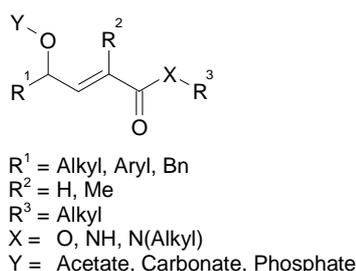


Abb. 1.4: Substrate für die Palladium-katalysierte allylische Aminierung.

Schliesslich sollte die Reaktion der entsprechenden sekundären und tertiären Amide ($R^2=H, Me, X=NH$ oder $N(\text{Alkyl})$) untersucht werden. Durch den schwächeren $-M$ -Effekt unterscheiden sie sich elektronisch von den Estern, die hohe Regioselektivität ist jedoch immer noch gegeben. Zudem besitzen Amidfunktionen einen Substitutionsfreiheitsgrad mehr, was die Möglichkeit zur besseren sterischen Feinabstimmung im Vergleich zu den Estern eröffnet.

Bei allen Substraten sollten auch andere Abgangsgruppen getestet werden, falls Chloracetate nicht die gewünschten Ergebnisse lieferten.

Da es sich bei den zu untersuchenden Substraten um unsymmetrisch substituierte Allylsysteme handelt, war eine asymmetrische Synthese mit dem Reaktionsverlauf einer kinetischen Racematspaltung zu erwarten. Würden Hinweise auf ein von einer kinetischen Racematspaltung abweichendes Verhalten festgestellt, so könnte allenfalls eine DYKAT erwirkt werden.

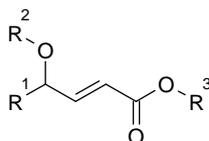
2

γ -SUBSTITUIERTE
4-AMINO BUT-2-EN-SÄUREESTER-
DERIVATE

2 γ -Substituierte 4-Aminobut-2-ensäureester-Derivate

2.1 Substratsynthese

Es sollen 4-Hydroxybut-2-ensäureester-Derivate mit verschiedenen Substituenten R^1 , R^3 und unterschiedlichen Abgangsgruppen R^2O^- hergestellt werden.



$R^1 = \text{Me, } t\text{Bu, Bn, Ph}$
 $R^2 = \text{Ester, Carbonate, Phosphate, Carbamate}$
 $R^3 = \text{Et, } t\text{Bu}$

Abb. 2.1: Substrate für die allylische Aminierung.

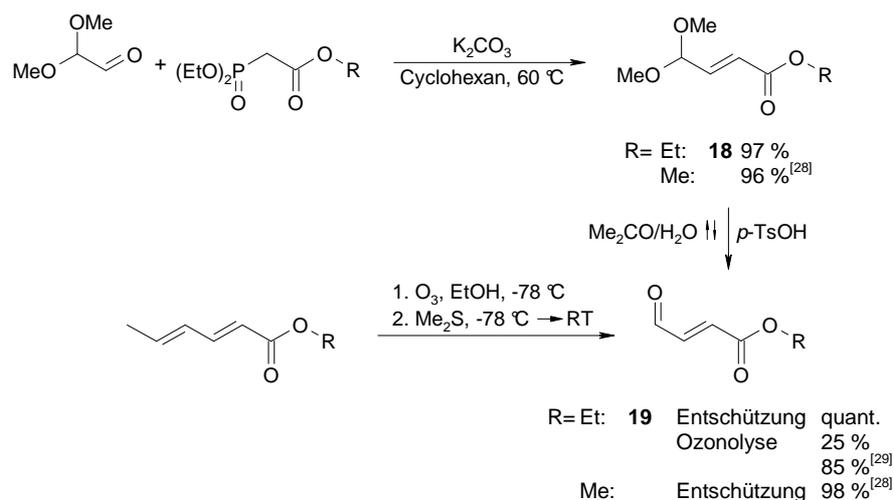
Die Abgangsgruppe (Ester, Carbonate, Phosphate, Carbamate) für die allylische Substitution soll zwecks leichter Variierbarkeit des Substrats erst in der Endstufe eingeführt werden.

Die Addition von Organometallverbindungen an (2*E*)-4-Oxobut-2-ensäureester ist besonders geeignet, da so ausgehend von einer Verbindung verschiedene Substituenten in γ -Stellung eingebracht werden können.

2.1.1 Synthese der Allylalkohole

Zu Beginn sollte nur der Ethylester **19** hergestellt werden (Schema 2.1). 4-Oxobut-2-ensäureester sind mit hoher *E*-Selektivität durch eine Horner-Emmons-Wadsworth Reaktion mit 2,2-Dimethoxyacetaldehyd und anschliessender Entschützung des Acetals **18** zugänglich.^[28]

Alternativ bietet sich insbesondere zur Herstellung von grösseren Mengen (2*E*)-4-Oxobut-2-ensäureester die Ozonolyse von Sorbinsäureestern an.^[29]

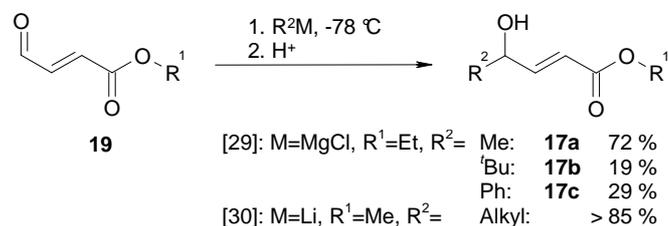


Schema 2.1: Synthese von (2E)-4-Oxobut-2-ensäureethylester **19**.

Der Reaktionsweg über die Horner-Emmons-Wadsworth Reaktion führte mit sehr hoher Ausbeute zu **19**. Die Ausbeute bei der Ozonolyse nach der Destillation und der Chromatographie betrug jedoch nur 25 % (Schema 2.1). Der Grund hierfür könnte die längere thermische Belastung des Produktes bei der Aufarbeitung und der Reinigung durch Destillation⁶ aufgrund der grösseren Produktmenge im Vergleich zur Literatur sein.

Die Addition von Organometallverbindungen an **19** wurde in der Literatur schon mehrfach beschrieben. Meistens wurden Grignard-Reagenzien verwendet, wobei die Ausbeuten zwischen 19 und 72 % lagen (Schema 2.2).^[30]

Stotter et al. stellten fest, dass durch die Verwendung von Alkyllithiumverbindungen höhere Ausbeuten erhalten werden als beim Einsatz von Alkylgrignard-Reagenzien.^[31]

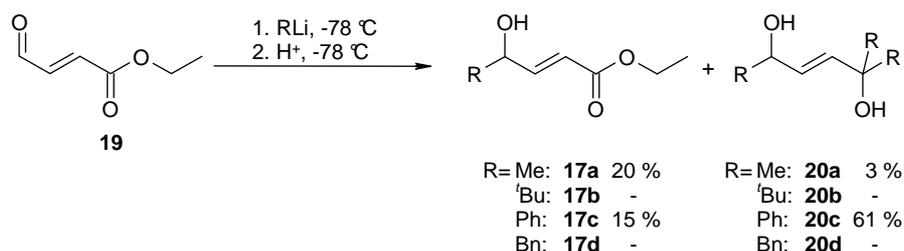


Schema 2.2: Literatursynthesen von 4-substituierten (2E)-4-Hydroxybut-2-ensäureestern.

⁶ Bei der Aufarbeitung wurde nach dem Eindampfen des Extraktes ein viskoses Öl erhalten. Bei der Destillation wurde der Sumpf zunehmend viskoser (\rightarrow Polymerisation).

Deshalb wurden, ausser beim Versuch die Benzylgruppe einzuführen, zunächst Lithiumorganyle verwendet.

Die Reaktion von **19** mit Methyl-, Phenyl- und *tert*-Butyllithium führten nicht oder nur mit geringen Ausbeuten zu den gewünschten Produkten. Als Nebenprodukte bei der Umsetzung mit Methyl- und Phenyllithium konnten die Dirole, welche aus der dreifachen Addition entstanden, isoliert werden. Bei der Umsetzung mit *tert*-Butyllithium wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten.



Schema 2.3: Synthese von γ -substituierten (2*E*)-4-Hydroxybut-2-ensäureethylester mit Lithiumorganylen.

Die Reaktion von Benzylmagnesiumbromid mit **19** ergab ebenfalls ein Komplexes Produktgemisch. Da das Benzyl-substituierte Allylalkoholderivat **17d** mit dem Grignard-Reagens nicht hergestellt werden konnte, wurde nach weniger reaktiven Benzylmetall-Verbindungen als Nucleophile gesucht. Es boten sich dazu Benzylzinkhalogenide oder BnCu(CN)ZnBr (ein Knochelcuprat) an, welche bekanntermassen viele funktionelle Gruppen tolerieren.^[32]

Da Knochelcuprate bei der Reaktion an α,β -ungesättigte Aldehyde bevorzugt 1,4-Addition ergeben, muss Bortrifluoridetherat als Lewisäure zugegeben werden, um das gewünschte 1,2-Addukt zu erhalten.^[33]

Die Addition von BnCu(CN)ZnBr an **19** in Gegenwart von Bortrifluoridetherat ergab das gewünschte Produkt **17c** mit 52 % Ausbeute. Das 1,4-Addukt **21** wurde als Nebenprodukt mit 15 % Ausbeute isoliert. Mit Benzylzinkbromid verlief die Reaktion ohne Bildung von **21** und **17d** wurde mit 70% Ausbeute erhalten (Schema 2.4).⁷

⁷ Die Ausbeuten sind durch GC/LC-Flächenprozent korrigiert, da nicht die gesamte Produktmenge mit genügender Reinheit erhalten werden konnte. **21** wurde durch ¹H-NMR und HR-MS (partielle Oxidation) identifiziert.

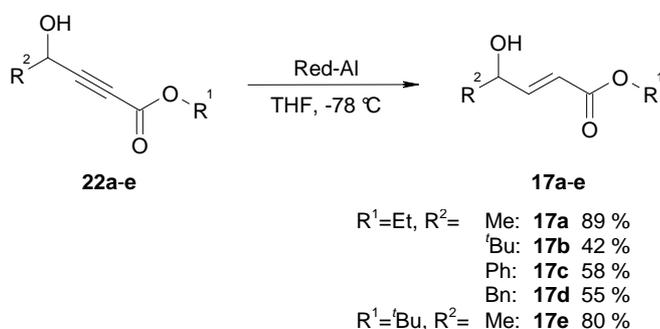
wurde wegen der schwierigen Reinigung mit tieferer Ausbeute erhalten als die analogen Verbindungen.

Bei der Synthese von **22a,b** mit LDA konnten die Diisopropylamide **23a,b** als Nebenprodukte isoliert werden. Dies legt den Schluss nahe, dass wenigstens ein Teil der Nebenprodukte durch das Amin verursacht werden. Tatsächlich traten weniger Nebenreaktionen auf und **22a** wurde mit höherer Ausbeute erhalten, wenn die Deprotonierung von Propiolsäureethylester mit dem sterisch anspruchsvolleren Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (LTMP) durchgeführt wurde.

Der *tert*-Butylester **22e** wurde ebenfalls mit guter Ausbeute auf diesem Weg hergestellt.

Die *E*-selektive Reduktion von 4-Hydroxyalk-2-ensäureester zu 4-Hydroxyalk-2-ensäureester wurde in der neueren Literatur beschrieben. Meta und Koide^[35] verwendeten hierfür Natriumborhydrid oder NaAlH₂[O(CH₂)₂OMe]₂ (Red-Al). Rao et. al.^[36] gelang die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid.

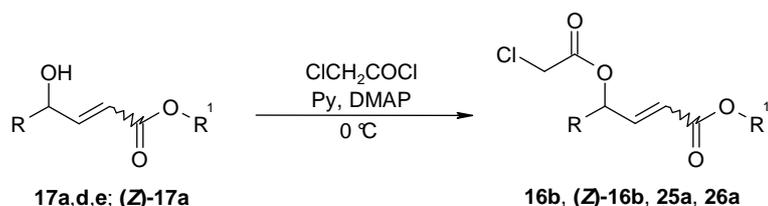
Erste Experimente mit Natriumborhydrid als Hydridquelle bei der Reduktion von **22a,b** lieferten Produktgemische. Es wurde deshalb Red-Al bei -78 °C verwendet, was zu den gewünschten Produkten führte (Schema 2.6). Die mässigen Ausbeuten von **17b-d** sind auf Verlust bei der Aufarbeitung oder der Reinigung zurückzuführen.



Schema 2.6: Synthese von γ -substituierten (2*E*)-4-Hydroxybut-2-ensäureestern durch Red. der Alkine.

Die Hydrierung von 4-Hydroxybut-2-ensäureesterderivaten zu den *Z*-Alkenen kann nach Soucy et al.^[37] mit Lindlarkatalysator (5 % Pd/CaCO₃ mit Blei deaktiviert) oder nach di Giacomo et al.^[38] mit Pd/BaSO₄/Chinolin erfolgen.

Die Hydrierungen mit Lindlarkatalysator ergaben mässige Selektivitäten zugunsten des gewünschten Produktes. Es wurden Gemische aus den entsprechenden *Z*-Isomeren, *E*-Isomeren und 4-Hydroxybutansäureethylester-Derivaten **24** gebildet (HPLC-MS).

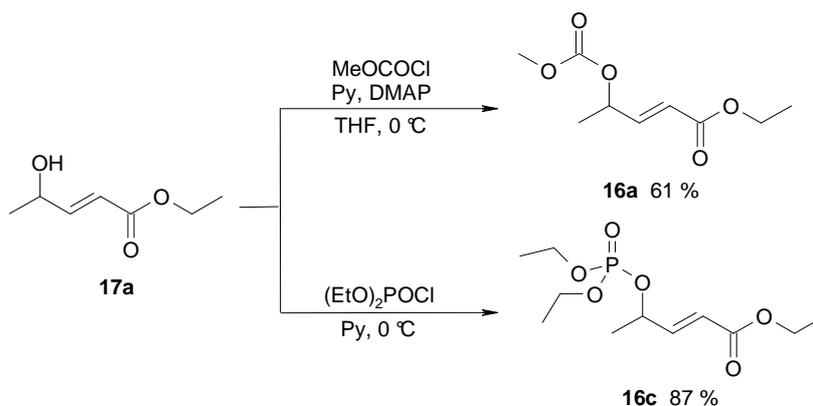


Schema 2.8: Einführung der Chloracetat-Abgangsgruppe.

Tab. 2.2: Einführung der Chloracetat-Abgangsgruppe.

Verb.	R	R ¹	DB-Konf.	Lsm.	Y/%
(Z)-16b	Me	Et	<i>Z</i>	THF	77
16b	Me	Et	<i>E</i>	THF	74
25a	Me	^t Bu	<i>E</i>	Toluen	91
26a	Bn	Et	<i>E</i>	THF	91

Nach derselben Vorschrift von Tanikaga et al. für die Synthese eines analogen Ethylcarbonats wurde das Methylcarbonat **16a** mit 61 % Ausbeute aus **17a** hergestellt. Es musste ein 40-facher Überschuss an Methylchlorformiat zugegeben werden, um einen akzeptablen Umsatz zu erreichen.

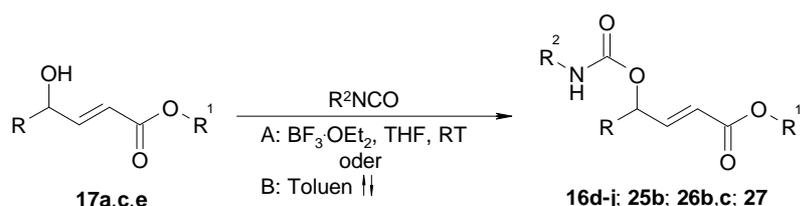


Schema 2.9: Einführung der Methylcarbonat- und Diethylphosphat-Abgangsgruppe.

Wie Wuts et al. feststellten, scheint die Zersetzung von Methylchlorformiat eine vollständige Umsetzung des Alkohols ohne grösseren Überschuss des Reagenz zu verhindern.^[40] Im folgenden wird deshalb die Methode von Wuts et al. zur Synthese von Methylcarbonaten angewandt.

Das Phosphat **16c** wurde mit guter Ausbeute aus **17a** mit Diethylchlorphosphat in Pyridin hergestellt (Schema 2.9).

Die sekundären Carbamate **16d-j**, **25b** und **10b,c** wurden aus den entsprechenden Alkoholen **17a,c,e** und Isocyanaten nach zwei unterschiedlichen Methoden hergestellt (Schema 2.10, Tab. 2.3). Bei der Methode A wird Bortrifluoridetherat zugesetzt und die Reaktion bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran durchgeführt.^[41] Methode B verzichtete auf eine Lewisäure, die Reaktion findet daher in Toluol unter Rückfluss statt.^[42]



Schema 2.10: Einführung von Carbamat-Abgangsgruppen.

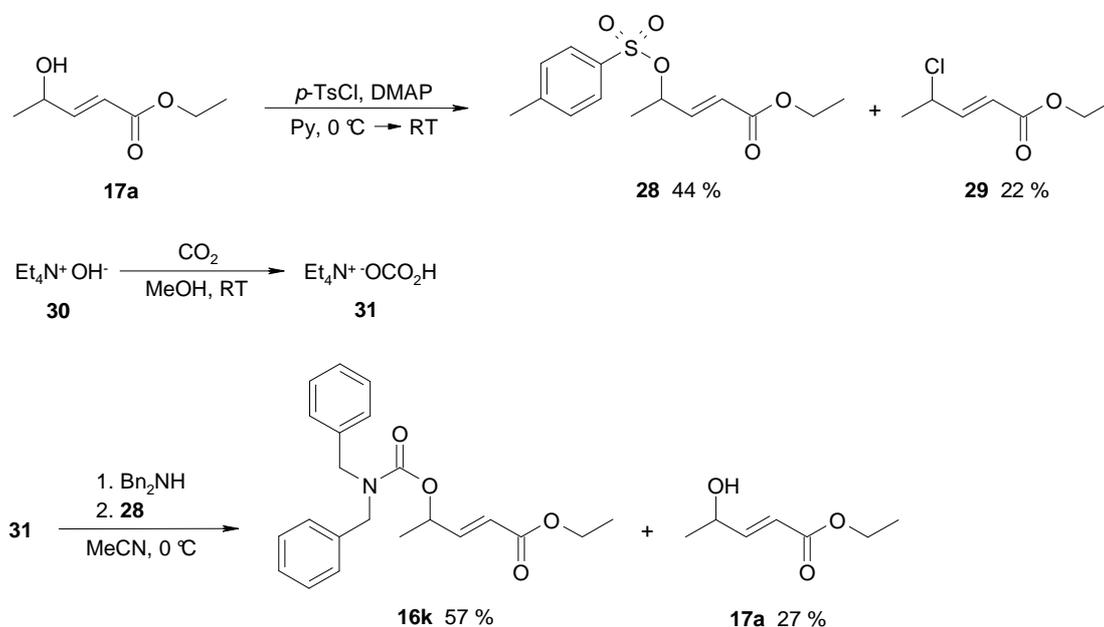
Ausser bei der Synthese von **25b** ergaben beide Methoden die Carbamate mit Ausbeuten ≥ 82 %. Wurde Bortrifluoridetherat bei der Umsetzung des *tert*-Butylesters **17e** mit Benzylisocyanat verwendet, konnte nur die Säure **27** mit niedriger Ausbeute isoliert werden (Schema 2.10). Durch Erhitzen des Alkohols mit dem Isocyanat in Toluol konnte die gewünschte Verbindung dennoch hergestellt werden.

Tab. 2.3: Einführung von Carbamat-Abgangsgruppen.

Verb.	R	R ¹	R ²	Methode	Y/%
16d	Me	Et	ⁿ Bu	B	95
16e	Me	Et	Bn	A	85
16e	Me	Et	Bn	B	82
16f	Me	Et	Cy	B	85
16g	Me	Et	Ph ₂ CH	A	94
16h	Me	Et	^t Bu	B	99
16i	Me	Et	Ph	A	88
16j	Me	Et	PMP ^{a)}	B	90
25b	Me	^t Bu	Bn	B	90
26b	Bn	Et	Bn	B	86
26c	Bn	Et	PMP ^{a)}	B	92
27	Me	H	Bn	A	21

^{a)} PMP=4-Methoxyphenyl

Zur Synthese der tertiären Carbamate wurden ebenfalls zwei Methoden angewandt. Bei der Methode A handelt es sich um eine nucleophile Substitution, wobei Carbamat-Anionen die Nucleophile darstellen, und Tosylate oder Bromide als Elektrophile fungieren.^[43]

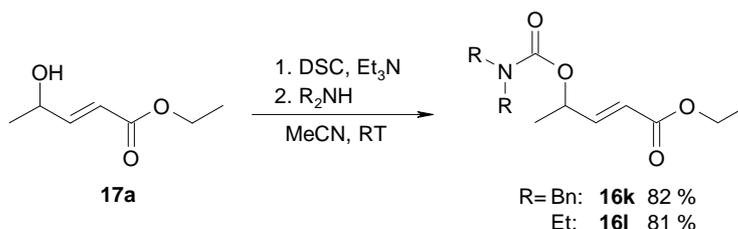


Schema 2.11: Einführung der Dibenzylcarbamat-Abgangsgruppe durch nucleophile Substitution.

Das Tosylat **28** wurde aus **17a** mit Tosylchlorid hergestellt, wobei sich auch das Chlorid **29** bildete.⁸ **28** wurde dann mit Tetraethylammonium-*N,N*-dibenzylcarbamate, mit 25 % Ausbeute bezogen auf **17a**, zu **16k** umgesetzt (Schema 2.11). In dieser Stufe wurde auch Alkohol **17a** gebildet. Dies könnte durch nucleophile Substitution mit im Überschuss vorhandenem Hydrogencarbonat-Anion **30** und darauffolgender Decarboxylierung des gebildeten Allylhydrogencarbonats verursacht worden sein.

Methode B geht von den Alkoholen aus, welche mit Di-(*N*-succinimidyl)carbonat (DSC) in die gemischten Aktivcarbonate überführt werden, um dann mit dem entsprechenden Amin zum gewünschten Carbamat zu reagieren (Schema 2.12).^[44]

⁸ Das Chlorid bildete sich erst beim Erwärmen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur (um vollständigen Umsatz des Alkohol zu erreichen) in grösseren Mengen.

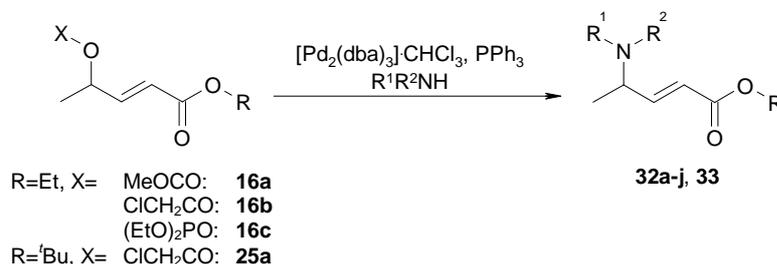


Schema 2.12: Einführung von tertiären Carbamat-Abgangsgruppen durch Aktivierung mit DSC.

Dibenzylcarbamate **16k** und Diethylcarbamate **16l** wurden so in guten Ausbeuten erhalten. Diese Methode ist aufgrund der höheren Ausbeute und dem kürzeren Syntheseweg der zuvor beschriebenen vorzuziehen, wenn es darum geht, schnell kleinere Mengen an tertiären Carbamaten herzustellen.

2.2 Synthese der racemischen Produkte der allylischen Aminierung

Die racemischen 4-Aminopent-2-ensäureesterderivate wurden durch allylische Aminierung des racemischen Chloracetats **16b** und **25a** oder des racemischen Phosphats **16c** mit dem entsprechenden Amin hergestellt. Erste Reaktionen in Toluol bei 80 °C nach der Vorschrift von Tanikaga et al.^[25] liefen sehr schnell ab, es entstanden aber mehrere Nebenprodukte (HPLC, DC). Die Reaktionstemperatur wurde deshalb reduziert, was die Selektivität – bei akzeptablen Reaktionszeiten – stark erhöhte.



Schema 2.13: Synthese der racemischen Produkte der allylischen Aminierung.

Die Allylamine **32a-j** und **33** konnten so mit Ausbeuten zwischen 46 und 90 % synthetisiert werden (Tab. 2.4). Die unterschiedlichen Ausbeuten sind hauptsächlich auf Verluste bei der Aufarbeitung und Reinigung zurückzuführen.

Tab. 2.4: Synthese der racemischen Produkte der allylischen Aminierung.

Verb.	Edukt	R	R ¹	R ²	Lsm.	T/°C	Y/%
32a	16c	Et	ⁿ Bu	H	CH ₂ Cl ₂	RT	65
32b	16b	Et	Bn	H	PhMe	40	81
32c	16c	Et	Cy	H	CH ₂ Cl ₂	RT	75
32d	16b	Et	Ph ₂ CH	H	CH ₂ Cl ₂	RT	61
32e	16b	Et	^t Bu	H	CH ₂ Cl ₂	RT	46
32f	16b	Et	Ph	H	CH ₂ Cl ₂	RT	82
32g	16c	Et	PMP	H	CH ₂ Cl ₂	RT	87
32h	16c	Et	Et	Et	CH ₂ Cl ₂	RT	67
32i	16b	Et	Bn	Bn	CH ₂ Cl ₂	RT	70
32j^{a)}	16a	Et	Phth		CH ₂ Cl ₂	RT	90
33	25a	^t Bu	Bn	H	CH ₂ Cl ₂	RT	80

^{a)} Bei der Reaktion wurde 0.125 Äq. Cs₂CO₃ zugegeben.

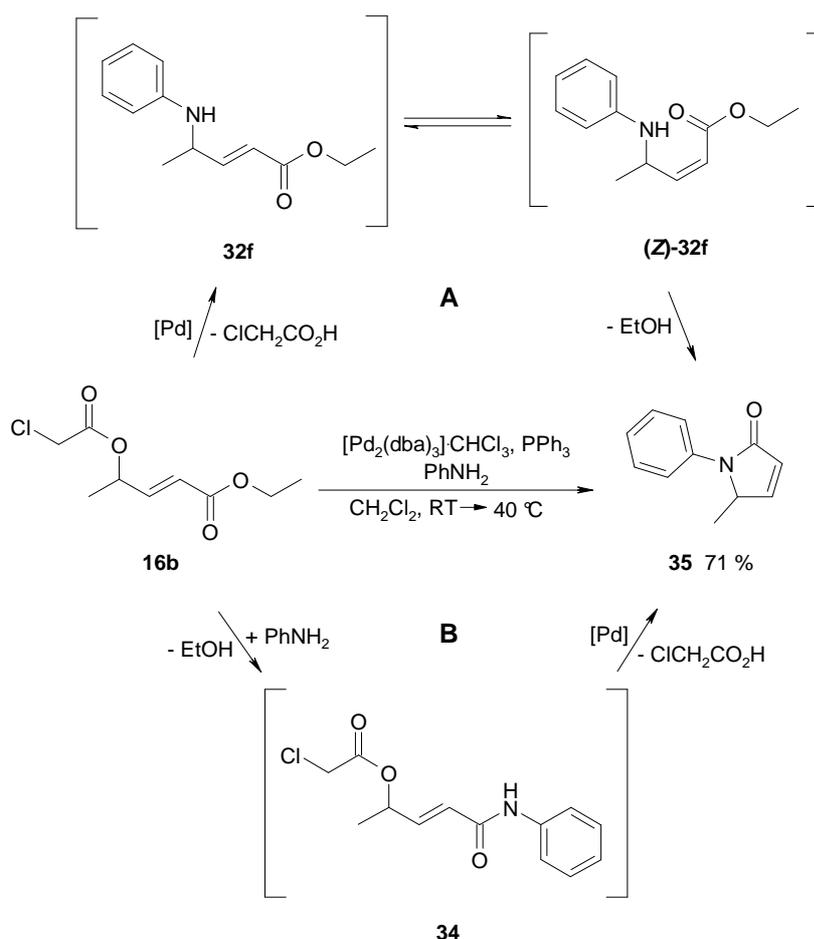
Bei der Umsetzung von **16b** mit Anilin wurde die Reaktion zuerst bei Raumtemperatur durchgeführt und dann aufgrund des vermeintlich unvollständigen Umsatzes wegen auf 40 °C erhitzt.⁹ Nach 31 h bei 40 °C hatte sich das Lactam **35** gebildet.

35 kann prinzipiell auf zwei unterschiedlichen Wegen gebildet werden. Weg A führt über eine allylische Substitution mit Anilin, anschliessender *E/Z*-Isomerisierung und Ringschluss zum Lactam. Bei Weg B bildet sich zunächst das Anilid **34**, welches danach über eine *syn/anti*-Isomerisierung des π -Allyl-Komplexes und intramolekularer allylischer Substitution zum Produkt reagiert (Schema 2.14).

Weg A ist aus mehreren Gründen wahrscheinlicher: 1. Ester reagieren i.A. unter diesen Reaktionsbedingungen nicht zu den Amidinen.^[45] 2. Obwohl die ungünstige 5-endo-trig Zyklisierung via intramolekulare allylische Substitution mit *N*-Phenylaminen möglich ist, werden dazu harschere Reaktionsbedingungen (mit Triethylamin in Tetrahydrofuran bei 60 °C) benötigt als sie hier angewandt wurden.^[46] 3. Die Zyklisierung von (*Z*)-**32f** ist als 5-exo-trig Reaktion begünstigt.^[47]

Wie in einem späteren Ansatz gezeigt wurde, führt die Reaktion von **16b** mit Anilin bei Raumtemperatur zuerst zu **32a**. Das gewünschte Produkt konnte mit guter Ausbeute isoliert werden (Tab. 2.4). Schliesslich konnte mit einer selektiveren HPLC-Methode die Bildung von **32f** im Reaktionsgemisch bei der Bildung von **35** nachgewiesen werden, wodurch die Entstehung des Lactams über den Weg A wahrscheinlicher wird.

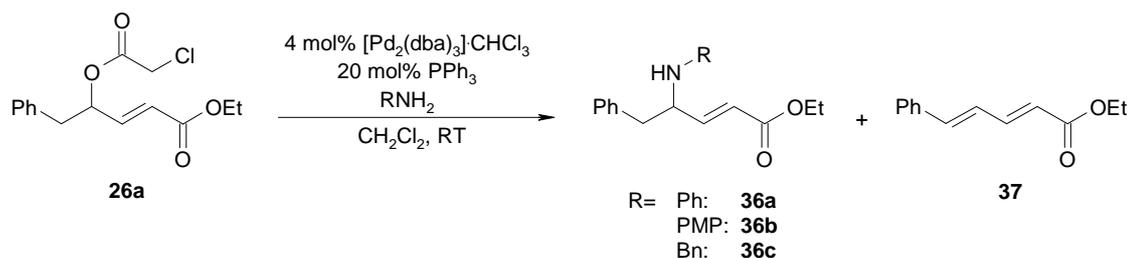
⁹ Edukt und gewünschtes Produkt waren mit der verwendeten HPLC-Methode nicht unterscheidbar.



Schema 2.14: Denkbare Reaktionswege zum Lactam.

Bei der allylischen Aminierung der 4-Benzyl-substituierten Substrate **26a-c** trat in allen Fällen ein gewisses Mass an Eliminierung auf (Schema 2.15, Tab. 2.5). Diese Substrate sind aufgrund des entstehenden konjugierten π -Systems besonders anfällig für eine Elimination. Zunächst wurde das Chloracetat **26a** als Substrat verwendet. Die gewünschten Produkte **36a-c** wurden jedoch nur mit Anilin und *p*-Anisidin gebildet. Mit Benzylamin als Nucleophil, konnte kein Substitutionsprodukt nachgewiesen werden. Bei der Verwendung von Benzylammonium-acetat bildete sich eine geringe Menge an Substitutionsprodukt.¹⁰ Bei allen Reaktionen waren keine anderen Isomere des Eliminationsproduktes **37** nachweisbar.

¹⁰ $^1\text{H-NMR}$ des Rohproduktes: Von **36c** waren mutmasslich $\text{HC}(2)$ und $\text{PhH}_2\text{C}(5)$ erkennbar.



Schema 2.15: Allylische Aminierung von 4-Benzyl-substituierten Allylchloroacetaten.

Tab. 2.5: Allylische Aminierung von **26a** mit verschiedenen Aminen RNH₂.

R	Äq. RNH ₂	36:37 ^{a)}	Y ₃₆ ^{b)} /%	Y ₃₇ ^{b)} /%
Bn	1.1		n.n.	61
Bn	1.0 ^{c)}	7:93 ^{d)}	n.b.	n.b.
Ph	1.0	64:36	59	33
PMP	1.0	75:25	57	27

a) Das Mol-Verhältnis wurde durch ¹H-NMR des Rohproduktes bestimmt. b) Isoliert c) Die Reaktion wurde in Gegenwart von 1.0 Äq. AcOH durchgeführt.

Betrachtet man die Basenstärke der verwendeten Amine (Tab. 2.6) im Zusammenhang mit der Eliminierungstendenz, scheint die Basizität massgebend für die Selektivität der Reaktion zu sein: Je stärker basisch das eingesetzte Amin ist, desto mehr Eliminationsprodukt wird gebildet.

Die Palladium-katalysierte Elimination wird i.A. als β -H-Elimination des π -Allylkomplex aufgefasst.^[11] Keinan und Roth zeigten zudem, dass durch Zugabe von Dibenzylidenaceton oder Chloridionen zu [Pd(PPh₃)₄] die Elimination verhindert werden kann, weil das Hydridion dann mit den im Überschuss vorhandenen Additiven um die freien Koordinationstellen am Palladium konkurrieren muss.^[48]

Werden Basen zugegeben, wird eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit sowie die Abhängigkeit der Produkteverteilung von der eingesetzten Base beobachtet.^[49] Dies deutet auf substantiellen Anteil eines E2-artigen Reaktionsweges (allgemeine Basenkatalyse) bei der Eliminierung hin.

Aufgrund der starken Abhängigkeit der Produkteverteilung von der Basenstärke des eingesetztenamins bei der Reaktion mit **26a** scheint eine massgebliche Beteiligung eines E2-artigen Reaktionsweges für das untersuchte Substrat wahrscheinlich.

Tab. 2.6: Basenstärken in DMSO und H₂O, Nucleophilieparameter N_+ in MeCN.

Base	$pK_B(\text{DMSO})$	$pK_B(\text{H}_2\text{O})^{[50]}$	$N_+^{[51]}$
$\text{ClCH}_2\text{CO}_2^-$	24.4 ^[52]	11.2	
AcO^-	21.0 ^[53]	9.2	
PhNH_2	29.7 ^[53]	9.4	12.6
PMPNH_2	a)	8.7	13.4
BnNH_2	23.5 ^[54]	4.7	

a) Es kann aufgrund der zu Anilin sehr ähnlichen Struktur und des pK_B -Werts in Wasser angenommen werden, dass *p*-Anisidin in DMSO leicht basischer ist als Anilin.

Die auch bei den praktisch nicht basischen, aromatischen Aminen auftretende Elimination, kann durch eine β -H-Elimination oder durch die Deprotonierung des in DMSO¹¹ stärker basischen Chloracetat-Anions (Tab. 2.6) verursacht werden. Die hohe Basizität des Acetats dürfte auch für die vorwiegende Bildung von **37** bei der Verwendung von Benzylammonium-acetat verantwortlich sein.

Die höhere Substitutionsselektivität mit *p*-Anisidin im Vergleich zu Anilin ist auf die höhere Nucleophilie (Tab. 2.6, der Nucleophilieparameter für stabilisierte Carbeniumionen kann auch für die Reaktion von Aminen mit Übergangsmetall- π -Komplexen verwendet werden) des ersteren zurückzuführen. Die Substitution ist dann gegenüber der Elimination kinetisch begünstigt.

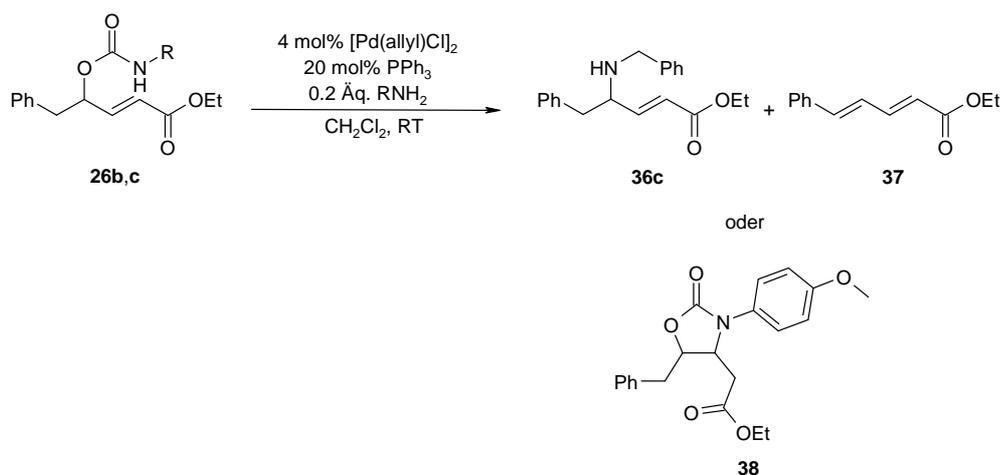
Um die Reaktion insbesondere mit Benzylamin unter fast neutralen Bedingungen durchzuführen, bietet sich die von Tsuji et al. entwickelt Methode zur allylischen Substitution von basenempfindlichen Verbindungen an.^[55]

Dabei wurden Allylcarbonate ohne Basenzusatz (i.A. wird NaH zur Deprotonierung von CH-aciden Pränuclophile verwendet) mit β -Ketoestern und Malonaten umgesetzt. Da die Bildung der Base (Alkoholat) aus dem Carbonat-Anion *in situ* erfolgt, wird die Basenkonzentration tief gehalten, was praktisch neutralen Reaktionsbedingungen entspricht.

Auf die allylische Aminierung übertragen, soll sich das Nucleophil während der Reaktion aus der Abgangsgruppe bilden und so möglichst schwach basische Reaktionsbedingungen gewährleisten. Als Abgangsgruppen sind also Carbamate zu verwenden.

¹¹ Da die Reaktionen in CH₂Cl₂ durchgeführt wurden, sind die pK_B -Werte in DMSO besser für Basizitätsbetrachtungen geeignet.

Die Carbamate **26b,c** wurden mit $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ als Präkatalysator und nur 0.2 Äq. Amin (0.08 Äq. zur Aktivierung des Präkatalysators, 0.12 Äq. Überschuss) umgesetzt (Schema 2.16). Das PMP-Carbamat **36c** zyklisierte zum Oxazolidinon **38** (die Zyklisierung wird in Kap. 7 behandelt), das Substitutionsprodukt **36b** wurde nicht gebildet. Bei der Umsetzung von Benzylcarbammat **26b** wurde im Rohprodukt mit $^1\text{H-NMR}$ ein Verhältnis von **36c:37** \approx 32:68 ermittelt.¹⁰ Durch die Carbamat-Abgangsgruppe wurde also eine Verbesserung der Selektivität zu Gunsten des gewünschten Produktes erreicht.



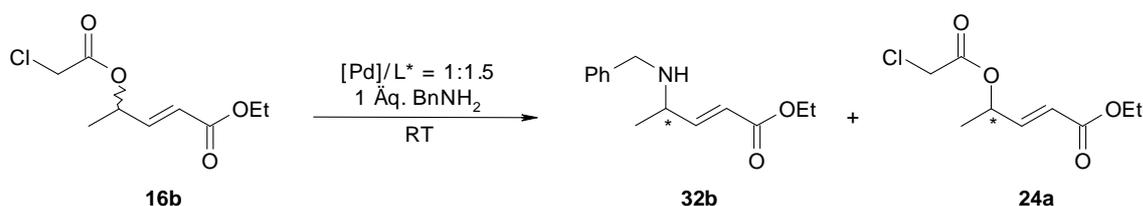
Schema 2.16: Allylische Aminierung von 4-Benzyl-substituierten Allylcarbamaten.

2.3 Asymmetrische allylische Aminierung

2.3.1 Chloracetat, Methylcarbonat und Diethylphosphat als Abgangsgruppen

Wie schon in der Einleitung erwähnt, identifizierten Tanikaga et al. Chloracetate als ideale Abgangsgruppen in der Palladium-katalysierten allylischen Aminierung von verschiedenen γ -alkyl-substituierten 4-Hydroxybut-2-ensäuremethylestern.^[25] Deshalb wurde das Substrat **16b** mit dieser Abgangsgruppe als Ausgangspunkt für die asymmetrische allylische Substitution mit Benzylamin zu **32b** gewählt. Die Katalyse wurde mit zwei unterschiedlichen Ligandentypen, dem C_2 -symmetrischen Diphosphinliganden **L1** und dem PHOX-Liganden **L3**, sowie mit verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt (Schema 2.17, Tab. 2.7).

Die Reaktionen laufen wie erwartet als kinetische Racematspaltungen ab.



Schema 2.17: Asymmetrische allylische Substitution mit Benzylamin und der Chloracetat-Abgangsgruppe.

Tab. 2.7: Asymmetrische allylische Substitution von **16b** mit Benzylamin.

Eintrag	[Pd] ^{a)}	mol% [Pd]	L*	Lsm.	C/%	ee _{16b} / % ^{c)}	ee _{32b} / % ^{c)}	E ^{b)}
1	Pd(0)	6	L1	CH ₂ Cl ₂	24	11 (<i>S</i>)	34 (<i>R</i>)	2.3
2	Pd(0)	8	L3	Toluen	57	4 (<i>R</i>)	7 (<i>S</i>)	1.1
3	Pd(II)	8	L1	CH ₂ Cl ₂	57	42 (<i>S</i>)	26 (<i>R</i>)	2.5
4	Pd(II)	8	L1	THF	57	19 (<i>S</i>)	18 (<i>R</i>)	1.7
5	Pd(II)	8	L1	MeCN	42	8 (<i>S</i>)	17 (<i>R</i>)	1.5

^{a)} Pd(0) = [Pd₂(dba)₃]-CHCl₃; Pd(II) = [Pd(allyl)Cl]₂ ^{b)} Einpunkt-Bestimmung. ^{c)} Die abs. Konfig. wurde durch Vergleichen mit Referenzsubstanzen bestimmt (s. Kap. 2.4).

L3 in Toluol ergab nahezu racemisches Produkt und es fand so gut wie keine Enantiomerenanreicherung des Substrats statt. Die höchste Enantioselektivität wurde mit **L1** in CH₂Cl₂ erhalten. Wie der Vergleich von Eintrag 1 und 3 zeigt, hat die Palladiumquelle keinen Einfluss auf die Enantioselektivität. Der geringere Umsatz bei Eintrag 1 ist auf die Verwendung von nicht entgastem Lösungsmittel zurückzuführen.

Mit **L3** wiesen die Hauptenantiomere von Substrat und Produkt rein rechnerisch entgegengesetzte absolute Konfigurationen zu denjenigen aus der Katalyse mit **L1** auf. Aufgrund der tiefen Enantiomerenüberschüsse kann aber nicht mit Sicherheit auf eine andere Konfiguration geschlossen werden.

Durch Zusatz von Triethylammoniumchlorid (20 mol%, 4 mol% [Pd₂(dba)₃]-CHCl₃, 12 mol% **L1**, 1 Äq. Benzylamin in Dichlormethan) oder Lithiumchloracetat (500 mol%, Reaktionsbedingungen wie zuvor aber zweiphasig mit 25 % Wasser) wurde versucht eine DYKAT über eine Epimerisierung des π -Allylkomplexes durch Chloridionen bzw. eine racemisierende Rückreaktion zu bewirken. Es wurden jedoch keine signifikanten Effekte auf die Enantioselektivität beobachtet.

Die allylische Aminierung von enantiomerenreinem (*S*)-**16b** mit Benzylamin und dppe als Ligand verlief mit sehr hoher Enantiospezifität (s. Kap. 2.4). Die tiefe Enantioselektivität der Umsetzung von **16b** mit **L1** als Ligand ist also nicht durch eine Produktracemisierung erklärbar. Auch eine Epimerisierung des π -Allylkomplexes ist damit eher unwahrscheinlich.

Trost et al. erzielten mit Liganden des Typs **L1** in der allylischen Substitution von Cycloalk-2-en-1-ol-Derivaten hohe Enantioselektivitäten.^[56] Da bei diesen zyklischen Substraten die Doppelbindung zwingend *Z*-konfiguriert ist, sollte auch (*Z*)-**16b** als Edukt in der asymmetrischen allylischen Substitution mit Benzylamin eingesetzt werden (Abb. 2.2).

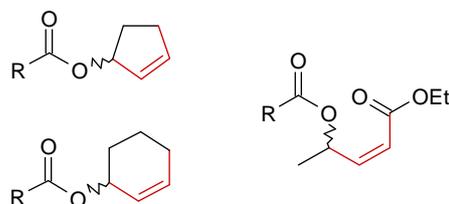
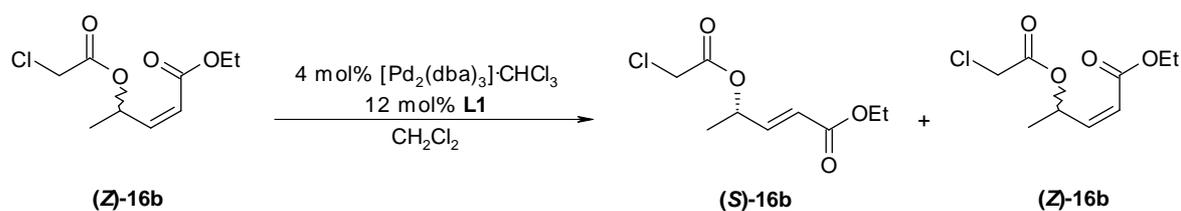


Abb. 2.2: Gleiche Doppelbindungskonfiguration der zyklischen Substrate und des Substrats (*Z*)-**16b**.

Mit (*Z*)-**16b** wurde ohne Zugabe eines Nucleophils bei Raumtemperatur Isomerisierung zum *E*-Produkt **16b** beobachtet (Schema 2.18).



Schema 2.18: Palladium-katalysierte *E/Z*-Isomerisierung des Chloracetats.

Um einen Enantioselektivitätsunterschied bei der Umsetzung von (*Z*)-**16b** mit Benzylamin festzustellen und diesen ggf. zu Nutzen, ist es nötig, die Isomerisierung des Substrats zu verhindern. Durch Senken der Reaktionstemperatur auf 0 °C konnte die Isomerisierung verlangsamt und die Enantioselektivität erhöht werden (Schema 2.18). Der Enantiomerenüberschuss von **16b** blieb bei Raumtemperatur konstant, während er bei 0 °C

mit dem Umsatz zunahm (Abb. 2.3). In beiden Fällen wurde keine signifikante Abweichung von 0 % ee für (**Z**)-**16b** festgestellt.

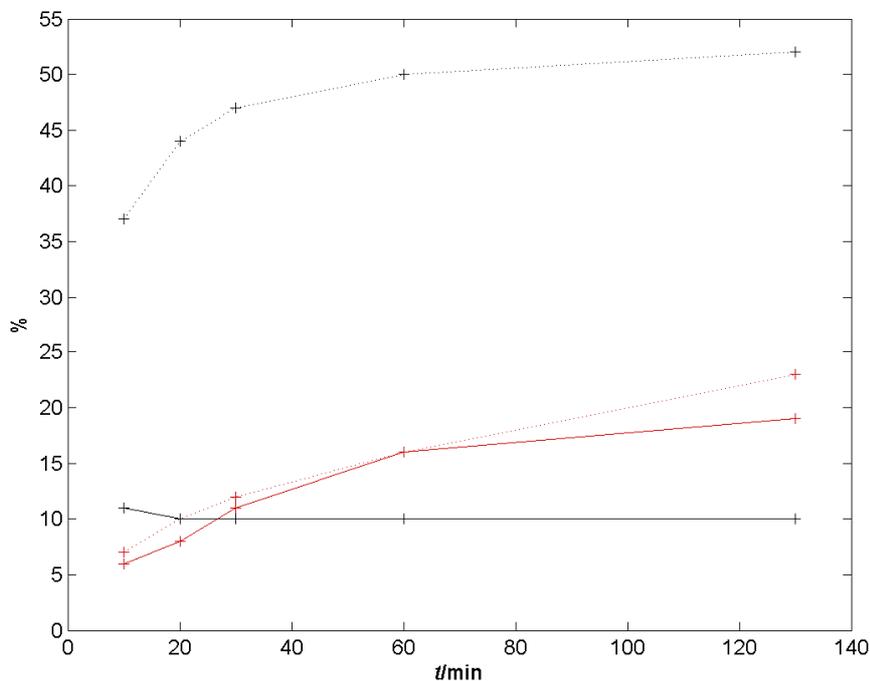
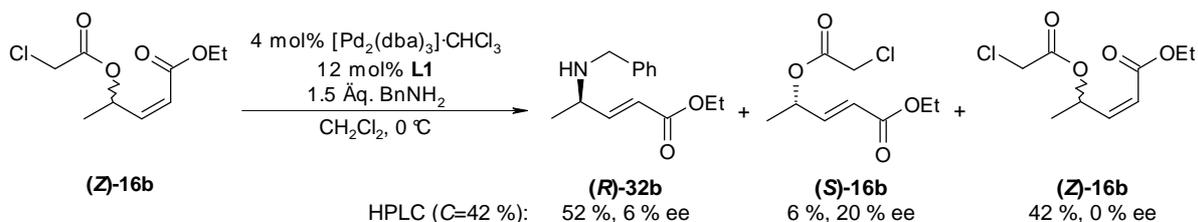


Abb. 2.3: Umsatz (0 °C \cdots , RT \cdots) und Enantiomerenüberschuss von **16b** (0 °C $-$, RT $-$) in Abhängigkeit der Reaktionszeit für die Reaktion von (**Z**)-**16b** zu **16b** bei 0 °C und bei Raumtemperatur.

Die allylische Substitution mit Benzylamin bei 0 °C ergab nur das *E*-Produkt **32b** (Schema 2.19). Das *Z*-Isomer konnte mit $^1\text{H-NMR}$ im Rohprodukt nicht nachgewiesen werden. Substratisomerisierung fand nur in geringem Masse statt. Wie bei der zuvor beschriebenen Substratisomerisierung nahm die Enantiomerenreinheit des *E*-Substrats auch hier mit steigendem Umsatz zu (30 % ee bei 63 % Umsatz). Die Enantioselectivität der Reaktion zum Allylamin **32b** war jedoch sehr tief. Das Produkt fiel nach vollständigem Umsatz racemisch an.



Schema 2.19: Asymmetrische allylische Substitution des *Z*-Chloracetats mit Benzylamin.

16e mit hoher Enantioselektivität und erst mit fortgeschrittener Reaktion (**S**)-**32b** direkt aus nun mit *S*-Enantiomer angereichertem (**S**)-**16a**, so resultiert eine Anreicherung von (**S**)-**32b**.

In der Literatur liess sich nur eine Publikation von McGhee et al. finden, in welcher die Palladium-katalysierte Synthese von Allylcarbamaten aus Allylchloriden mit Aminen unter 5-7 bar CO₂ beschrieben wird.^[57] Die Palladium-katalysierte Umwandlung von Allylcarbonaten zu den entsprechenden Carbamaten wurde noch nicht beschrieben.

Die Bildung des Carbamats **16e** kann entweder durch einen Angriff des entstandenen Benzylcarbammat-Anions an den π -Allylkomplex oder durch Substitution von Methoxid mit Benzylamin im Edukt stattfindet. Die Reaktion wurde ohne Palladium wiederholt. Da die Reaktion von Dimethylcarbonat mit Aminen Basen-katalysiert verläuft^[58] und bei der allylischen Substitution von Methylcarbonaten aus der Abgangsgruppe Methoxid entsteht, wurde 0.08 Äq. NaOMe zugegeben. Es konnte jedoch keine Reaktion beobachtet werden. Die entgegengesetzte absolute Konfiguration von **16a** und **16e** zeigt zudem, dass eine unkatalysierte Reaktion des Substrats mit Benzylamin nicht stattgefunden haben kann.

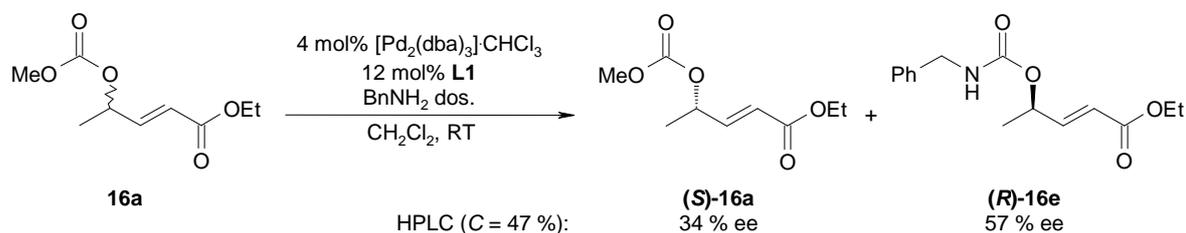
Die ebenfalls denkbare, potentiell asymmetrische Palladium(II)-katalysierte Umwandlung scheint wenig wahrscheinlich, da Palladium(II) als weiche Lewisäure wenig geeignet ist, die Carbonylgruppe zu aktivieren. Harte Lewisäuren wie Ytterbium(III), Scandium(III) oder Lanthan(III) katalysieren die Reaktion, jedoch sind längere Reaktionszeiten oder harschere Reaktionsbedingungen nötig.^[59]

Die Bildung von **16e** erfolgte also via π -Allylkomplex mit dem *in situ* gebildeten Benzylcarbammat-Anion.

In einem zur im Schema 2.21 dargestellten Reaktion analogen Ansatz mit BnNH₂-Dosierung, durchlief die Konzentration von **16e** im Reaktionsgemisch während der Reaktion ein Maximum. Das Verfolgen der Reaktion mit HPLC zeigte, dass bei vollständigem Umsatz des Carbonats neben dem Carbamat wenig Allylamin gebildet worden war. Zu späterem Zeitpunkt konnte nur noch Allylamin, jedoch kein Carbamat mehr nachgewiesen werden (Nebenprodukte wurden nicht beobachtet). **16e** hatte sich also unter den Reaktionsbedingungen in **32b** umgewandelt.

Wurde die Reaktion mit [Pd₂(dba)₃] \cdot CHCl₃ als Palladiumquelle und 1 Äq. Benzylamin durchgeführt, bildete sich ein Gemisch aus Allylamin (**S**)-**32b** und Carbamat (**R**)-**16e**. Eine

Umwandlung von Carbamat zum Allylamin fand nicht statt. Durch Zudosieren von Benzylamin konnte das Carbamat selektiv hergestellt werden (Schema 2.22).

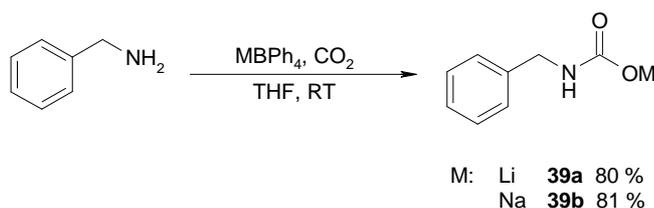


Schema 2.22: Synthese des Allylcarbonats durch allylische Substitution.

Der Umsatz bei dieser Methode konnte jedoch nicht reproduziert werden. Die Ursache könnte die mutmasslich starke Abhängigkeit der Bildung des Carbamat-Anions aus CO_2 und Benzylamin von der Dosierungsgeschwindigkeit sein (Benzylamin wurde in Portionen à 0.18 Äq. zugegeben).

Da bislang keine asymmetrische Palladium-katalysierte allylische Substitution mit Carbamat-Anionen als Nucleophile beschrieben worden sind, sollte die Reproduzierbarkeit durch Verwenden von Alkalimetall-Benzylcarbamatsalze, ggf. unter Phasentransferkatalyse mit den entsprechenden Kronenethern, als Nucleophile verbessert werden.

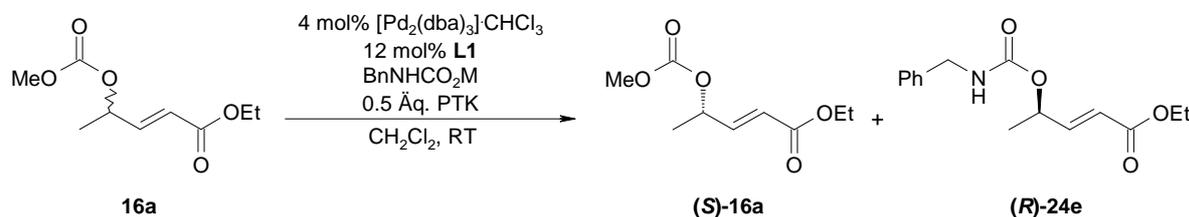
Die Synthese der Benzylcarbamatsalze **39a,b** erfolgte nach einer von Aresta et al. entwickelten Methode mit Alkalimetall-Tetraphenylboraten (Schema 2.23).^[60]



Schema 2.23: Synthese von Lithium- und Natrium-benzylcarbamate.

Der Umsatz in der allylischen Substitution blieb für das Li- und das Na-Salz aufgrund der geringen Löslichkeit, selbst in Gegenwart äquimolarer Mengen Kronenethern, niedrig (Schema 2.24, Tab. 2.8). Die gemessenen Enantiomerenüberschüsse lassen auf eine selektivere Reaktion als bei der Aminierung des Chloracetats **16b** schliessen. Es bleibt offen, ob die Abgangsgruppe oder das Nucleophil die höhere Enantioselektivität bewirken.

Der stereochemische Verlauf der Reaktion entspricht demjenigen der Carbamatbildung aus **16a** mit Benzylamin.



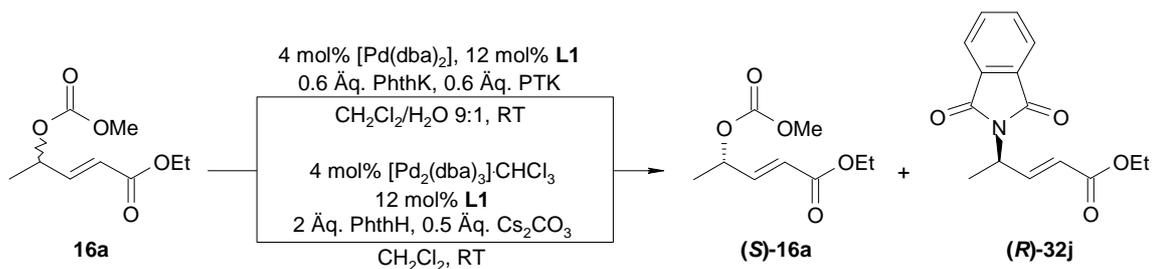
Schema 2.24: Asymmetrische allylische Substitution mit Alkalimetall-benzylcarbamaten.

Tab. 2.8: Asymmetrische allylische Substitution mit Alkalimetall-benzylcarbamaten.

M	PTK	C/%	ee _{16a} /%	ee _{16e} /%
Na	15-Krone-5	15	7	80
Li	12-Krone-4	16	12	74

Um dem Einfluss des Nucleophils zu ermitteln wurde im Folgenden das Carbonat **16c** mit Phthalimid umgesetzt (Schema 2.25, Tab. 2.9). Weil Kaliumphthalimid in Dichlormethan praktisch unlöslich und Phthalimid nicht nucleophil ist, muss ein Phasentransferkatalysator (PTK) oder eine Base zugegeben werden, die Phthalimid in ein genügend lösliches Salz überführen kann. Trost et al. untersuchten den Einfluss des Phasentransferkatalysators (Tetraalkylammoniumhalogenide) auf die Enantioselektivität bei der allylischen Alkylierung von Cycloalkenderivaten mit Dimethylmalonat und dem Liganden **L1**. Die höchsten Enantiomerenüberschüsse wurden mit Tetraalkylammonium-bromid in Dichlormethan erreicht. Unter diesen Bedingungen wurden auch hohe Selektivitäten für die Aminierung mit Kaliumphthalimid erhalten.^[61] Die Reaktion von (1,3-Diethylallyl)ethylcarbonat mit Kaliumphthalimid in Dichlormethan mit Tetrahexylammonium-bromid als Phasentransferkatalysator ergab 98 % ee.^[62]

Aus diesen Gründen wurde die Reaktion mit Kaliumphthalimid/PTK in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ und zusätzlich mit Phthalimid/ Cs_2CO_3 in Dichlormethan durchgeführt. Neben Tetraalkylammonium-bromid wurde auch 18-Krone-6-ether als Phasentransferkatalysator verwendet. Die Produkt-Enantiomerenüberschüsse waren mit den beiden Phasentransferkatalysatoren vergleichbar, jedoch höher als mit Cäsiumcarbonat. Bei den Enantiomerenreinheiten des Produktes verhielt es sich umgekehrt. Mit Cäsiumcarbonat wurde ein höherer Wert erhalten als mit Phasentransferkatalysatoren.



Schema 2.25: Asymmetrische allylische Substitution mit der Methylcarbonat-Abgangsgruppe und Phthalimid.

Die allylische Substitution des Methylcarbonats **16a** mit Kaliumphthalimid unter Phasentransferkatalyse ergab etwas höhere Enantioselektivitäten (Einpunktmessung: $E \approx 4$) als die Substitution des Chloracetats **16b** mit Benzylamin.

Tab. 2.9: Asymmetrische allylische Substitution mit der Methylcarbonat-Abgangsgruppe und Phthalimid.

Additiv	C/%	ee _{16a} /%	ee _{32j} /%
Cs ₂ CO ₃	69	42	16
ⁿ Hex ₄ NBr	60	30	41
18-Krone-6	60	32	51

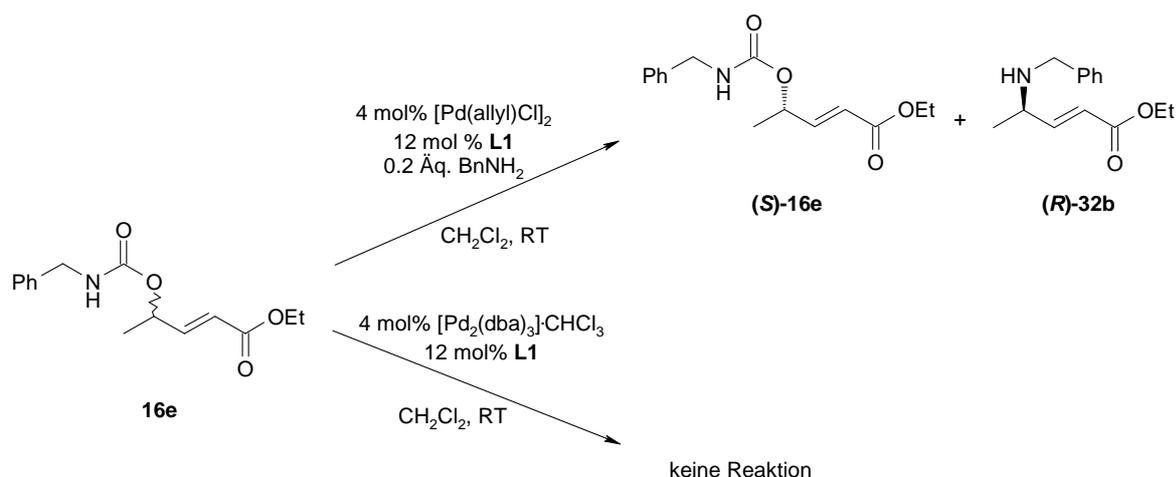
2.3.2 Carbamate als Abgangsgruppen

Die vergleichsweise hohen Enantioselektivität für die Bildung des Benzylcarbamats **16e** aus dem Carbonat **16a** (Schema 2.22) und die Umwandlung von **16e** in das gewünschte Produkt **32b** unter Reaktionsbedingungen, führten zur Überlegung, dass auch Carbamate als Abgangsgruppen geeignet sein könnten.

Carbamate wurden bereits in den 1980er Jahren als Abgangsgruppen in der Palladium-katalysierten allylischen Aminierung ohne zusätzliche Aminzugabe identifiziert. Die beschriebenen Reaktionen hatten die Entschützungen von Alloc-Aminen (z.B. als unter milden Bedingungen zu entfernende Schutzgruppe in der Peptidsynthese) zum Ziel, weshalb Experimente im Hinblick auf eine Vermeidung der Allylamin-Bildung durchgeführt wurden.^[63] Erst 2005 wurde der synthetische Nutzen einer allylischen Aminierung unter Carbamat-Decarboxylierung von Tunge et al. erkannt (Atomeffizienz im Vergleich zur herkömmlichen allylischen Aminierung, milde Reaktionsbedingungen verglichen mit thermischen Methoden) und untersucht.^[64] Bislang wurde diese Methode zur Synthese von

Allylaminen jedoch nicht weiterverfolgt. Asymmetrische Katalysen sind ebenfalls noch nicht beschrieben worden.

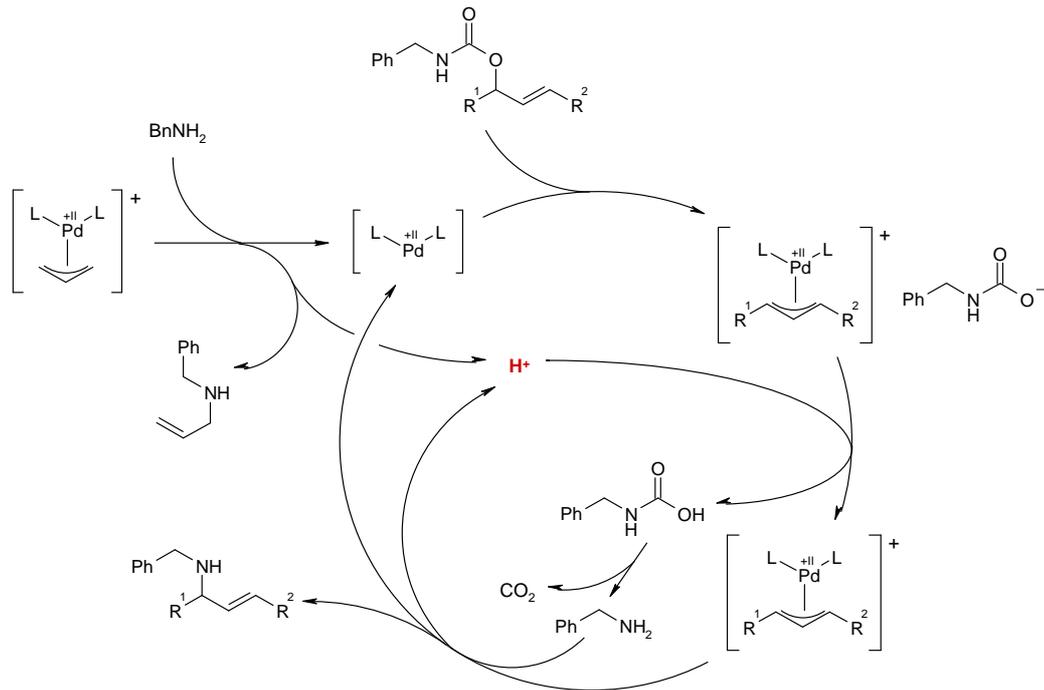
Wie bereits im vorhergehenden Kapitel festgestellt wurde, lässt sich das Allylcarbamat **16e** in einer Palladium-katalysierten allylischen Substitution in das Allylamin **32b** umwandeln. Weiter wurde beobachtet, dass die Reaktion mit dem Präkatalysator $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ als kinetische Racematspaltung abläuft, mit $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$ aber keine Reaktion stattfindet.



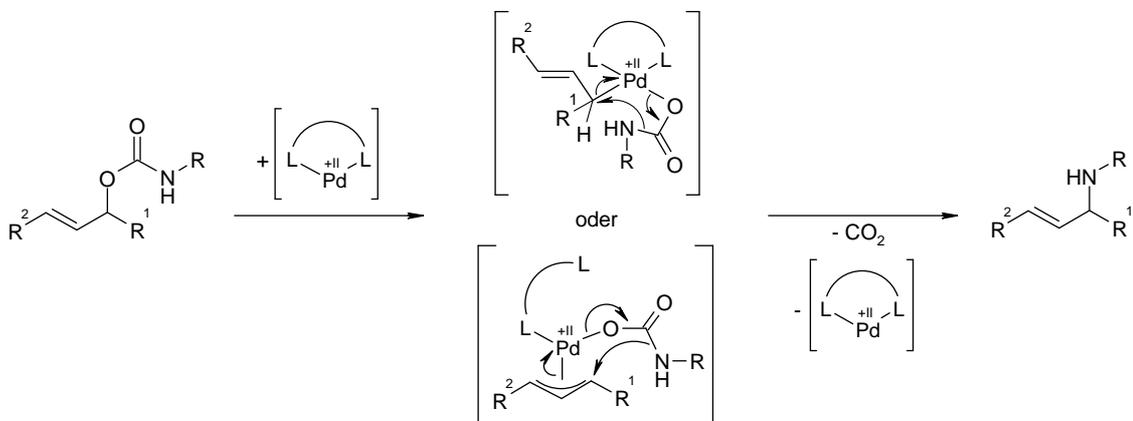
Schema 2.26: Präkatalysator-abhängige Reaktivität.

Unter wasserfreien Bedingungen sind Carbamat-Anionen relativ stabil, sie zersetzen sich aber unter Einwirkung von Säuren rasch zu CO_2 und den entsprechenden Aminen. Da bei der Aktivierung von $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ jedoch nicht bei $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$ formal HCl (als Allylbenzylammoniumchlorid-Salze) gebildet wird, scheint eine säurekatalysierte Decarboxylierung (Schema 2.26) des Carbamat-Anions zu Benzylamin wahrscheinlich.

Ebenfalls denkbar ist eine intramolekulare Substitution auf Stufe des Komplexes (Schema 2.27). Dazu müsste sich entweder der σ -Allyl-Palladium-Komplex bilden oder ein Phosphin des bidentaten Liganden müsste dissoziieren, um eine freie Koordinationsstelle für das Carbamat-Anion zu schaffen. Diese Mechanismen sind, zumal es keine Präzedenzfälle in der Literatur gibt, eher unwahrscheinlich. Auch vermögen sie die unterschiedliche Reaktivität der beiden Präkatalysatoren nicht zu erklären.

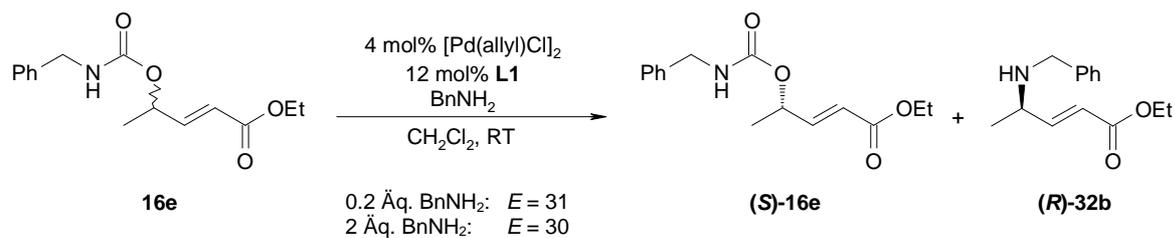


Schema 2.27: Säurekatalysierte Freisetzung von Benzylamin aus dem Benzylcarbamat-Anion im Katalysezyklus der allylischen Aminierung.



Schema 2.28: Alternativer Mechanismus: Intramolekulare decarboxylative allylische Aminierung.

Weitere Indizien, welche für freies Benzylamin als Nucleophil sprechen, sind durch die gleiche Enantioselektivität (Schema 2.29, Abb. 2.4) der Reaktion von **16e** mit 0.2 und 2 Äq. Benzylamin, sowie die beobachtete höhere Reaktionsgeschwindigkeit (Abb. 2.5) mit einem grösseren Aminüberschuss gegeben.



Schema 2.29: Allylische Aminierung des Benzylcarbamats unter Zugabe von 0.2 oder 2 Äq. Benzylamin.

Die absolute Konfiguration von Substrat und Produkt wurde durch Vergleichen mit Referenzsubstanzen zugeordnet (s. Kap. 2.4). Substrat und Produkt wiesen eine entgegengesetzte absolute Konfiguration auf. Die allylische Aminierung mit der Benzylcarbamats-Abgangsgruppe findet also wie beim Chloracetat **16b** unter Gesamtretenion statt.

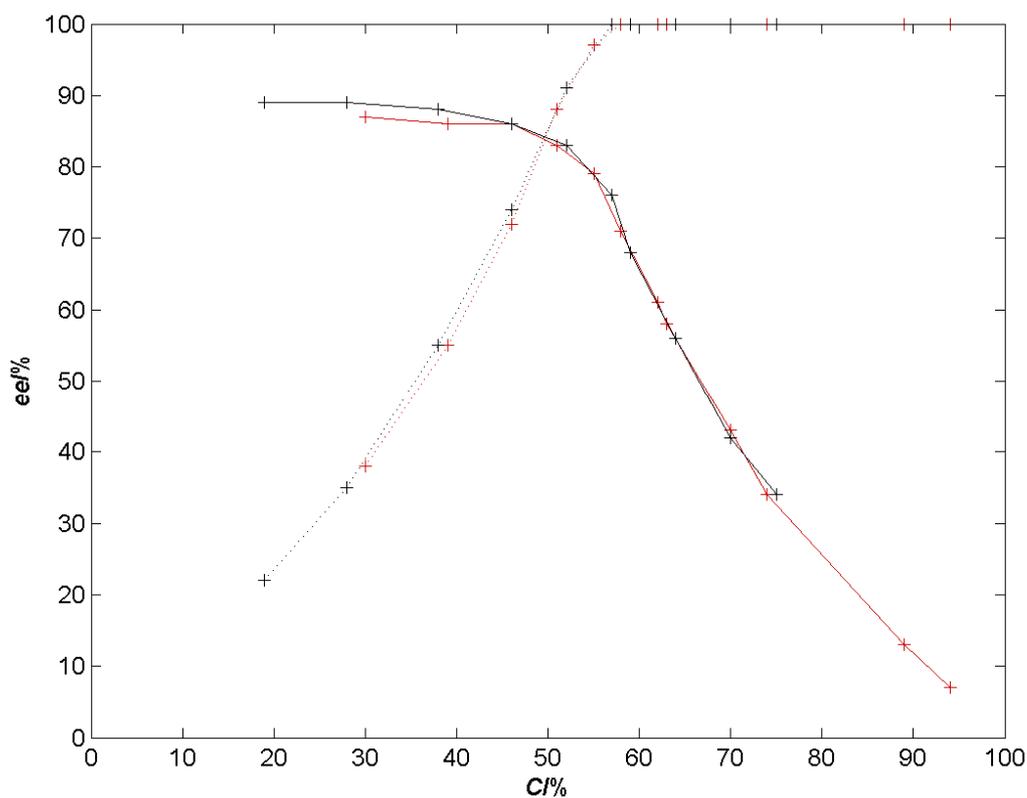


Abb. 2.4: Enantiomerenüberschüsse des Substrats (0.2 Äq. \cdots , 2 Äq. $\cdots\cdots$) und des Produktes (0.2 Äq. $-$, 2 Äq. $-$) der Reaktion von **16e** zu **32b** mit 0.2 und 2 Äq. BnNH₂ als Funktion des Umsatzes.

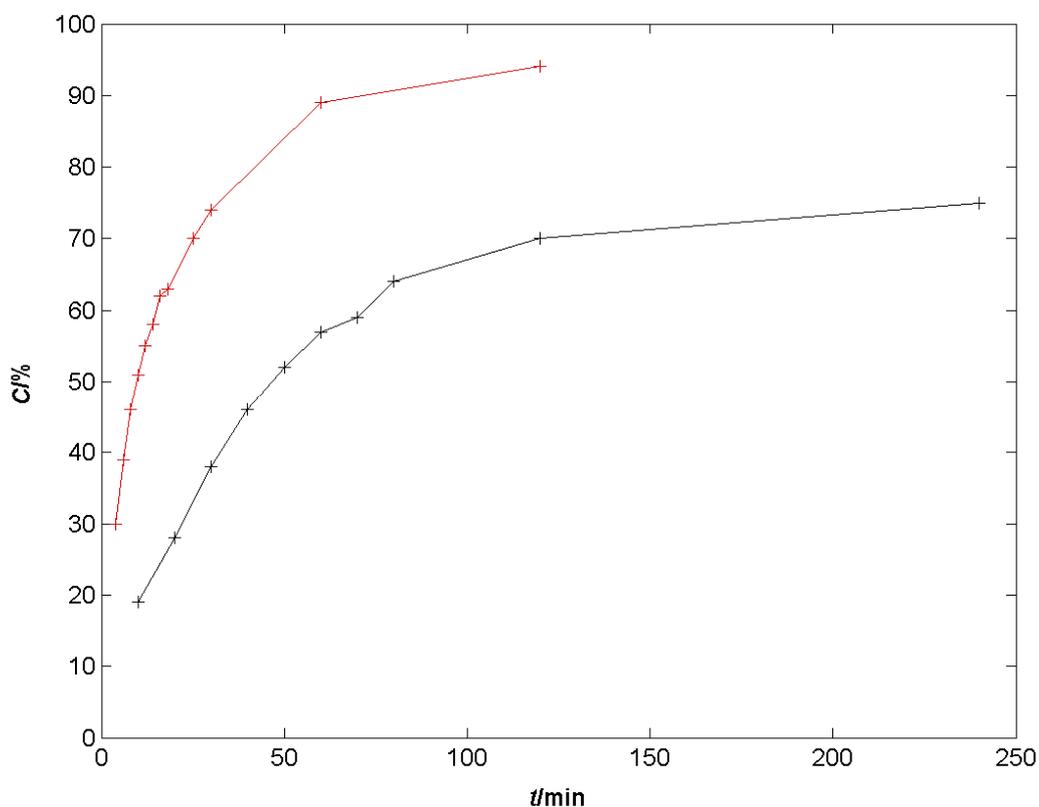
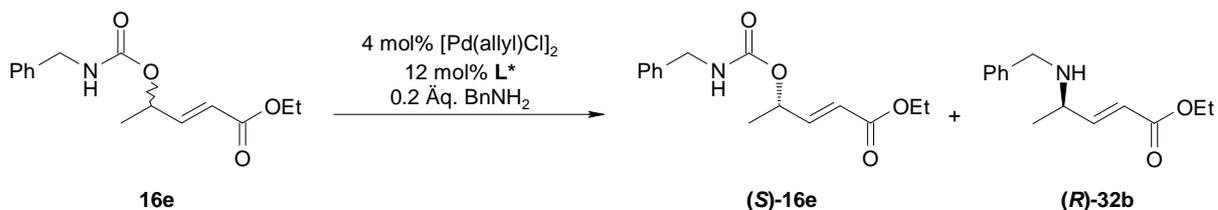


Abb. 2.5: Umsatz der Reaktion von **16e** zu **32b** mit 0.2 und 2 Äq. BnNH₂ als Funktion der Zeit (0.2 Äq. –, 2 Äq. -).

In der allylischen Aminierung von **16e** wurden verschiedene Lösungsmittel, verschiedene Reaktionstemperaturen und ein weiterer Trost-Ligand getestet (Schema 2.30, Tab. 2.10-12). Zur Aktivierung des Präkatalysators wurde 0.2 Äq. Benzylamin zugegeben und die Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt.

Von den beiden verwendeten Trost-Liganden verlief die Reaktion mit dem Benzoyl-Liganden **L1** viel enantioselektiver als mit dem Naphthoyl-Liganden **L2**. Zudem war die Reaktivität mit **L2** tiefer und es entstanden Nebenprodukte (Tab. 2.10).



Schema 2.30: Allylische Aminierung des Benzylcarbamats unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Tab. 2.10: Einfluss des Liganden (Reaktion in CH₂Cl₂ bei RT).

Ligand L*	t/h	C/%	ee _{16e} /%	ee _{32b} /%
L1	2	50	91	83
L2	19.5	26	18	18

Tab. 2.11: Einfluss des Lösungsmittels (L*=L1, Reaktion bei RT).

Lsm.	C/%	ee _{16e} /%	ee _{32b} /%	E
CH ₂ Cl ₂	50	91	83	31
DMF	42	62	82	23
Toluen	51	76	68	13
THF	15	14	64	-
EtOH	41	38	38	3

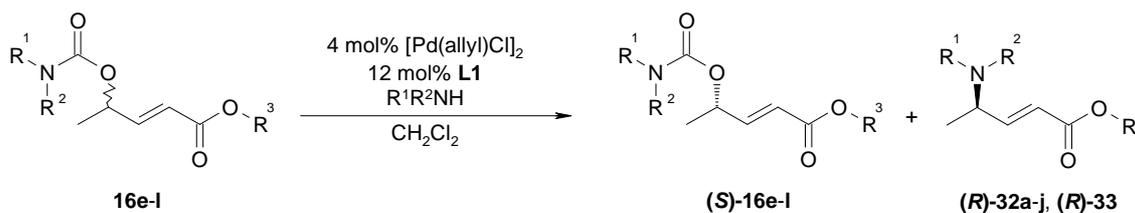
Tab. 2.12: Einfluss der Temperatur (L*=L1, Reaktion in CH₂Cl₂).

T/°C	C/%	ee _{16e} /%	ee _{32b} /%	E
0	20	22	84	14
RT	50	91	83	31
40	44	70	75	15

Bei Katalysen in verschiedenen Lösungsmitteln wurde eine Abnahme der Enantiomerenüberschüsse mit steigender Polarität festgestellt. Interessanterweise wurde in Dimethylformamid ebenfalls eine hohe Enantioselektivität wie in Dichlormethan beobachtet. In Dimethylformamid überschritt der Umsatz 42 % nicht (Tab. 2.10). Die Reaktion wird also wegen der höheren Reaktivität und Enantioselektivität bevorzugt in Dichlormethan durchgeführt.

Die ideale Reaktionstemperatur in Dichlormethan lag bei ca. 25 °C. Höhere und tiefere Temperaturen wirkten sich negativ auf die Enantioselektivität aus. Zudem war die Reaktivität bei 0 °C zu gering, es wurde nur ein Umsatz von 20 % erreicht (Schema 2.30 und Tab. 2.12).

Um den Anwendungsbereich der decarboxylativen allylischen Aminierung zu erweitern, wurden verschiedene Carbamate der Katalyse unterworfen. Die in Schema 2.31 angegebenen absoluten Konfigurationen wurden bei **16e** und **32b,i** durch Vergleichen mit Referenzsubstantzen bestimmt (s. Kap. 2.4). Bei den anderen Verbindungen wurde ein identischer stereochemischer Ablauf postuliert, auf dessen Basis die Zuordnung erfolgte.



Schema 2.31: Allylische Aminierung mit verschiedener Carbamat-Abgangsgruppen.

Die Reaktion verlief nicht bei allen Substraten gleich. Unter den ursprünglichen Bedingungen bei Raumtemperatur und mit nur geringer Zugabe des entsprechendenamins (nach der Aktivierung des Präkatalysators ist ein Überschuss von 0.12 Äq. vorhanden) wurden signifikante Unterschiede beobachtet. Die *n*-Butyl-, *tert*-Butyl-, Cyclohexyl- und Dibenzylcarbamate erwiesen sich als weniger reaktiv. Um die Reaktionsgeschwindigkeit in diesen Fällen zu erhöhen wurde entweder mehr Amin zugegeben oder die Reaktionstemperatur auf 40 °C erhöht. Bei der Umsetzung des PMP-Carbamats lief die Reaktion auch noch bei -20 °C ab. So gelang es alle Substrate zu den gewünschten Produkten umzusetzen (Tab. 2.13).

Für die Umsetzung des *n*-Butylcarbamates war entweder ein Überschuss an Amin oder höhere Temperatur mit 0.2 Äq. Amin notwendig. Dies lässt auf eine schwierigere Freisetzung desamins aus dem Carbamat-Anion schließen.

Die *Tert*-Butyl- und Cyclohexylcarbamate reagierten erst bei 40 °C. Die Zugabe eines Überschusses des entsprechendenamins übte keinen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit aus. Die geringere Reaktivität ist also eine Eigenschaft dieser Abgangsgruppen. Eine geringe Nucleophilie der Amine ist wenig wahrscheinlich, da bei der Synthese der racemischen Produkte (Chloracetat- und Phosphat-Abgangsgruppe) die Reaktionen bereitwillig abliefen.

Beim Benzhydrylcarbamate wurde mit 0.2 Äq. Amin auch bei 40 °C eine geringe Reaktivität beobachtet. Erst mit 2 Äq. Amin konnte die Reaktionsgeschwindigkeit genügend erhöht werden. Die Ursache für die langsame Reaktion ohne Aminüberschuss ist daher eher in der schwierigeren Freisetzung desamins aus dem Carbamat-Anion zu suchen. Die Reaktion bei erhöhter Temperatur ergab eine tiefere Enantioselektivität als die Reaktion mit Aminüberschuss. Bei 54 % Umsatz wurde 29 % ee für das Substrat und 24 % ee für das Produkt gemessen.

Das PMP-Carbamate zyklisierte unter Standardbedingungen (Zugabe von 0.2 Äq. Amin zu einer Lsg. aus [Pd], Ligand und Substrat bei Raumtemperatur) zum Oxazolidinon (diese

Reaktion wird in Kap. 7 diskutiert). Durch Senken der Temperatur auf 0 °C bei der Präkatalysatoraktivierung konnte die Bildung des Oxazolidinons zurückgedrängt werden. Vor der Aminzugabe bildeten sich 25 % des Nebenproduktes.¹² Bei 55 % Umsatz waren noch 8 % vorhanden. Dies legt eine reversible Bildung des Oxazolidinons nahe. Erfolgte die Aktivierung des Präkatalysators vor der Substratzugabe, wurde bei 0 °C nur noch 3 % und bei –20 °C noch 2 % des Oxazolidinons gebildet.

Tab. 2.13: Reaktivitätstabelle für Carbamat-Abgangsgruppen (Schema 2.31).

Substr.	Prod.	R ¹ NR ²	R ³	Reaktionsbedingungen t/h (C/%)		
				0.2 Äq., RT	2 Äq., RT	0.2 Äq., 40 °C
16d	32a	ⁿ BuNH	OEt	l.R.	0.25 (52)	r.R. ^{a)}
16e	32b	BnNH	OEt	2 (51)	0.2 (49)	1.2 (55)
25b	33	BnNH	O ^t Bu	3.5 (50)	-	-
16g	32d	Ph ₂ CHNH	OEt	l.R.	2.2 (52)	43 (54)
16f	32c	CyNH	OEt	l.R.	l.R.	1 (57)
16h	32e	^t BuNH	OEt	l.R.	l.R.	20 (43)
16j	32g	PMPNH	OEt	0.2 (48) ^{b)}	-	-
16k	32i	BnNBn	OEt	k.R.	4.75 (51)	k.R.

Die angegebenen Äq. beziehen sich auf R¹R²NH. k.R.: keine Reaktion; l.R.: langsame Reaktion; r.R.: rasche Reaktion. ^{a)} Mit 0.2 Äq. bei 30 °C: 1 h, C=52 %. ^{b)} Die Reaktion wurde bei 0 °C durchgeführt. Bei –20 °C: 0.5 h, C=50 %.

Bei der Messung der Enantiomerenüberschüsse des Produktes wurde bis ca. 50 % Umsatz eine *ee*-Zunahme und erst danach die erwartete kontinuierliche Abnahme beobachtet. Am ausgeprägtesten ist dieses Verhalten bei Ansätzen mit einem grösseren Oxazolidinon-Anteil (Substratzugabe vor der Präkatalysatoraktivierung, Raumtemperatur). Dort wurde bei 10 % Umsatz (25 % Oxazolidinon) zusätzlich eine Anreicherung des später bevorzugt reagierenden Enantiomers des Substrates festgestellt. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die reversible Oxazolidinon-Bildung mit einer gewissen Enantioselektivität abläuft und so die Anomalie im *C/ee*-Graph verursacht.

Das Dibenzylcarbamate reagierte nur unter Zugabe eines Amin-Überschusses, was auf eine geringere Nucleophilie des Dibenzylamins hinweist.

¹² Die Oxazolidinon-Prozentangaben sind im Folgenden als HPLC-Flächenprozent bzgl. auf die Summe von Edukt, Produkt und Nebenprodukt angegeben.

Tab. 2.14: Allylische Aminierung mit verschiedener Carbamat-Abgangsgruppen unter optimierten Bedingungen (Schema 2.31).

Substr.	Prod.	R ¹ NR ²	R ³	Äq. R ¹ R ² NH	T/°C	C/%	ee _S /%	ee _P /%	E
16d	32a	ⁿ BuNH	OEt	2.0	RT	52	85	80	24
16h	32e	^t BuNH	OEt	0.2	40	43	60	74	12 ^{a)}
16f	32c	CyNH	OEt	0.2	40	57	>96	74	30 ^{a)}
16e	32b	BnNH	OEt	0.2	RT	47	91	83	31
16g	32d	Ph ₂ CHNH	OEt	2.0	RT	52	85	60	10 ^{a)}
16j	32g	PMPNH	OEt	0.2	-20	50	72	85	-
16k	32i	BnNBn	OEt	2.0	RT	51	90	72	19
25b	33	BnNH	O ^t Bu	0.2	RT	50	91	76	22

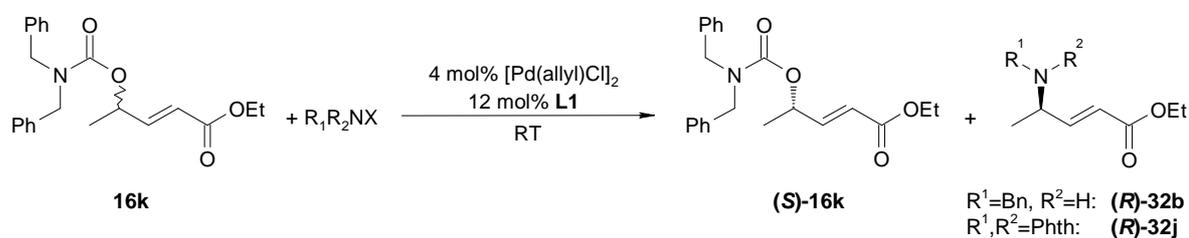
^{a)} Einpunkt-Bestimmung.

Die höchsten Enantioselektivitäten wurden mit Benzyl-, PMP-, *n*-Butyl- und Cyclohexylcarbamaten erreicht. Ein einfacher, systematischer Zusammenhang zwischen Abgangsgruppe und Enantioselektivität ist nicht ersichtlich.

Der *tert*-Butylester **25b** reagierte weniger enantioselektiv als der Ethylester **16e**. Sterisch anspruchsvollere Alkoholgruppen des Esters wirken sich also negativ auf die erreichbaren Enantioselektivitäten aus.

Aufgrund der geringen Reaktivität des Dibenzylamins sollte die Möglichkeit einer chemoselektiven Reaktion mit anderen Nucleophilen bestehen.

Die Umsetzungen mit Benzylamin und Kaliumphthalimid verliefen in der Tat ohne grössere Mengen an Dibenzyl-substituiertem Produkt **32i** zu bilden (Schema 2.32, Tab. 2.15; ca. 3 % mit Benzylamin und ca. 5 % mit Kaliumphthalimid).

**Schema 2.32:** Allylische Aminierung mit der Dibenzylcarbamate-Abgangsgruppe und anderen Aminen.

Die Enantioselektivität der Reaktion von **16k** mit Benzylamin war vergleichbar mit der Umsetzung von **16e** mit Dibenzylamin. Bei der Reaktion mit Kaliumphthalimid unter

Phasentransferkatalyse mit 18-Krone-6-ether (Kaliumphthalimid ist praktisch unlöslich in Dichlormethan) wurde die bislang höchste Enantiomerenreinheit für ein Produkt der allylischen Aminierung eines Pent-2-ensäureesterderivats erhalten. Der Enantiomerenüberschuss des Substrats hingegen war tiefer als bei den Umsetzungen mit Benzyl- und Dibenzylamin. Die absolute Konfiguration von **32b** wurde durch Vergleichen mit Referenzsubstanz und für alle anderen Verbindungen durch Analogie zugeordnet (s. Kap. 2.4).

Tab. 2.15: Allylische Aminierung von **16k** mit BnNH₂ und PhthH/K.

R¹R²NX	Äq. R¹R²NH	Lsm.	Additiv (Äq.)	C/%	ee_S/%	ee_P/%	E
BnNH ₂	2.0	CH ₂ Cl ₂	-	39	81	84	29 ^{a)}
PhthK	1.0	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	18-Krone-6 (0.5)	50	80	89	44
PhthH	1.0	CH ₂ Cl ₂	DBU (1.0)	52	99	83	-
PhthH	1.0	CH ₂ Cl ₂	DBU (1.5)	36	48	5	-

^{a)} Einpunkt-Bestimmung

Als Alternative zur Phasentransferkatalyse bietet sich der Einsatz von löslichen Phthalimid-Salzen an. Durch Deprotonierung von Phthalimid mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) entsteht ein solches Salz. Dessen Reaktion mit **16k** ergab eine hohe Enantiomerenreinheit für das Substrat und für das Produkt. Aus dem Produkt bildete sich jedoch ein unbekanntes Nebenprodukt (HPLC, 17 % bzgl. auf das Produkt bei 52 % Umsatz).

Um eine DYKAT via Racemisierung des Substrates durch de- und reprotonieren des γ -Protons zu ermöglichen, wurde ein Ansatz mit einem 50 %igen Überschuss an DBU durchgeführt. Dies führte jedoch zu einer Zersetzung des Produktes (nach HPLC entstand dasselbe Nebenprodukt wie oben). Zudem waren die ermittelten Enantiomerenüberschüsse für Substrat und Produkt tief. Eine DBU-katalysierte Racemisierung des Substrats um eine DYKAT zu erwirken ist daher nicht möglich.

2.4 Stereochemischer Verlauf der allylischen Aminierung

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Substrate und des Produktes der allylischen Aminierung erfolgte durch Synthese der enantiomerenreinen Verbindungen ausgehend von käuflichen, enantiomerenreinen Substanzen (Schema 2.32). Der Methylester (**S**)-**40** wurde durch zweimaliges behandeln mit ethanolischer KOH zum Ethylester (**S**)-**41** umgewandelt.^[65] Im nächsten Schritt erfolgte die Debenzylierung zum Alkohol (**S**)-**17a** nach einer von Ono et al. entwickelten Methode mit AlCl₃/*m*-Xylen.^[66] (**S**)-**17a** wurde dann zu den Substraten (**S**)-**16b**, (**S**)-**16a** und (**S**)-**16e** umgesetzt. Das Carbonat (**S**)-**16a** wurde nach der bereits erwähnten Methode von Wuts et al.^[40] mit dem Aktivcarbammat OBtCO₂Me¹³ aus HOBT und Chlorameisensäuremethylester hergestellt.

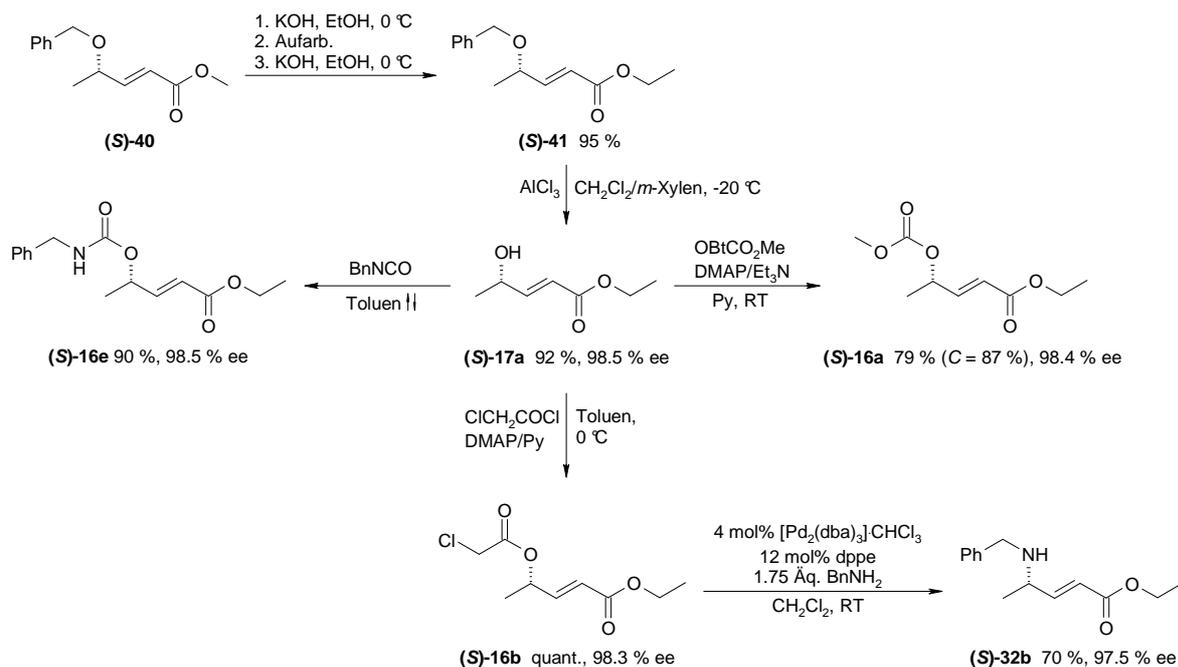
Die Substrate für die allylische Substitution konnten über den im Schema 2.32 veranschaulichten Syntheseweg mit hoher Ausbeute und ohne Racemisierung synthetisiert werden. Die Enantiomerenreinheit wurde durch HPLC-Analyse mit chiraler stat. Phase bestimmt.

Das Chloracetat (**S**)-**16b** wurde Palladium-katalysiert mit Benzylamin umgesetzt und ergab das Allylamin (**S**)-**32b** mit einem Enantiomerenüberschuss von 97.5 %. Dies entspricht einer Enantiospezifität von > 99 % für die allylische Aminierung.

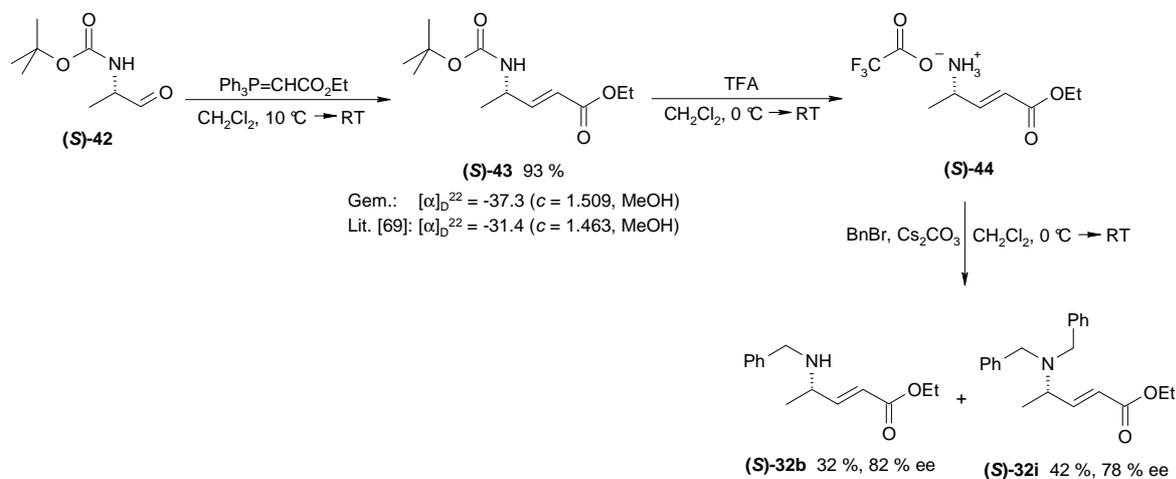
Zur Verifizierung der absoluten Konfiguration von (**S**)-**32b** wurde dieses auf einem unabhängigen, enantiospezifischen Weg synthetisiert (Schema 2.34). Ausgehend von enantiomerenreinem Boc-Alaninaldehyd (**S**)-**42** wurde in einer Wittig-Reaktion (**S**)-**43** erhalten.^[68] Die gemessene spezifische optische Drehung war bei gleicher Konzentration etwas höher als die in der Literatur^[69] angegebene.

¹³ Die Struktur von OBtCO₂Me ist nur durch Vergleichen von ¹³C-NMR Singalen ähnlicher Verbindungen zugeordnet worden.^[67] Wie hier durch Röntgenstrukturanalyse, ¹H- und ¹³C-NMR gezeigt wurde, handelt es sich um das in der Literatur postulierte *N*-Carbomethoxyderivat. Dieses ist in CHCl₃ bei RT und in siedendem AcOEt (Umkrist. zur Röntgenstrukturanalyse, kein Unterschied im ¹H- und ¹³C-NMR vor und nach der Umkrist.) stabil, wandelt sich aber wie beschrieben in DMSO bei RT partiell in das *O*-Carbomethoxyderivat um.

2 γ -SUBSTITUIERTE 4-AMINOBUT-2-ENSÄUREESTER-DERIVATE



Schema 2.33: Synthese der enantiomerenreinen Substrate und die Palladium-katalysierte allylische Substitution des Chloracetats mit Benzylamin.



Schema 2.34: Unabhängige Synthese von enantiomerenangereichertem Substitutionsprodukt (**S**)-**32b**.

Nach der Entsch\u00fctzung von (**S**)-**43** wurde das Triflatsalz (**S**)-**44** direkt mit Benzylbromid in Gegenwart von C\u00e4siumcarbonat nach einer Methode von Murray et. al f\u00fcr die analoge 5-Phenyl-substituierte Verbindung^[70] umgesetzt.

Die Reaktion verlief viel langsamer als beschrieben und ergab als Hauptprodukt das Dibenzylamin (**S**)-**32i**. Das gew\u00fcnschte Produkt (**S**)-**32b** konnte nur mit 32 % Ausbeute isoliert werden. Die HPLC-Analyse mit chiraler station\u00e4rer Phase zeigte, dass die Produkte

mit nur ca. 80 % ee erhalten wurden. Da von der Ausgangsverbindung keine verlässliche Aussage über die Enantiomerenreinheit gemacht werden kann, ist nicht mit Sicherheit auf eine teilweise Racemisierung während der Synthese zu schliessen.¹⁴ Falls eine Racemisierung auftrat, dann in der letzten Stufe, da die Wittig-Reaktion racemisierungsfrei abläuft^[67] und die Entschützung unter sauren Bedingungen durchgeführt wird.

Die absolute Konfiguration des Hauptenantomers des auf unterschiedlichem Weg hergestellten Produkts der allylischen Aminierung (**S**)-**32b** ist, wie durch HPLC-Analyse mit chiraler stationärer Phase gezeigt wurde, identisch mit **32b**, welches nach dem hier beschriebenen Weg hergestellt wurde.

Die Palladium-katalysierte allylische Aminierung von (**S**)-**16b** mit Benzylamin und Dibenzylamin verläuft also unter Retention der Konfiguration.

2.5 Zusammenfassung und Ausblick

Die allylischen Aminierungen zur Herstellung von racemischen Produkten mit Chloracetat als Abgangsgruppe zeigten, dass die Reaktion bei Raumtemperatur selektiver abläuft, als wie von Tanikaga et al.^[8] beschrieben bei 80 °C. (*2E*)-4-Aminopent-2-ensäureester-Derivate mit verschiedenen Aminsубstituenten konnten so hergestellt werden (Schema 2.13, Tab. 2.4).

γ -Benzyl-substituierte But-2-ensäureester-Derivate wiesen eine hohe Eliminierungstendenz in der allylischen Aminierung auf. Die Reaktion des γ -Benzyl-substituierten Chloracetats **26a** mit Benzylamin ergab nur das (*E,E*)-Eliminationsprodukt. Mit den weniger basischen Aminen Anilin und *p*-Anisidin wurden die Substitutionsprodukte bevorzugt gebildet (Schema 2.15, Tab. 2.5). Um auch eine Substitution mit Benzylamin zu erreichen, wurde das Benzylcarbammat **26b** als Substrat eingesetzt (Schema 2.16). Es fand hauptsächlich Elimination statt. Eine hohe Substitutionsselektivität für diese Substrate ist nicht erreicht worden. Allenfalls müsste ein geeignetes, gepuffertes Lösungsmittelsystem gefunden werden, in welchem das Amin noch genügend nucleophil und löslich ist. Asymmetrische

¹⁴ Vom Hersteller ist nur die spezifische optische Drehung verfügbar und in der Literatur werden unterschiedliche Werte angegeben.

allylische Aminierungen sind deshalb nur mit den γ -Methyl-substituierten Substraten durchgeführt worden.

Erste asymmetrische allylische Substitutionen mit dem Chloracetat **16b** und Benzylamin in verschiedenen Lösungsmitteln mit dem Trost-Liganden **L1** und dem PHOX-Liganden **L3** ergaben niedrige Enantioselektivitäten (Schema 2.17, Tab. 2.7). Mit dem Phosphat **16c** und Methylcarbonat **16a** wurden ebenfalls tiefe Enantiomerenüberschüsse erhalten (Schema 2.20 und 2.21). Das Methylcarbonat **16a** ergab neben dem gewünschten Produkt **32b** hauptsächlich das Benzylcarbamat **16e**, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Substitution mit dem *in situ* gebildeten Benzylcarbamat-Anion entstand. Eine selektive Palladium-katalysierte Überführung von **16a** zu **16e** gelang jedoch nicht (Schema 2.22 und 2.24, Tab. 2.8).

Das *Z*-isomere Chloracetat (**Z**)-**16b** isomerisierte Palladium-katalysiert zum *E*-Isomer. Durch Senken der Reaktionstemperatur auf 0 °C konnte die Isomerisierung verlangsamt werden (Schema 2.18, Abb. 2.3). Die Substitution mit Benzylamin bei 0 °C ergab das *E*-Produkt **32b**, lief jedoch mit sehr tiefer Enantioselektivität ab (Schema 2.19).

Das Benzylcarbamat ergab als erstes Substrat eine ansprechende Enantioselektivität in der allylischen Aminierung. Das Testen verschiedener Reaktionstemperaturen, Lösungsmittel und Liganden (**L1** und **L2**) zeigte ein Optimum bzgl. Enantioselektivität und Umsatz bei der Reaktion in Dichlormethan bei Raumtemperatur mit dem Liganden **L1** (Schema 2.30, Tab. 2.10-12). Die Reaktion konnte mit nur 0.2 Äq. Benzylamin (zur Präkatalysatoraktivierung) durchgeführt werden. Das Nucleophil entstand also aus der Abgangsgruppe. Es konnte gezeigt werden, dass die decarboxylative allylische Aminierung mechanistisch mit grosser Wahrscheinlichkeit durch freies Benzylamin erfolgt, welches in einem säurekatalysierten Prozess aus der Abgangsgruppe entsteht.

Mit verschiedenen Carbamat-Abgangsgruppen und den entsprechenden Aminen wurde eine allylische Aminierung mit Enantioselektivitätsfaktoren zwischen 10 und 31 erzielt. Die Reaktionsbedingungen mussten dabei an die unterschiedlichen Substrate angepasst werden (Schema 2.31, Tab. 2.13 und 2.14). Das beste Ergebnis mit *E* = 44 ergab die Reaktion des Dibenzylcarbamats **16k** mit Kaliumphthalimid/18-Krone-6 (Schema 2.17, Tab. 2.7).

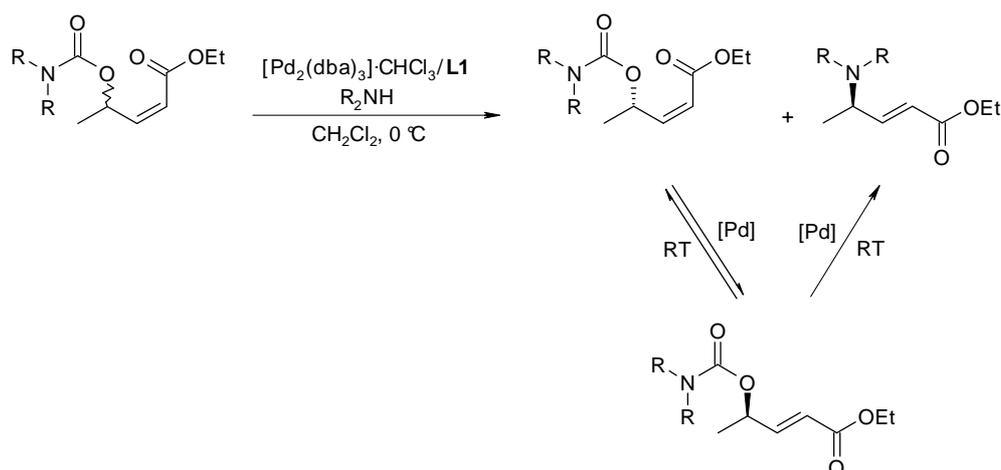
Um den stereochemischen Verlauf der allylischen Aminierungen aufzuklären, wurden die absoluten Konfigurationen für einige Substrate und Produkte durch Synthese von enantiomerenreinen Referenzsubstanzen bestimmt. Die Katalysen verliefen unter Retention.

Die hier beschriebenen Reaktionen liefen als kinetische Racematspaltungen ab. Der Versuch durch DBU eine Substratracemisierung und damit eine DYKAT bei der Reaktion von **16k** mit Kaliumphthalimid zu erreichen, gelang nicht. Zudem zersetzte sich das Produkt durch die zugegebene Base.

Obwohl Gais et al.^[27] erfolgreich eine Palladium-katalysierte allylische Substitution in einer DYKAT von **16a** mit Kaliumhydrogencarbonat zum Alkohol **17a** verwendeten¹⁵, scheint dies bei der allylischen Aminierung nicht möglich zu sein. Der Grund hierfür könnte die viel höhere Reaktionsgeschwindigkeit von Aminen in Vergleich zum Hydrogencarbonat-Anion sein, so dass die Substitution im Verhältnis zur Racemisierung bzw. Epimerisierung zu schnell ist und letztere Prozesse nicht stattfinden (Die Reaktionszeit der DYKAT von **16a** zu **17a** beträgt 96 h!).

Eine Variante um die Nachteile einer kinetischen Racematspaltung zu umgehen, findet sich vielleicht, wenn *Z*-Allylcarbamate als Substrate verwendet werden. Ist die Reaktion genügend enantioselektiv, so kann in einem ersten Schritt bei 0 °C ein Umsatz von 50 % angestrebt werden. Wird dann die Temperatur erhöht, findet eine Isomerisierung des enantiomerenangereicherten *Z*-Allylcarbamats zum *E*-Allylcarbamats statt. Mit der Isomerisierung geht eine Konfigurationsumkehr einher, womit das *E*-Substrat nun dieselbe absolute Konfiguration wie das Produkt besitzt. Da die Reaktion zum Produkt unter Retention abläuft, entsteht dasselbe Produktenantiomer wie bei der Reaktion bei 0 °C. Als Substrat wählt man bevorzugt ein Carbamat eines langsam reagierenden Amins, da so durch externe Aminzufuhr ein zusätzliches Steuerungselement besteht.

¹⁵ Diese Ergebnisse konnten nicht reproduziert werden. Der geringe Umsatz könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Durchmischung (zweiphasiges System; das Nucleophil HCO_3^- ist schlecht in der organischen Phase löslich, wo die Reaktion stattfindet) im Reaktionsgemisch schwer zu kontrollieren ist.



Schema 2.35: Umgehung einer kinetischen Racematspaltung mit Z -Allylcarbamaten.

Allerdings sind Z -Allylcarbamate bislang noch nicht als Substrate in einer Palladium-katalysierten allylischen Aminierung eingesetzt worden. Weshalb nicht bekannt ist, ob die Enantioselektivität durch den Wechsel der Abgangsgruppe vom Chloracetat zu Carbamaten ebenfalls erhöht wird und eine E/Z -Isomerisierung auch mit Carbamaten stattfindet.

4-AMINOPENT-2-ENAMID-DERIVATE

3 4-Aminopent-2-enamid-Derivate

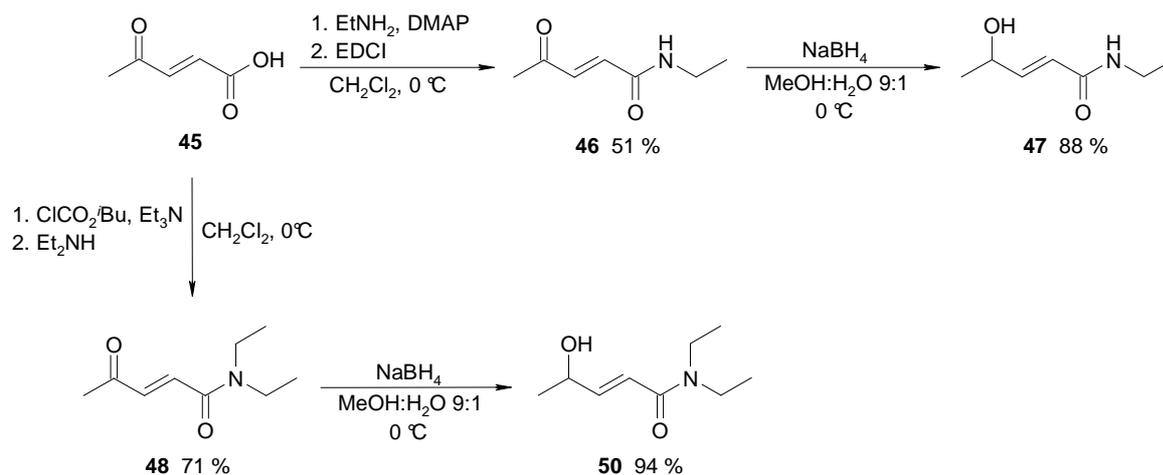
Sekundäre und tertiäre Amidderivate der (2*E*)-4-Hydroxypent-2-ensäure sollten hergestellt und in der Palladium-katalysierten allylischen Aminierung eingesetzt werden. Um den Einfluss der Amidgruppe auf die Aminierung im Vergleich zur Esterfunktion zu untersuchen, wurden die beiden Abgangsgruppen Chloracetat und Benzylcarbammat, die bei den Substitutionen an den analogen Estersubstraten **16b,e** stark unterschiedliche Enantioselektivitäten zeigten, und Benzylamin als Nucleophil gewählt. So lässt sich klären, ob die beobachtete geringe Enantioselektivität mit der Chloracetat-Abgangsgruppe eine spezifische Eigenschaft der Esterfunktion oder der Abgangsgruppe bei mit Elektronenakzeptorgruppen konjugierten Allylsystemen ist.

Um bei den sekundären Amidsubstraten möglichst ähnliche sterische Faktoren wie bei den analogen Ethylestern **16b,e** zu gewährleisten, sollte die Ethylgruppe als Amidstickstoff-Substituent verwendet werden. Als tertiäres Amid wurde das entsprechende Diethylamid gewählt.

Bislang wurden keine Allylamid-Derivate als Substrate in der Palladium-katalysierten allylischen Substitution eingesetzt. Einzig die enantiospezifische Umsetzung von Amid-Derivaten von Evans-Auxilliaren ist beschrieben (s. Kap. 1.1)

3.1 Substratsynthese

Da der Syntheseweg via Acetylidaddition an Acetaldehyd für das Ethylamid aufgrund der Acidität des Amidprotons beim primären Amid den Weg für Nebenreaktionen öffnet und aus bereits genannten Gründen die Abgangsgruppe bevorzugt in der Endstufe eingeführt wird, musste eine andere Syntheseroute erarbeitet werden. Eine Möglichkeit bestand in der Amidierung der käuflichen Ketosäure **45**, gefolgt von der Reduktion der Ketofunktion mit Natriumborhydrid zum Alkohol (Schema 3.1).



Schema 3.1: Synthese der Allylalkohole

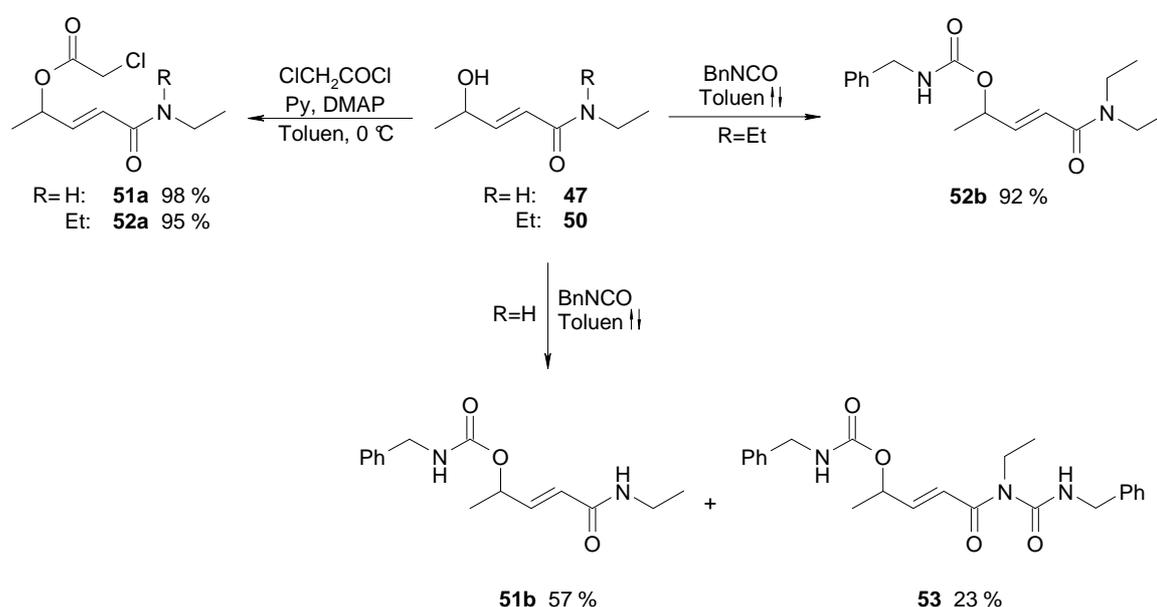
Die Umsetzung von **45** mit Ethylamin unter Aktivierung der Säure mit *N*-[3-(Dimethylamino)-propyl]-*N'*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDCI) ergab das Ethylamid **46** nur mit mässiger Ausbeute. Wegen der guten Wasserlöslichkeit von **46** wurde die Reaktion in Dichlormethan durchgeführt, um anschliessend die extractive Aufarbeitung zu erleichtern. Da aber das entstandene Ethylammonium-chlorid eine geringe Löslichkeit in Dichlormethan besitzt, wurde das Nucleophil dem Reaktionsgemisch entzogen und die Reaktion verlief langsam. Dies könnte zu einer Umlagerung des intermediären *O*-Acylisoharnstoffs zum stabileren *N*-Acylisoharnstoff und damit zu einer tiefen Ausbeute geführt haben.

Zur Synthese des Diethylamids **48** wurde die Ketosäure **45** mit Chlorameisensäureisobutylester aktiviert und das entstandene gemischte Anhydrid mit Diethylamin umgesetzt (Schema 3.1). Neben dem gewünschten Produkt **48** wurde auch 8 % 4-Oxopent-2-ensäureisobutylester **49**¹⁶ gebildet. Es muss sich also *in situ* Isobutanol gebildet haben. Naheliegend ist die Entstehung durch Decarboxylierung des während der Reaktion entstehenden Kohlensäuremonoisobutylesters. Durch Verwenden eines Triethylaminüberschusses zur Stabilisierung des Kohlensäureesters als Salz, könnte also die Entstehung des Isobutylesters **49** verhindert werden.

Die Reduktion der Ketofunktion ergab die entsprechenden Alkohole **47** und **50** mit guten Ausbeuten.

¹⁶ Durch GC-MS, HR-MS, ¹H- und ¹³C-NMR im Gemisch mit *N,N*-Diethylisobutylcarbammat identifiziert.

Die Einführung der Abgangsgruppen erfolgte mit Standardmethoden aus den Alkoholen mit Chloracetylchlorid und Benzylisocyanat (Schema 3.2). Das Chloracetat **52a** und das Benzylcarbamat **52b** des Diethylamids **50**, sowie das Chloracetat **51a** des Ethylamids **47** wurden mit sehr guten Ausbeuten erhalten. Bei der Umsetzung von **50** mit Benzylisocyanat in Toluol unter Rückfluss bildete sich auch das Harnstoffderivat **53** in grösseren Mengen. Da zuerst bevorzugt das gewünschte Produkt entstand (Reaktionskontrolle mittels HPLC), sollte die Nebenreaktion durch Senken der Reaktionstemperatur zurückgedrängt werden können.



Schema 3.2: Einführen der Chloracetat- und der Benzylcarbamat-Abgangsgruppe.

3.2 Synthese der racemischen Produkte der allylischen Aminierung

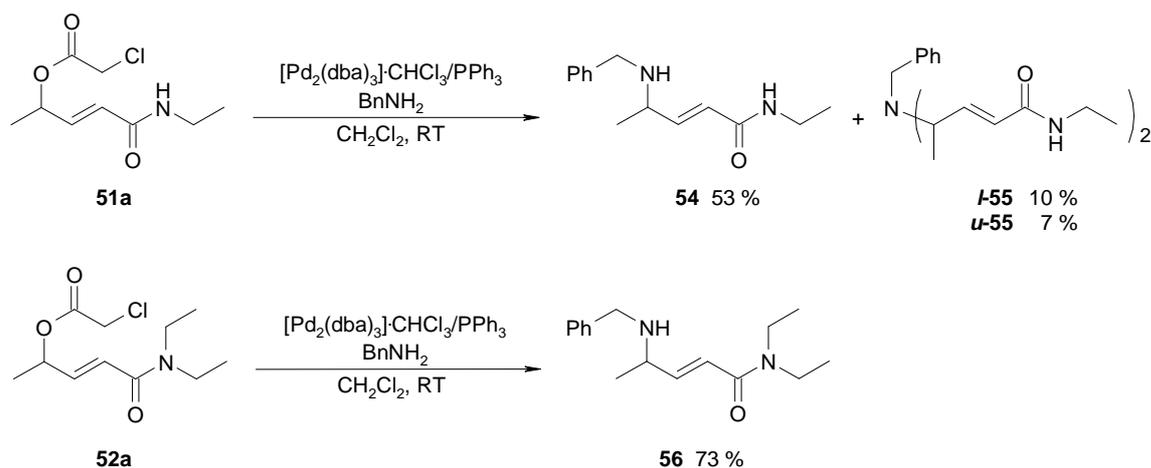
Die racemischen Allylamine **54** und **56** wurden durch Palladium-katalysierte allylische Substitution der entsprechenden Chloracetate **51a** und **52a** mit Benzylamin hergestellt (Schema 3.3).

Das Ethylamid **54** reagierte als Nucleophil teilweise mit dem π -Allylkomplex und ergab die beiden racemischen Diastereomere *l*- und *u*-**55**. Da beim analogen Ester **16b** keine

Dialkylierung von Benzylamin nachweisbar war, ist das primäre Amid als reaktiver zu betrachten.

Die Zuordnung der relativen Konfiguration der Diastereomere **55** gelang mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, da die diastereotopen benzylichen Protonen des C_2 -symmetrischen *u*-Diastereomers keine magnetische Äquivalenz aufweisen. Beim achiralen *l*-Diastereomer sind die benzylichen Protonen enantiotop und damit unter den Messbedingungen nicht unterscheidbar.

Trost et al beschrieben die diastereoselektive Palladium-katalysierte allylische Substitution von Pent-3-en-2-yl- und Hept-4-en-3-ylmethylcarbonat mit Phenylalaninmethylester. Die mit Triphenylphosphin als Ligand erreichten Diastereoselektivitäten betragen 75:25 bzw. 78:22 dr. Es kann also durch chirale Nucleophile ein gewisses Mass an Diastereoselektivität induziert werden.^[71]

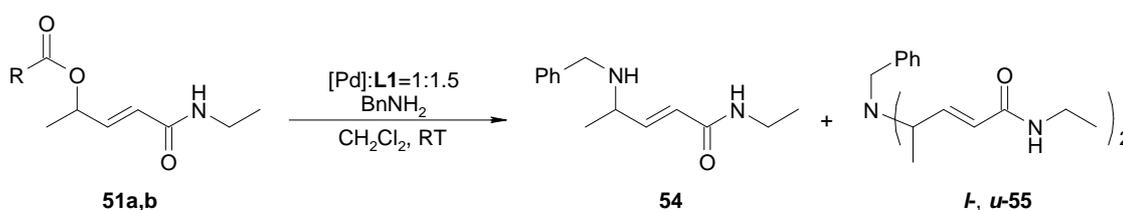


Schema 3.3: Synthese der racemischen Produkte der allylischen Aminierung.

Im vorliegenden Fall betrug das *l*:*u*-Verhältnis im Reaktionsgemisch 54:46 (HPLC). Die unterschiedliche Ausbeute (*l*:*u*=59:41) ist also z.T. auf einen Verlust während der Aufarbeitung und Reinigung zurückzuführen. Es ist daher keine signifikante Diastereoselektivität gegeben.

3.3 Asymmetrische allylische Aminierung

Die Reaktionen der Ethylamide **51** mit Benzylamin verliefen mit 8 mol% Katalysator sehr rasch. Bei der allylischen Aminierung von **51a** konnte die Bildung der Diastereomere **55** durch verwenden von 2 Äq. Benzylamin zurückgedrängt werden. Um die Reaktion verfolgen zu können, wurde die Katalysatorbeladung dabei auf 4 mol% gesenkt. Aus diesem Grund wurde auch die Umsetzung von **51b** mit 4 mol% Katalysator durchgeführt. Erstaunlicherweise bildete sich auch mit diesem Substrat, trotz der geringen Benzylaminkonzentration nur wenig mehr **55** als mit **51a**. Mit der Carbamat-Abgangsgruppe war die Diastereoselektivität höher und entgegengesetzt zur mit dem Chloracetat beobachteten Selektivität. Das Carbamat ergab bevorzugt *l*-**55**, während sich aus dem Chloracetat bevorzugt *u*-**55** bildete (Schema 3.4, Tab. 3.1).



Schema 3.4: Asymmetrische allylische Aminierung der Ethylamide.

Die Enantioselectivität bei der allylischen Aminierung des Carbamats **51b** war deutlich höher als bei derjenigen des Chloracetats **51a**. Die absolute Konfiguration des bevorzugt gebildeten Produkts ist im Gegensatz zu den analogen Estern, abhängig von der Abgangsgruppe. Im Vergleich zu den analogen Estern mit entsprechender Abgangsgruppe sind die Enantioselectivitäten der Ethylamide tiefer.

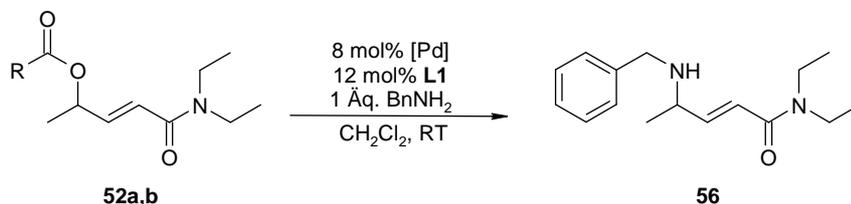
Tab. 3.1: Asymmetrische allylische Aminierung der Ethylamide **51a** (R=ClCH₂) und **51b** (R=BnNH).

R	[Pd] ^{a)} (mol%)	Äq. BnNH ₂	C/%	t/min	<i>l</i> - 55 : <i>u</i> - 55 ^{c)} (F% 55) ^{b)}	<i>ee</i> ₅₁ /%	<i>ee</i> ₅₄ /%	<i>E</i>
ClCH ₂	Pd(0) (8)	1	66	10	37:63 (8)	36	13	2
ClCH ₂	Pd(0) (4)	2	61	12	37:63 (3)	46	19	2
BnNH	Pd(II) (4)	0.2	50	28	91:9 (4)	76	-68 ^{d)}	11

^{a)} Pd(0) = [Pd₂(dba)₃]-CHCl₃, Pd(II) = [Pd(allyl)Cl]₂. ^{b)} HPLC-F% bzg. auf die Summe aus **54** und **55**.

^{c)} HPLC. ^{d)} Zur Reaktion mit **51a** entgegengesetzte abs. Konfig.

Die Diethylamide **52** reagierten langsamer als die Ethylamide **51** und Ethylester (Schema 3.5, Tab. 3.2). Zudem mussten beim Carbamat **52b** äquimolare Mengen Benzylamin verwendet werden, damit eine Reaktion eintrat.



Schema 3.5: Asymmetrische allylische Aminierung der Diethylamide.

Bei der allylischen Aminierung des Chloracetat **52a** wurde keine signifikante Enantioselektivität ($E \approx 1$) festgestellt. Auch mit dem Carbamat **52b** fiel der erreichte Enantiomerenüberschuss viel tiefer aus als mit dem analogen Ester **16e** und dem Ethylamid **51b**.

Tab. 3.2: Asymmetrische allylische Aminierung der Diethylamide **52a** (R=ClCH₂) und **52b** (R=BnNH).

R	[Pd] ^{a)}	C/%	t/h	ee ₅₂ /%	ee ₅₆ /%	E
ClCH ₂	Pd(0)	49	1	2	7	^{c)}
BnNH	Pd(II)	42	0.6	^{b)}	38	3

^{a)} Pd(0) = [Pd₂(dba)₃]·CHCl₃, Pd(II) = [Pd(allyl)Cl]₂. ^{b)} Konnte nicht bestimmt werden. ^{c)} Konnte nicht bestimmt werden, da die ee₅₆-Werte mit C zunahm, was aufgrund der tiefen Präzision der ee-Bestimmung in diesem Messbereich jedoch keinen signifikanten Effekt darstellt.

Die zweite Ethylgruppe am Amidstickstoff hat demnach einen grossen Einfluss auf die Enantioselektivität und auch auf die Reaktivität. Es ist anzunehmen, dass die tiefere Enantioselektivität auf ungünstige sterische Wechselwirkung der zweiten Ethylgruppe am Amidstickstoff zurückzuführen ist.

3.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Vergleich zu den Estern **16b,e** erwiesen sich die Amide als Substrate, welche eine weniger enantioselektive allylische Aminierung eingehen. Die Enantioselektivitäten mit den gleichen Abgangsgruppen waren bei den Amidien **51a,b** und **52a,b** jeweils tiefer als bei den analogen Estern **16b,e**.

Die Diethylamide reagierten am langsamsten und ergaben die tiefsten Enantioselektivitäten. Da die Ethylamide **52a,b** reaktiver sind als die Ester **16b,e**, kann die Katalysatorbeladung während einer Prozessoptimierung bei diesen Substraten voraussichtlich weiter gesenkt werden als bei den Estern. Aufgrund der erhaltenen tiefen Enantiomerenüberschüsse eignen sich die Ethylamide jedoch weniger gut für eine effektive, enantioselektive Synthese von γ -Aminosäurederivaten, solange keine Liganden gefunden werden, welche höhere Enantioselektivitäten induzieren.

Es wurde gezeigt, dass in den untersuchten Allylsystemen die allylischen Aminierungen mit Chloracetat als Abgangsgruppe grundsätzlich mit tieferer Enantioselektivität ablaufen als die Reaktionen mit der Benzylcarbammat-Abgangsgruppe.

4

4-AMINO-2-METHYL-PENT-2-EN-
SÄUREESTER-DERIVATE

4 4-Amino-2-methylpent-2-ensäureester-Derivate

Auf Basis der Erkenntnisse bei der enantioselektiven Synthese von 4-Aminopent-2-ensäureester-Derivaten, sollte nun die Palladium-katalysierte allylische Aminierung zur Herstellung von α -Methylsubstituierten Analoga, insbesondere mit Carbamat-Abgangsgruppen untersucht werden.

Da in diesen Substraten die Doppelbindung unsymmetrisch geminal disubstituiert ist, muss mit der Bildung von *E/Z*-isomeren Produkten durch *syn/anti*-Isomerisierung des π -Allylkomplexes gerechnet werden. Die Situation ist daher bei den α -Methylanologen Estern komplexer als bei den α -unsubstituierten Substraten. Der Ligand muss nicht nur eine hohe Enantioselektivität gewährleisten, sondern auch die Isomerisierung verhindern.

In der Literatur sind wohl aus diesem Grund keine solchen Allylsysteme als Substrate in der Palladium-katalysierten allylischen Substitution beschrieben.

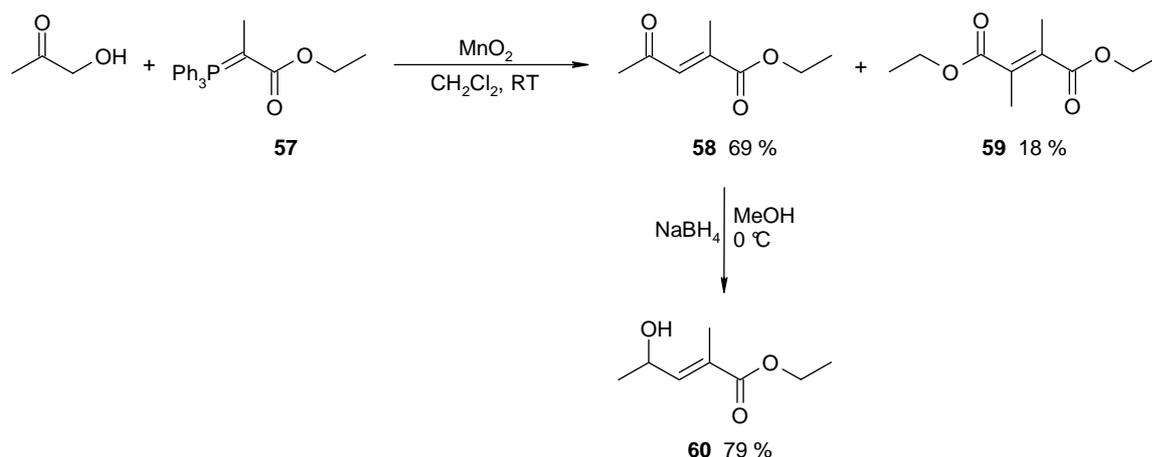
4.1 Substratsynthese

Für die Synthese der α -Methyl-analogen Substrate sollte zuerst der Allylalkohol **60** hergestellt werden, damit dann schnell verschiedene Abgangsgruppen einführbar sind (Schema 4.1).

Eine gängige Methode ist die Olefinierung von TBDMS-Milchsäurealdehyd mit dem Phosphoran **57** und anschließende Entschützung. So wird mit sehr hoher Diastereoselektivität das *E*-Isomer **60** erhalten. Der kritische Schritt in dieser Sequenz ist die Herstellung des Aldehyds. Ausgehend von Milchsäureestern bewegen sich die Ausbeuten für **60** zwischen 60 und 70 %.^[72]

Eine Alternative besteht in der Umsetzung von Hydroxyaceton mit Braunstein und dem Phosphoran **57**. Hydroxyaceton wird *in situ* zu 2-Oxopropanal oxidiert und reagiert dann mit hoher *E*-Selektivität und 95 % Ausbeute zum Ketoester **58**.^[73] Die Ketofunktion lässt sich in ähnlichen Verbindungen mit Natriumborhydrid zum Alkohol reduzieren.^[74]

Aufgrund des kürzeren Synthesewegs sowie der erwarteten höheren Ausbeute wurde letztere Route gewählt.



Schema 4.1: Synthese des Allylalkohols.

Die Wittig-Horner Reaktion ergab eine Ausbeute von nur 69 % an **58**. Als Nebenprodukt bildete sich **59** in grösseren Mengen. Diese Nebenreaktion wird wahrscheinlich durch Oxidation des Phosphorans, gefolgt von einer Olefinierung des entstandenen Brenztraubensäureethylesters mit **57** hervorgerufen. Phosphoranoxidationen sind mit Oxidationsmitteln wie z.B. Sulfonyloxaziridinen^[75] oder Oxo(salen)chromat(VI)^[76] in der Literatur beschrieben.

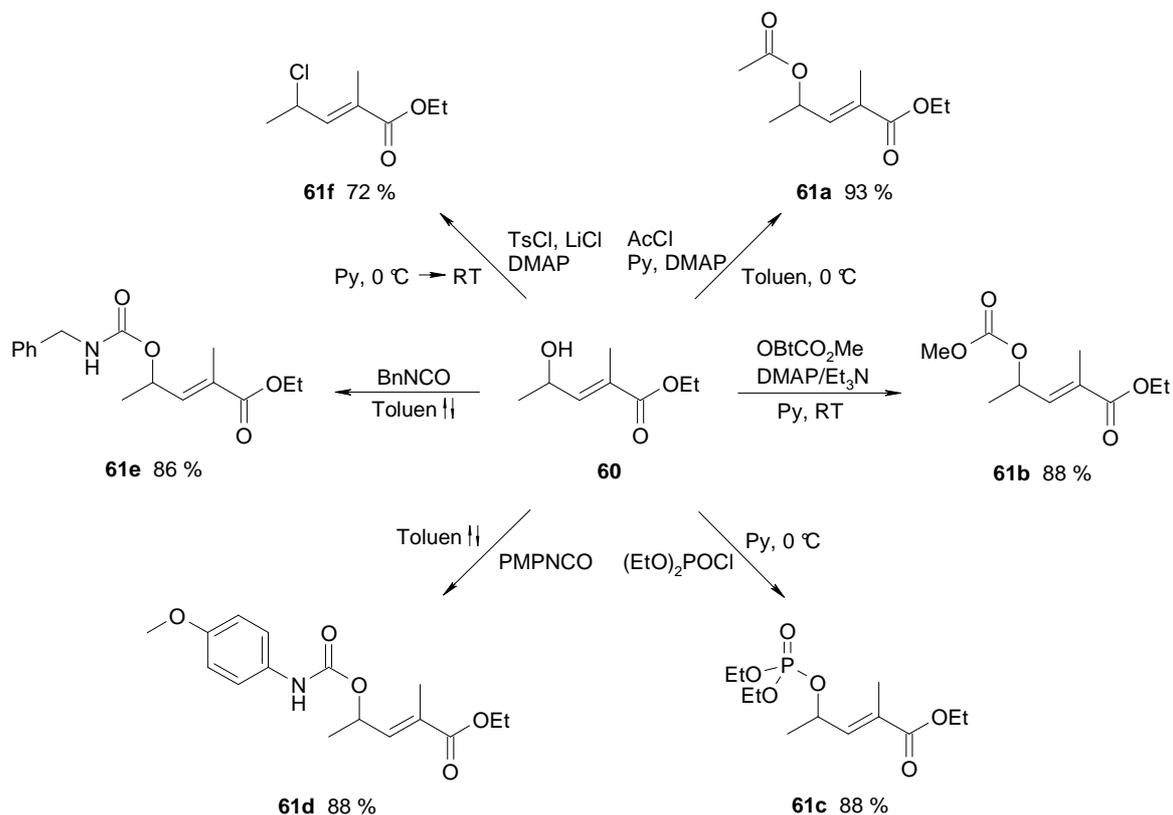
Versuche, die Bildung von **59** durch Reduktion der Menge und langsame Zugabe von Mangan(II)-oxid als mutmasslichem Oxidationsmittel bei tieferer Temperatur zu verhindern, führten nicht zum Erfolg.

Die Reduktion von **58** durch Natriumborhydrid ergab den Allylalkohol **60** mit 79 % Ausbeute.

Mit dieser Syntheseroute konnte **60** mit einer Gesamtausbeute von 55 % über zwei Stufen synthetisiert werden. Solange es nicht gelingt die Bildung von **59** zu unterdrücken, ist der von Milchsäureestern ausgehende Syntheseweg aufgrund der zu erwartenden höheren Ausbeute bei jedoch doppelt so vielen Synthesestufen eine ebenbürtige Alternative.

Die Acetat-, Methylcarbonat-, Diethylphosphat- und Benzylcarbammat-Abgangsgruppen wurden mit den bereits zuvor beschriebenen Standardmethoden eingeführt (Schema 4.2). Die Substrate **61a-e** wurden so mit guten Ausbeuten hergestellt. Zur Synthese des Chlorids **61f** wurde auf die beobachtete Substitution des Tosylats durch Chloridionen während der Tosylierung eines Alkohols zurückgegriffen (s. Kap. 2.1.2). Diese Reaktion tritt besonders bei Raumtemperatur auf. Um die Substitution durch das Chloridion zu unterstützen, wurde

Lithiumchlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. **61f** konnte auf diesem Weg mit einer Ausbeute von 72 % (Produktverlust während der Aufarbeitung durch die vergleichsweise hohe Flüchtigkeit) hergestellt werden.

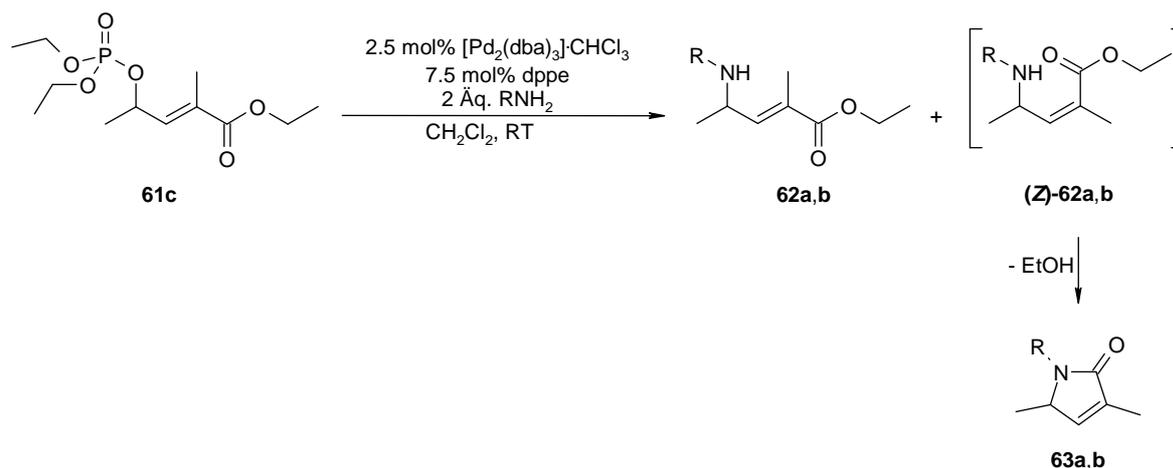


Schema 4.2: Einführung verschiedener Abgangsgruppen.

4.2 Synthese der racemischen Produkte der allylischen Aminierung

Ausgehend vom Phosphat **61c** sollten die entsprechenden racemischen Allylamine durch Palladium-katalysierte allylische Substitution synthetisiert werden. Als Nucleophile wurden im Hinblick auf die asymmetrische Katalyse Benzylamin und zusätzlich *p*-Anisidin gewählt.

61c wurde mit 5 mol% [Pd] und 2 Äq. der Amine umgesetzt und ergab ein Gemisch aus den gewünschten Produkten **62** und den Lactamen **63** (Schema 4.3, Tab. 4.1).



Schema 4.3: Synthese der racemischen Produkte der allylischen Aminierung.

Wie schon bei der Lactambildung in Kap. 2.2 diskutiert, ist die Entstehung der Lactame auf die Bildung der *Z*-Produkte (**Z**)-**62** und deren anschliessender Zyklisierung zurückzuführen. Es ist aber anzunehmen, dass hier nicht eine Isomerisierung der *E*-Produkte stattfindet, sondern die *Z*-Produkte direkt aus dem π -Allylkomplex nach einer *syn/anti*-Isomerisierung des Komplexes entstehen. Dieser Prozess ist durch die geringere Energiedifferenz zwischen dem *syn*- und dem *anti*- π -Allylkomplex der α -Methylanaloga im Vergleich zu den α -unsubstituierten Verbindungen begünstigt. (**Z**)-**62** konnten nicht nachgewiesen werden (HPLC-MS)¹⁷ und **62** sind bei Raumtemperatur in CDCl_3 stabil.

Tab. 4.1: Synthese der racemischen Allylamine **62**.

Verb.	R	Y/%	
		62	63
a	Bn ^{a)}	67	15 ^{b)}
b	PMP	91	8 ^{c)}

^{a)} ¹H-NMR Rohprodukt: **62a**:**63a** = 78:22 ^{b)} Isoliert. ^{c)} HPLC-F% im Rohprodukt.

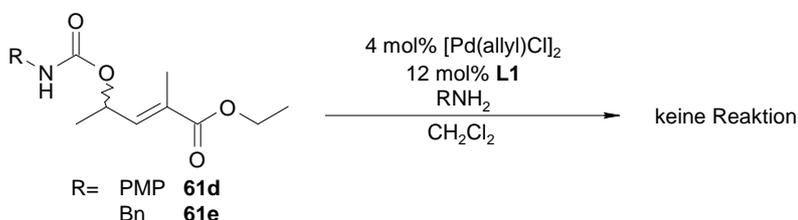
Die Substitution mit Benzylamin ergab ein **62**:**63**-Verhältnis von 78:22, mit *p*-Anisidin ein Verhältnis von 92:8 (HPLC der Rohprodukte). **63b** konnte nicht isoliert werden, mit HPLC-MS wurde aber die entsprechende Masse gefunden. Da beide Reaktionen unter gleichen Bedingungen durchgeführt wurden, sind die unterschiedlichen **62**:**63**-Verhältnisse

¹⁷ Die Proben wurden vor der Analyse über Kieselgel filtriert, was die Zyklisierung forciert haben könnte.

auf eine unterschiedliche Nucleophilie von *p*-Anisidin und Benzylamin in der Palladium-katalysierten allylischen Substitution zurückführbar. *p*-Anisidin ist also nucleophiler und kann daher den *syn*- π -Allylkomplex schneller abfangen als Benzylamin, so dass sich ein kleinerer Teil in den *anti*- π -Allylkomplex umwandelt, welcher zu (**Z**)-**62b** und dann weiter zu **63b** reagiert. Dieses Argument basiert auf der Annahme einer nicht-Curtin-Hammett Situation. Dies wird durch die Ergebnisse in Kap. 4.3 gestützt, wonach mit einem Benzylaminüberschuss weniger Lactam gebildet wird.

4.3 Asymmetrische allylische Aminierung

Aufgrund der mit α -unsubstituierten Estern mit einer Carbamat-Abgangsgruppe **16e** erzielten hohen Enantioselektivität, wurden bei den α -Methylanaloga zunächst ebenfalls Carbamate in der asymmetrischen allylischen Aminierung eingesetzt. Unter Standardbedingungen (0.2 Äq. Amin, Raumtemperatur) ebenso wie bei 40 °C und mit 2 Äq. Amin bei Raumtemperatur fand keine Reaktion statt (Schema 4.4).



Schema 4.4: Carbamate als Abgangsgruppen in der allylischen Aminierung der α -Methylanalogen Estern.

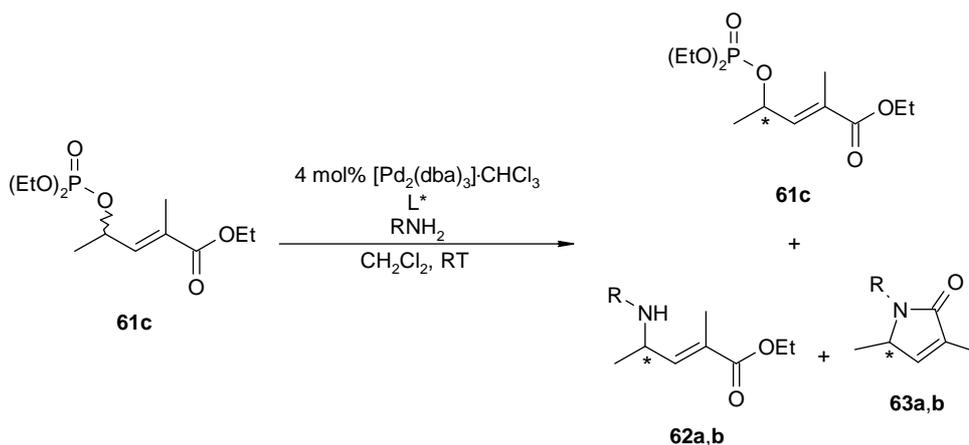
Wurde dppe als Ligand unter Standardbedingungen verwendet, lief die Reaktion sehr langsam ab. Nach 20.5 h war ein Umsatz von 35 % erreicht, wobei sich 32 % des Lactams **63a** (HPLC-F%, bezg. auf die Summe von **62a** und **63a**) bildeten. Durch Liganden mit einem kleineren Bisswinkel ergeben sich also reaktivere Katalysatoren. Die Reaktion ist dennoch zu langsam, da aufgrund der längeren Verweildauer des Substrats als π -Allylkomplex grössere Mengen des Lactams entstehen.

Auch die Acetat- und Methylcarbonat-Abgangsgruppen erwiesen sich als zu wenig reaktiv, um bei Raumtemperatur mit Benzylamin (2 Äq.) zu reagieren (Schema 4.5).



Schema 4.5: Acetat und Methylcarbonat als Abgangsgruppen in der allylischen Aminierung der α -Methylanalogen Estern.

Substitutionen des Phosphats **61c** wurden mit Benzylamin oder *p*-Anisidin und zunächst **L1** als chiralem Liganden durchgeführt (Schema 4.6, Tab. 4.2).



Schema 4.6: Verschiedene Liganden L^* in der allylischen Aminierung mit der Phosphat-Abgangsgruppe.

Auch hier zeigte sich dieselbe Abhängigkeit der Chemoselektivität für **62** vom eingesetzten Amin wie bei der Synthese der racemischen Produkte. Durch Zugabe von 2 Äq. Benzylamin konnte die Selektivität auf das Niveau der Reaktion mit 1 Äq. *p*-Anisidin erhöht werden. Bei der Reaktion mit *p*-Anisidin wurde nur 1 Äq. verwendet, da die Reaktion schon sehr schnell ablief.

Die erreichten Enantioselektivitäten mit dem Liganden **L1** waren tief und die Bildung des Lactams störend, deshalb wurden verschiedene andere Liganden mit Benzylamin als Nucleophil getestet (Abb. 4.1, Schema 4.6, Tab. 4.2). Die Wahl der Liganden wurde dabei auf käufliche Verbindungen beschränkt.

Neben BINAP, dem Trost-Naphthoyl-Liganden **L2** und dem PHOX-Liganden **L3** wurden auch weniger gebräuchliche Liganden eingesetzt. TMQUINOX ist in der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung und Aminierung von 1,3-Diphenylpropenylacetat, mit guten Enantiomerenüberschüssen verwendet worden.^[77] DuanPhos, ein anderer Phosphor-chiraler Ligand wurde erfolgreich in der asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von 4-Oxobutenamiden^[78] und in der asymmetrischen Hydrierung von Phthaloylenamiden^[79] benutzt. BIPOL und andere monodentate Phosphoramidite wurden mit mässigen Enantioselektivitäten in der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung von Pent-3-en-2-ylacetat und 1,3-Diphenylpropenylacetat verwendet. Es wurde ein optimales L*:[Pd]-Verhältnis von 1:1 ermittelt.^[80]

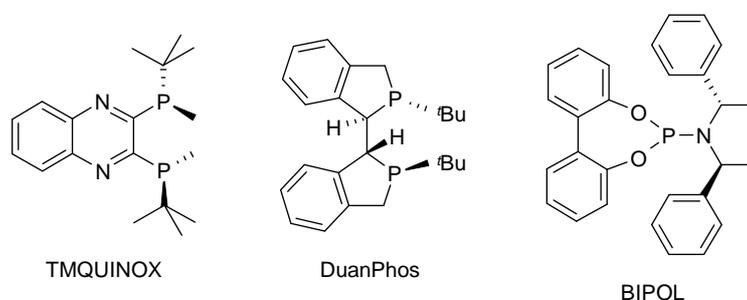


Abb. 4.1: Weitere chirale Liganden.

Von den neu benutzten Liganden ergaben nur **L3** und BIPOL genügend hohe Umsätze, die Enantioselektivitäten waren aber tiefer als mit **L2**. Mit **L3** wurden im Vergleich zu **L1** die Substrat- und Produktenantimere mit entgegengesetzter absoluter Konfiguration bevorzugt gebildet, während mit BIPOL nur das Lactam **63a** umgekehrte absolute Konfiguration aufwies. Trotz der vergleichsweise langsamen Reaktion mit BIPOL als Ligand, wurde wenig **63a** gebildet. Ob dies auf einen Einfluss des Liganden auf die *syn/anti*-Isomerisierung oder auf eine langsame oxidative Addition, gefolgt von einer schnellen reduktiven Eliminierung zurückzuführen ist, kann nicht beantwortet werden.

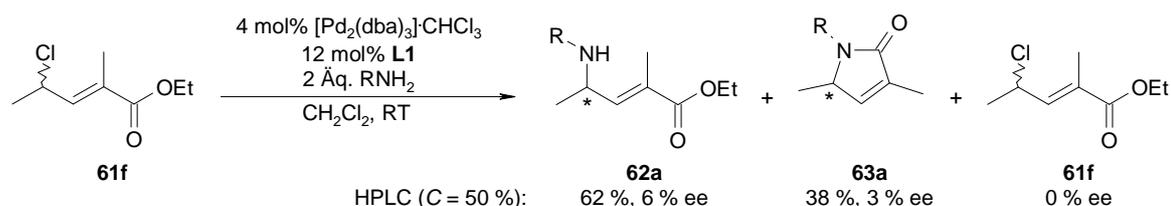
Interessant ist die bei der Verwendung von **L1** und **L3** mit 2 Äq. Benzylamin beobachtete Zunahme der Enantiomerenüberschüsse des Lactams **63a** mit fortschreitendem Umsatz. Für **61c** und **62** wurde die für eine kinetische Racematspaltung typische Abhängigkeit der Enantiomerenüberschüsse vom Umsatz beobachtet.

Tab. 4.2: Verschiedener Liganden L* in der allylischen Aminierung von **61c** zu **62**.

L* (L*:[Pd])	R	Äq. Amin	t/h	C/%	% 63 ^{a)}	ee _{61c} /%	ee ₆₂ /%	ee ₆₃ /%
L1 (1.5)	Bn	1	3.5	48	18	29	38	10
L1 (1.5)	Bn	2	1.1	57	11	43	43	50
L1 (1.5)	PMP	1	1.2	56	10	48	43	-
L2 (1.5)	Bn	2	21	38 ^{b)}	28	-19	-33	0
L3 (1.25)	Bn	2	17	44 ^{b)}	23	-9	-36	-74
DuanPhos (1.25)	Bn	2	22	6 ^{b)}	23	0	-57	-77
BIPOL (1)	Bn	2	25	44 ^{b)}	9	21	34	-19
BINAP (1.25)	Bn	2	17	0	-	-	-	-
TMQUINOX (1.25)	Bn	2	17	0	-	-	-	-

Negative *ee*'s geben eine umgekehrte abs. Konf. des Analyten in Bezug zur Reaktion mit **L1** an. ^{a)} HPLC-F% bzgl. auf die Summe von **62** u. **63**. ^{b)} Reaktion stoppte.

Die vorhergehenden Experimente zeigten, dass nur die sehr gute Diethylphosphat-Abgangsgruppe eine allylische Substitution der α -Methylanalogen Ester ermöglicht. Eine weniger gängige, aber auch sehr reaktive Abgangsgruppe stellt das Chloridion dar. Wie bereits in der Einleitung erwähnt (s. Kap. 1.2), werden Chloride i.A. nicht als Abgangsgruppen in asymmetrischen allylischen Aminierungen eingesetzt. Im vorliegenden Fall tritt die unkatalysierte und somit nicht enantioselektive direkte Substitution nicht auf, wie durch einen Ansatz ohne Katalysator gezeigt werden konnte. Einer Palladium-katalysierten asymmetrischen allylischen Aminierung steht damit *a priori* nichts im Wege. Wenn es gelingt das gewünschte Produkt **62a** mit hoher Enantioselektivität durch eine kinetische Racematspaltung zu erhalten, kann evtl. das zurückbleibende, enantiomerenangereicherte Substrat **61f** durch unkatalysierte Substitution mit Benzylamin bei erhöhter Temperatur enantiospezifisch in das gewünschte Produkt überführt werden. Davon ausgehend, dass die Palladium-katalysierte allylische Substitution auch hier unter Gesamtretention verläuft (s. Kap. 2.4), besitzt das zurückbleibende Substrat zum Produkt entgegengesetzt absolute Konfiguration. Eine S_N2-Substitution (Inversion) ergibt also das Produkt mit derselben absoluten Konfiguration wie das Produkt aus der Katalyse und ermöglicht so einen vollständigen Umsatz ohne Einbusse bei der Enantiomerenreinheit. Die Umsetzung von **61f** mit 2 Äq. Benzylamin (mit 1 Äq. nur sehr langsame Reaktion) wies jedoch eine sehr geringe Enantioselektivität auf. Zudem wurden grössere Mengen des Lactams **63a** gebildet.



Schema 4.7: Allylische Aminierung mit einer Chlorid-Abgangsgruppe. Für **62a** und **63a** sind HPLC-F% bzw. auf die Summe der beiden Produkte angegeben.

Die während der Reaktion frei werdenden Chloridionen könnten die Ursache für die tiefe Diastereoselektivität¹⁸ sein. Chloridionen beschleunigen die *syn/anti*-Isomerisierung von π -Allylkomplexes mutmasslich durch forcieren der Bildung des für die Isomerisierung notwendigen σ -Allylkomplexes durch Koordination des Chloridions.^[81]

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

Die α -Methyl-anologen Ester sind vergleichsweise wenig enantioselektiv und reaktionsträge. Nur mit den sehr guten Abgangsgruppen Diethylphosphat und Chlorid trat eine Reaktion auf. Als Nebenprodukt wurde das Lactam **63** gebildet. Substrate mit den Abgangsgruppen Acetat, Methylcarbonat, Benzyl- und *p*-Methoxyphenylcarbammat hingegen reagierten nicht.

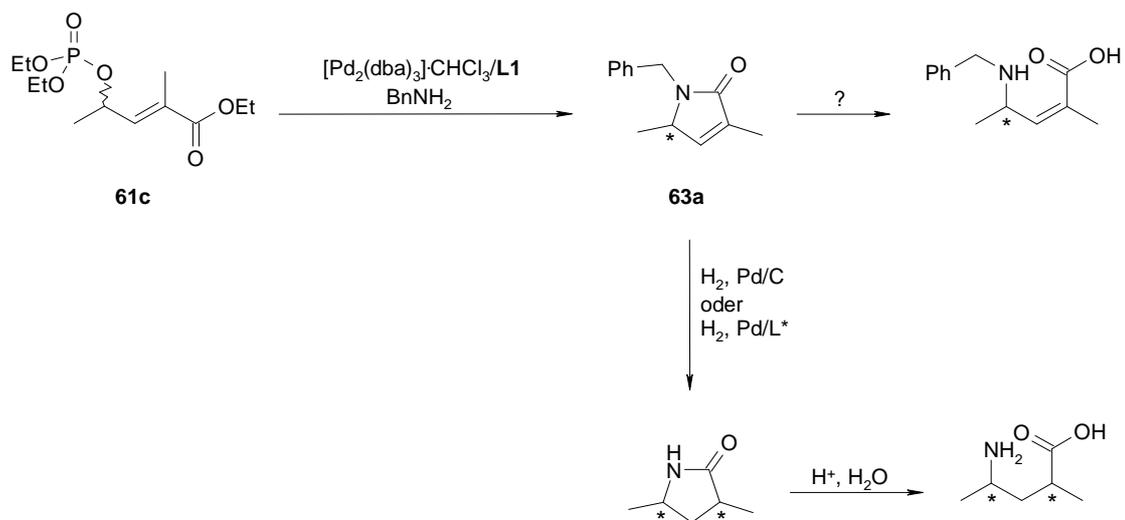
Beim Testen verschiedener Liganden ergab der Trost-Ligand **L1** bei der Umsetzung des Phosphats **61c** die höchsten Enantioselektivitäten. Die erreichten Enantiomerenüberschüsse mit den Nucleophilen Benzylamin und *p*-Anisidin waren vergleichbar. Als Nebenprodukt bildete sich das *Z*-Produkt (**Z**)-**62**, welches sich *in situ* zum Lactam umwandelte. Mit Benzylamin entstand mehr Lactam als mit *p*-Anisidin (18 vs. 10 %). Durch einen Benzylaminüberschuss konnte die Diastereoselektivität auf das Niveau von *p*-Anisidin erhöht werden.

Unter den gleichen Bedingungen wurde mit dem Chlorid **61f** eine sehr tiefe Enantioselektivität beobachtet.

¹⁸ Da die Lactame aus den (*Z*)-Produkten entstehen und der selektivitätsbestimmende Schritt während der Bildung der (*Z*)-Produkten stattfindet, wird der Begriff Diastereoselektivität verwendet.

Für eine wirkungsvolle Enantioselektion ist ein grosser Bisswinkel des Liganden nötig, während zur Verhinderung der *syn/anti*-Isomerisierung des π -Allylkomplexes eine hohe Reaktivität und damit ein möglichst kleiner Bisswinkel erforderlich sind. Die gegensätzlichen Anforderungen an den Liganden und die beschränkte Auswahl an Abgangsgruppen erschweren eine allylische Aminierung von α -Methyl-anologen Estern mit ansprechenden Enantio- und Diastereoselektivitäten.

Der beobachtete Anstieg des Lactam-Enantiomerenüberschusses mit zunehmendem Umsatz könnte hier eine Alternative bieten. Ist der Anstieg nicht nur durch die Zunahme des Substrat-Enantiomerenüberschusses bedingt, so könnte eine DYKAT stattfinden. Gelingt es dann das Lactam gegenüber dem *E*-Produkt etwa durch höhere Temperatur, Dosierung des Nucleophils und evtl. Halogenidzusatz bevorzugt herzustellen, sollten die gesättigten α -Methyl- γ -aminosäuren mindestens enantiomerenangereichert zugänglich sein. Dazu muss **63a** hydriert werden, wobei zu erwarten ist, dass auch die Benzylgruppe abgespalten wird. Die Hydrierung kann durch Pd/C mit 80 % dr erfolgen^[82], wobei mit chiralen Katalysatoren eine Erhöhung der Diastereoselektivität erreicht werden könnte (evtl. ohne Benzylabspaltung). Anschliessend erhält man die Aminosäure durch Behandeln mit wässriger Salzsäure.^[83] Die direkte Öffnung des Lactams **63a** zur α,β -ungesättigten α -Methyl- γ -aminosäure ist in der Literatur bislang nicht beschrieben worden. Diese Reaktion dürfte aufgrund der konjugierten Doppelbindung zu Nebenreaktionen und Racemisierung führen. Eine basische Ringöffnung ist kaum durchführbar, da eine hohe Racemisierungstendenz durch das bei der Deprotonierung entstehende aromatische π -System besteht.



Schema 4.8: Potentielle DYKAT und Umsetzung des entstandenen Lactams zu γ -Aminosäuren.

5

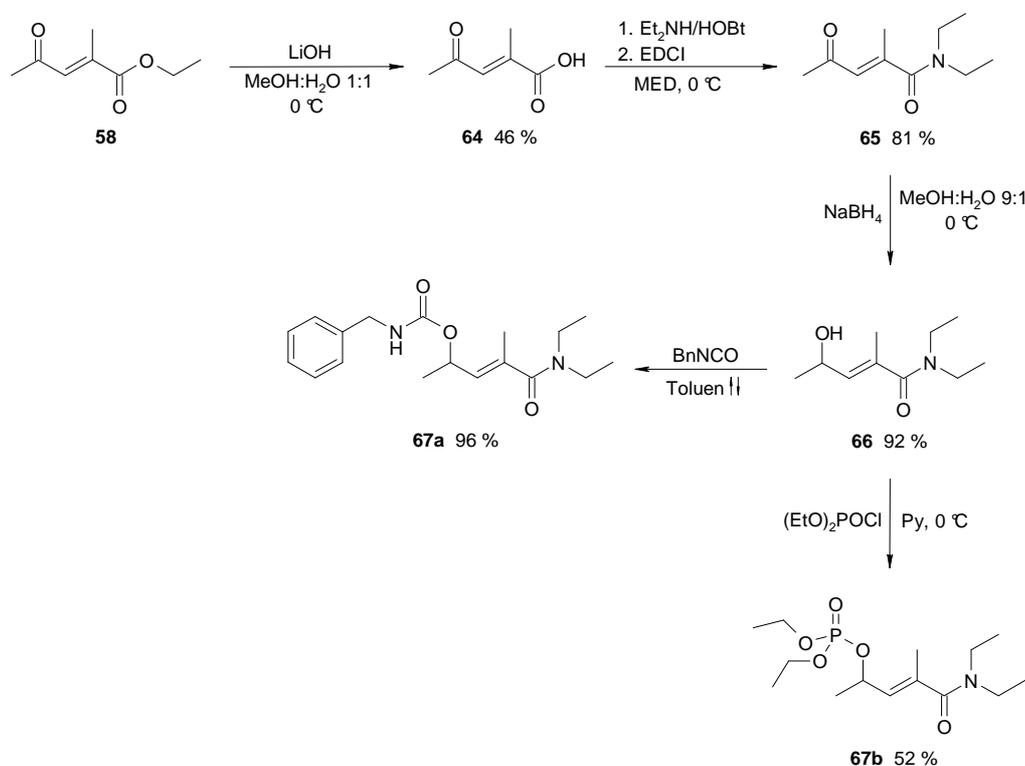
4-AMINO-2-METHYLPENT-2-ENAMID-
DERIVATE

5 4-Amino-2-methylpent-2-enamid-Derivate

Der Einfluss der Amidfunktion sollte auch bei den α -Methylanaloga untersucht werden. Dazu sollte das Diethylamid aufgrund der Ergebnisse mit den α -Methyl-analogen Estern **61a-f** mit einer Benzylcarbamat- und einer Diethylphosphat-Abgangsgruppe hergestellt und Palladium-katalysiert mit Benzylamin umgesetzt werden.

5.1 Substratsynthese

Um auch hier einen raschen Wechsel der Abgangsgruppe zu gewährleisten, wurden die Abgangsgruppen erst in der Endstufe eingeführt. Der bereits zuvor hergestellte Ketoester **58** wurde verseift und die entstandene Carbonsäure **64** mit EDCI und Diethylamin zum entsprechenden Amid **65** umgesetzt. Reduktion zum Alkohol **66** und Einführen der Abgangsgruppen mit Standardmethoden ergab die gewünschten Substrate **67a** und **67b** für die allylische Aminierung.



Schema 5.1: Synthese der α -Methyl-analogen Diethylamid-Substrate zur allylischen Aminierung.

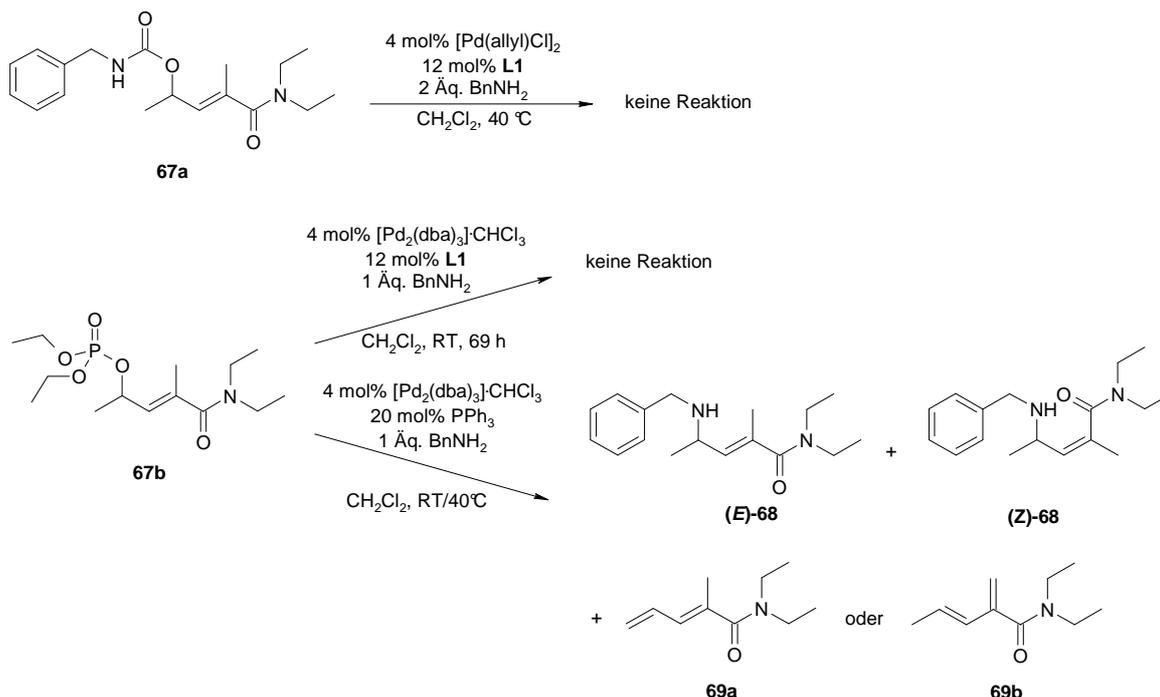
64 konnte im Gegensatz zur in der Literatur beschriebenen Synthese des γ -Ethylderivats (94 % Ausbeute)^[84] nur mit mässiger Ausbeute isoliert werden, da sich ein unbekanntes Nebenprodukt bildete. Naheliegend ist die Entstehung eines Aldol- und Michael-Addukts. Die Esterhydrolyse kann zur Verhinderung dieser Nebenreaktionen auch erst nach der Reduktion mit dem Alkohol **60** erfolgen. Dann könnte jedoch eine Isomerisierung zur γ -Ketosäure auftreten.^[38]

65 wurde mit guter Ausbeute erhalten. Die anschliessende Reduktion zu **66** und die Einführung der Benzylcarbamatabgangsgruppe zu **67a** erfolgten mit Ausbeuten über 90 %. Die Synthese des Phosphats **67b** gestaltete sich schwieriger, da auch bei einem Überschuss an Diethylchlorphosphat kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte und sich bei der wässrigen Aufarbeitung Tetraethylpyrophosphat bildete¹⁹. Bei der versuchten sauren Hydrolyse des Pyrophosphats hydrolysierte das Phosphat. In einem weiteren Ansatz wurde die gewünschte Verbindung mit mässiger Ausbeute nach der Chromatographie erhalten.

5.2 Palladium-katalysierte allylische Aminierung

Die allylische Aminierung der Substrate **67** gestaltete sich schwierig (Schema 5.2). Das Caramat **67a** reagierte bei 40 °C und Zusatz von 2 Äq. Benzylamin nicht (als Ligand wurde **L1** verwendet). Eine Reaktion blieb auch beim Phosphat **67b** unter Verwendung des Liganden **L1** aus.

¹⁹ Durch Vergleichen von ¹H- und ³¹P-NMR-Spektren des Rohprodukts mit Literaturdaten^[87] identifiziert. Die Herstellung von Tetraethylpyrophosphat aus Diethylchlorphosphat mit Wasser in Gegenwart von Pyridin ist beschrieben.^[88]



Schema 5.2: Allylische Aminierung der α -Methyl-analogen Diethylamide.

Wurde hingegen Triphenylphosphin eingesetzt, entstand ein Produktgemisch. Um vollständigen Umsatz zu erreichen, wurde nach 2.5 h bei Raumtemperatur auf 40 °C erhitzt (Tab. 5.1). Dabei entstand mehr eines Nebenproduktes mit Molekülmasse 167 g mol⁻¹ (HPLC-MS), jedoch kaum noch **68** (+ 10 %). Beim Nebenprodukt könnte es sich um eines der Eliminierungsprodukte **69** oder deren *E/Z*-Isomere handeln. Präparative DC ergab ein Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer des gewünschten Produktes (durch ¹H-NMR und HPLC-MS charakterisiert). Das Nebenprodukt fiel als Substanzgemisch an.

Tab. 5.1: Reaktion von **67b** mit Benzylamin und PPh₃ als Ligand.

<i>t</i> /h ^{a)}	<i>T</i> ^{a)} /°C	<i>C</i> /%	<i>Y</i> ^{b)} /%		
			(E)-68	(Z)-68	69
2.5	RT	30	14	7	9
14.5	40	67	23	10	20

^{a)} Nach 2.5 h wurde das RG auf 40 °C erwärmt. ^{b)} Auf der Basis von HPLC-F% berechnet.

Wie bei den α -Methyl-analogen Ethylestern **61a-f** reagierte nur das Substrat mit einer Phosphat-Abgangsgruppe. Wohl aufgrund der erhöhten sterischen Hinderung im Vergleich zum Ester **61c**, besitzt der Ligand beim Diethylamid **67b** durch die gemeinsame

Anwesenheit der α -Methyl- und der Diethylamid-Gruppe einen grösseren Einfluss auf die Reaktivität. Der chirale Ligand **L1** verhindert mit seinem grossen Bisswinkel die Reaktion, welche mit Triphenylphosphin abläuft.

Unerwartet trat beim Diethylamid ein erhöhtes Mass an *E/Z*-Isomerisierung und mutmasslich auch Eliminierung auf. Zudem war der Umsatz auch nach Erhöhen der Reaktionstemperatur nicht vollständig.

5.3 Zusammenfassung und Ausblick

Die α -Methyl-analogen Diethylamide **67** eignen sich nicht als Substrate für die Palladium-katalysierte allylische Aminierung, da die Reaktivität gering ist und bei der Umsetzung mehrere Produkte entstehen.

Wie die Resultate bei der allylischen Aminierung der α -unsubstituierten Diethylamide **52** und der α -Methyl-analogen Ethylester **61a-f** zeigten, wirken sich sowohl die Diethylamid- als auch die α -Methylgruppe negativ auf die Enantioselektivität und die Reaktivität aus. Für die hier beobachteten Probleme dürfte daher die Kombination aus tertiärem Amid und α -Methylgruppe verantwortlich sein.

Da die Ethylamide **51** in den allylischen Aminierungen besonders rasch reagierten, könnte ein Wechsel vom tertiären zum sekundären Amid bei den α -Methylanaloga eine Verbesserung erbringen. Die Reaktivitätssteigerung durch die Ethylamidfunktion könnte genügend gross sein, um die sterische Hinderung der α -Methylgruppe zu kompensieren. Falls dies nicht zutrifft, dürfte wie bei den α -Methyl-analogen Ethylestern störend sein, dass keine Carbamate als Abgangsgruppen sondern nur die voraussichtlich weniger enantioselektiv reagierenden Phosphate verwendet werden können. Allenfalls könnten andere Phosphatester eine höhere Enantioselektivität ergeben.

6

BESTIMMUNG DES
ENANTIOSELEKTIVITÄTSFAKTORS

6 Bestimmung des Enantioselektivitätsfaktors

6.1 Berechnung des Enantioselektivitätsfaktors

Der Enantioselektivitätsfaktor lässt sich am präzisesten durch kinetische Messungen bestimmen. Diese Methode ist jedoch sehr aufwendig, weil beide Substratenantiomere in enantiomerenreiner Form zugänglich sein müssen und eine geeignete Methode zur Reaktionsverfolgung entwickelt werden muss.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Messung des Umsatzes und der Enantiomerenüberschüsse. Unter Annahme einer Kinetik pseudo-erster Ordnung ergibt sich die Abhängigkeit des Enantioselektivitätsfaktors E (Definition s. Kap. 1.3) von Umsatz C und Enantiomerenüberschuss ee .^[22]

Für das Produkt gilt mit dem Produktenantiomerenüberschuss ee_P :

$$E = \frac{\ln[1 - C(1 + ee_P)]}{\ln[1 - C(1 - ee_P)]} \quad \mathbf{G2}$$

Für das Substrat gilt mit dem Substratenantiomerenüberschuss ee_S :

$$E = \frac{\ln[(1 - C)(1 - ee_S)]}{\ln[(1 - C)(1 + ee_S)]} \quad \mathbf{G3}$$

G3 ist im Gegensatz zu **G2** nach C auflösbar:

$$C = \left[\frac{1 + ee_S}{(1 - ee_S)^E} \right]^{\frac{1}{E-1}} \quad \mathbf{G4}$$

Mit genügend (C, ee_S) -Datenpaaren kann der Enantioselektivitätsfaktor durch nichtlineare Regression nach der Methode der kleinsten Residuenquadrate angepasst werden.

Will man auch mit den ee_P -Werten den Enantioselektivitätsfaktor berechnen, kann dies durch lineare Regression geschehen, wobei E den Achsenabschnitt darstellt:

$$\underbrace{\ln[1 - C(1 + ee_P)]}_y = E \cdot \underbrace{\ln[1 - C(1 - ee_P)]}_x \quad \mathbf{G5}$$

Um aus den Substratenantiomerenüberschüssen durch lineare Regression den Enantioselektivitätsfaktor zu bestimmen, kann mit **G3** analog verfahren werden.

6.2 Bestimmung des Umsatzes

Zur Berechnung des Enantioselektivitätsfaktors muss nebst dem Enantiomerenüberschuss auch der Umsatz bestimmt werden. Dies geschieht meist über eine chromatographische Analyse des Reaktionsgemisches. Dazu können drei Methoden angewandt werden: 1. Die interne Standard-Methode, 2. die Substrat/Produkt-Verhältnis-Methode und 3. die Massenbilanz-Methode. Bei ersterer Methode wird ein inerte interner Standard (IS) zugegeben und vor Reaktionsbeginn eine Probe entnommen. Der Umsatz lässt sich dann durch das Verhältnis der Substrat/IS-Verhältnisse während und vor der Reaktion bestimmen. Bei der zweiten Methode muss eine Kalibrierung für das Substrat und das Produkt vorgenommen werden. Aus dem Substrat/Produkt-Verhältnis lässt sich dann, unter der Annahme einer vollständig selektiv ablaufenden Reaktion, der Umsatz berechnen. Bei der letzten Methode wird der Umsatz durch Berechnung aus den Enantiomerenüberschüssen des Substrats und des Produkts bestimmt. Die Berechnung beruht auf der Massenbilanz der Substrat- und Produktenantimere und der Annahme einer vollständig stereospezifischen Reaktion.

6.2.1 Interne Standard-Methode

Der Umsatz C ist definiert als Anteil derjenigen Menge des Edukts, welcher bereits reagiert hat. Dies kann durch die Substratkonzentration zu einem beliebigen Zeitpunkt $[S]$ und die Substratkonzentration vor dem Reaktionsbeginn $[S]_0$ ausgedrückt werden:

$$C = \frac{[S]_0 - [S]}{[S]_0} \quad \mathbf{G6}$$

Daraus ergibt sich folgende Formel zur Berechnung mit den Flächen des Substratpeaks F_S und des IS-Peaks F_{IS} und den entsprechenden Flächen vor dem Reaktionsbeginn $F_{S,0}$ und $F_{IS,0}$ aus den HPLC- oder GC-Analysen:

$$C/\% = 100 \left(1 - \frac{F_S / F_{IS}}{F_{S,0} / F_{IS,0}} \right) \quad \mathbf{G7}$$

G7 kommt bei den Katalysen mit Pd(II)-Präkatalysatoren zum Einsatz. Werden hingegen Pd(0)-Präkatalysatoren verwendet, so ist bei einer schnellen oxidativen Addition²⁰ die gemessene Fläche des Substratpeaks vor dem Reaktionsbeginn zu niedrig, da bei der entsprechenden Probennahme der π -Allylkomplex bereits gebildet worden ist. $F_{S,0}$ muss deshalb mit der Katalysatorbeladung κ korrigiert werden. Die Katalysatorbeladung κ ist definiert als Quotient der Präkatalysatorkonzentration $[K]$ und der Substratkonzentration vor Reaktionsbeginn $[S]_0$:

$$\kappa = \frac{[K]}{[S]_0} \quad \mathbf{G8}$$

Aus **G7** folgt dann:

$$C/\% = 100 \left[1 - (1 - \kappa) \cdot \frac{F_S / F_{IS}}{F_{S,0} / F_{IS,0}} \right] \quad \mathbf{G9}$$

6.2.2 Substrat/Produkt-Verhältnis-Methode

Der Umsatz lässt sich auch durch die Substratkonzentration $[S]$ und die Produktkonzentration $[P]$ ausdrücken:

²⁰ Die Bildung des π -Allylkomplexes ist durch eine Farbänderung von orange nach gelb erkennbar. Eine Farbänderung ähnlich gefärbter Verbindungen ist erst erkennbar, wenn die beiden Spezies in einem Verhältnis von $\geq 10:1$ vorliegen. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass bei einer Gelbfärbung der π -Allylkomplex praktisch quantitativ gebildet wurde. Der Farbumschlag und damit die oxidative Addition erfolgte in den meisten Fällen sehr schnell.

$$C = \frac{[P]}{[S]+[P]} \quad \mathbf{G10}$$

Aus **G10** folgt mit dem Kalibrierfaktorverhältnis f und den Flächen des Substratpeaks F_S und des Produktpeaks F_P aus den HPLC- oder GC-Analysen:

$$C/\% = 100 \left(1 + f \cdot \frac{F_S}{F_P} \right)^{-1} \quad \mathbf{G11}$$

Das Kalibrierfaktorverhältnis muss durch Kalibrieren mit einem Substrat/Produkt-Gemisch mit bekannten Einwaagen m_S und m_P , sowie den Molekulargewichten M_S und M_P bestimmt werden:

$$f = \frac{f_P}{f_S} = \frac{F_P M_P m_S}{F_S M_S m_P} \quad \mathbf{G12}$$

Bei der Palladium-katalysierten allylischen Substitution ist zum Zeitpunkt der Probennahme ein Teil des Substrats als π -Allylkomplex (dem Ruhezustand) gebunden und hat noch nicht zum Produkt reagiert. Da die Probenvorbereitung durch Filtration über Kieselgel erfolgte, wurde bei der anschliessenden HPLC-Analyse die Substratmenge, welche als π -Allylkomplex gebunden ist, nicht erfasst. Der Umsatz ist aufgrund der gemessenen, zu niedrigen Produktkonzentration ebenfalls zu tief. Es muss daher eine Korrektur um die Katalysatorbeladung, unter der Annahme dass die Konzentration des π -Allylkomplex derjenigen des Präkatalysators vor Reaktionsbeginn entspricht, erfolgen. Der Umsatz ist dann in Anlehnung an **G10** durch

$$C = \frac{[P]+[K]}{[S]+[P]+[K]} \quad \mathbf{G13}$$

gegeben.

Mit **G8**, **G13**, und der Massenbilanz

$$[S]_0 = [S] + [P] + [K] \quad \mathbf{G14}$$

ergibt sich schliesslich der effektive Umsatz als Funktion des Umsatzes C_u nach **G11**:

$$C = (1 - \kappa) \cdot C_u + \kappa \quad \text{G15}$$

6.2.3 Massenbilanz-Methode

Aufgrund der Massenbilanz und unter Annahme einer stereospezifisch ablaufenden Reaktion lässt sich eine Gleichung zur Bestimmung des Umsatzes aus den Substrat- und Produktenantiomerenüberschüssen ableiten^[22]:

$$C/\% = 100 \cdot \frac{ee_S}{ee_S + ee_P} \quad \text{G15}$$

6.3 Diskussion

Anhand der Daten für die Reaktion von **24e** zu **32b** mit 8 mol% Katalysator Pd(II) unter Zugabe von 0.2 oder 2 Äq. Benzylamin (s. Schema 2.28) wurde die Bestimmung des Enantioselektivitätsfaktors näher betrachtet.

Der Umsatz wurde nach den drei oben beschriebenen Methoden bestimmt und ergab drei unterschiedliche Werte für den Umsatz: Den Umsatz nach der IS-Methode C_{IS} , nach der Substrat/Produkt-Verhältnis-Methode $C_{S/P}$ und nach der Massenbilanz-Methode C_M .

Unabhängig von der eingesetzten Menge Benzylamin, waren die mit der Massenbilanz-Methode bestimmten Umsätze höher, als die mit den beiden anderen Methoden berechneten. Der Vergleich der IS-Methode mit der Substrat/Produkt-Verhältnis-Methode ergab zu Beginn der Reaktion eine grössere Differenz der Umsätze als bei fortgeschrittener Reaktion. $C_{S/P}$ war am Anfang höher als C_{IS} , später dann etwa gleich hoch. Dieses Verhalten zeigte sich wiederum für beide Benzylaminmengen.

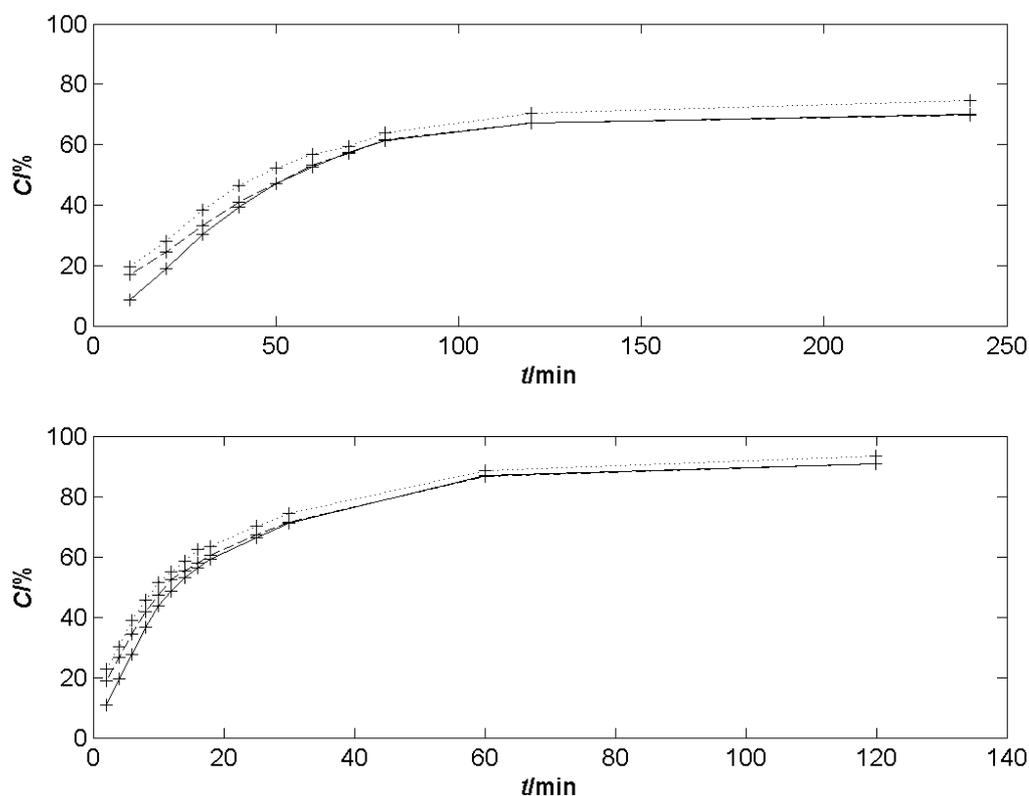


Abb. 6.1: Nach verschiedenen Methoden bestimmte Umsätze (C_{IS} —, $C_{S/P}$ --, C_M ...) als Funktion der Reaktionszeit t für 0.2 (obere Graphik) und 2 Äq. (untere Graphik) Benzylamin.

Zur Berechnung von $C_{S/P}$ wurde die Katalysatorbeladung, also die eingesetzte Menge an Präkatalysator, benutzt. Da aber die Aktivierung des Präkatalysators nicht beliebig schnell erfolgt, ist zu Beginn der Reaktion noch nicht die gesamte Präkatalysatormenge aktiviert. Dies führt zu überhöhten $C_{S/P}$ -Werten, während C_{IS} unabhängig von der Katalysatormenge ist. $C_{S/P}$ bewegt sich also während der Reaktion zwischen den nach **G15** korrigierten und den unkorrigierten Werten ($\kappa = 0$). **G15** vereinfacht sich bei kleinen Katalysatorbeladungen näherungsweise zu

$$C = C_u + \kappa \quad \mathbf{G17}$$

Bei der Reaktion mit 2 Äq. Benzylamin nahm die Umsatzdifferenz ΔC , definiert als

$$\Delta C = C_{S/P} - C_{IS} \quad \mathbf{G16}$$

rascher ab als mit 0.2 Äq. Benzylamin und bewegte sich zahlenmässig im Bereich der Katalysatorbeladung (Abb. 6.2).

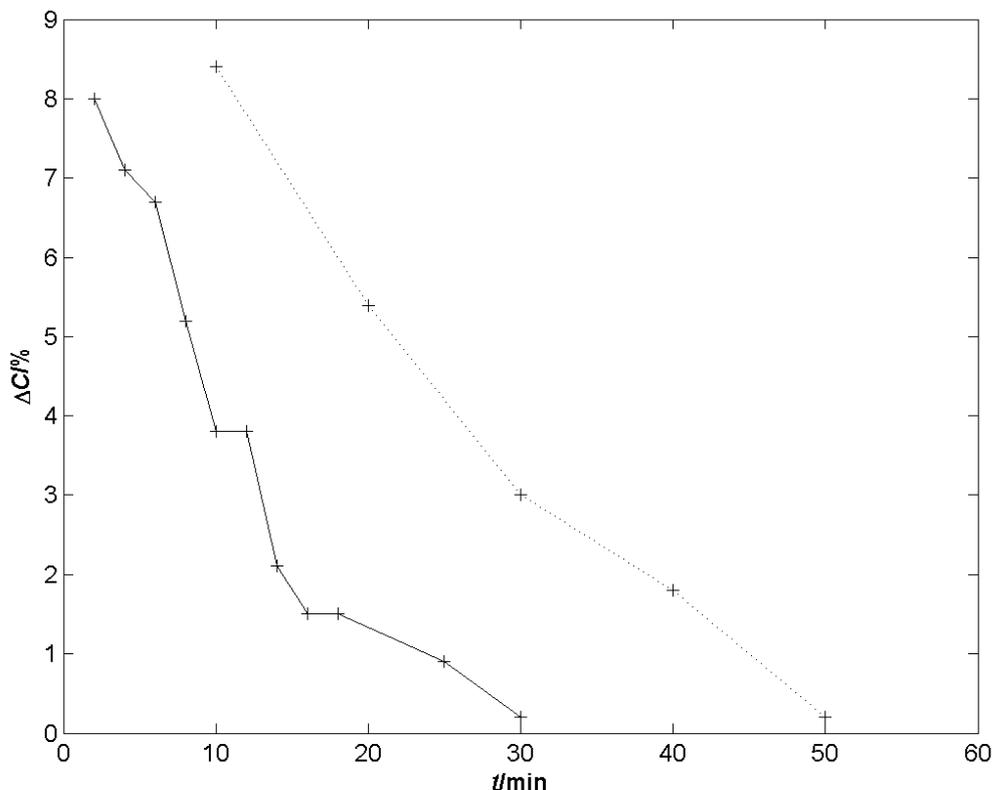


Abb. 6.2: Umsatzdifferenz ΔC als Funktion der Reaktionszeit t für 0.2 (\cdots) und 2 Äq. ($-$) Benzylamin.

Da C_u aus **G17** C_{IS} entspricht, kann man ΔC als κ identifizieren. Dies stützt obige These, denn mit einem grösseren Aminüberschuss muss auch die Geschwindigkeit der Katalysatoraktivierung steigen, was Abb. 6.2 ebenfalls aufzeigt.

Trägt man die Enantiomerenüberschüsse gegen C_{IS} und gegen C_M auf, erhält man verschobene Graphen für die beiden unterschiedlichen Umsätze (Abb. 6.3). Für die Substrat-Enantiomerenüberschüsse wurde mit C_{IS} eine tiefere Enantioselektivität beobachtet als mit C_M , da C_{IS} immer kleiner ist als C_M . Bei den Produkt-Enantiomerenüberschüssen wurde aus demselben Grund mit C_{IS} eine höhere Enantioselektivität festgestellt als mit C_M . Dies gilt für die Reaktion mit 0.2 und 2 Äq. Benzylamin.

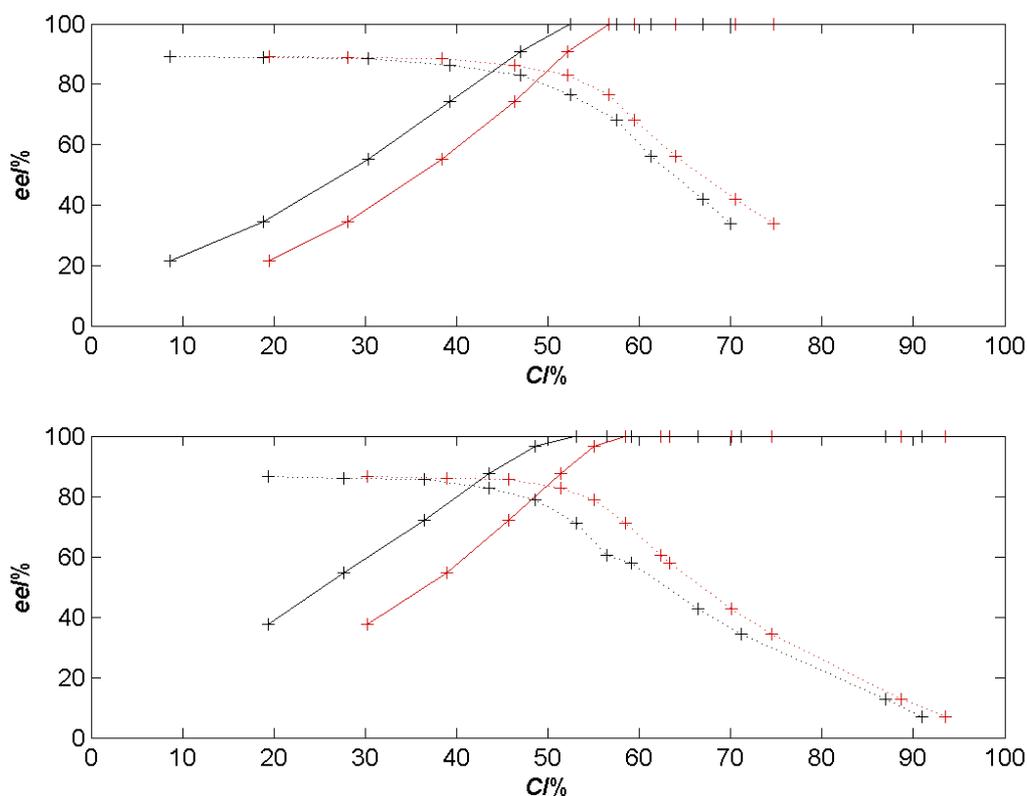


Abb. 6.3: Die Substrat- (ee_S gegen C_{IS} – und C_M –) und Produkt-Enantiomerenüberschüsse (ee_P gegen C_{IS} ... und C_M ...) für die Reaktion mit 0.2 (obere Graphik) und 2 Äq. (untere Graphik) Benzylamin.

Zum Vergleich mit der Massenbilanz-Methode wurde mit den C_{IS} - und ee -Werten der Anteil aller R -Enantiomeren und der Anteil aller S -Enantiomeren berechnet. Der Anteil an S -Enantiomeren ist höher als derjenige der R -Enantiomeren. Die Differenz der beiden Werte beträgt etwa 12 % und sinkt während der Reaktion. Die Differenz kann durch die hohe Katalysatorbeladung erklärt werden, da mit dieser Umsatzbestimmungsmethode der Umsatz immer höher ist als die Ausbeute²¹. Dies steht aber im Widerspruch zum Befund, dass zu Beginn der Reaktion noch nicht die gesamte Katalysatormenge aktiv ist. Somit müsste die S/R -Differenz mit zunehmender Reaktionszeit zu- und nicht abnehmen. Eine nicht vollständig enantiospezifisch ablaufende Reaktion wäre eine andere Erklärungsmöglichkeit für die berechnete Differenz. Es ist nicht schlüssig beantwortbar, welche Umsatzbestimmungs-Methode die realistischeren Werte liefert. Die

²¹ Die Ausbeute ist definiert als derjenige Anteil des Edukts, welcher zum gewünschten Produkt reagiert. Bei einer Chemo-Selektivität von 100 % wären also Umsatz und Ausbeute identisch. Bei der allylischen Substitution ist aber, aus dem bei der Substrat/Produkt-Verhältnis-Methode erwähnten Grund, die Ausbeute um die Katalysatorbeladung kleiner als der Umsatz.

Enantioselektivitätsfaktoren wurden deshalb in den beiden hier betrachteten Reaktionen mit C_{IS} und C_M bestimmt.

Die Berechnung der Enantioselektivitätsfaktoren erfolgte durch lineare Regression (**G5**) mit den Datenpaaren (ee_P, C_{IS}) und (ee_P, C_M) sowie nichtlineare Regression (**G4**) mit den Datenpaaren (ee_S, C_M) . Die lineare Regression wurde mit und ohne Einbezug eines Achsenabschnitts vorgenommen (Tab. 6.1 und 6.2).

Für (ee_S, C_{IS}) führten beide Regressionen zu keinem realistischen Ergebnis bzw. es fand keine Konvergenz bei der Kurvenanpassung statt. Dies erstaunt, da aufgrund der alleinigen Abhängigkeit von C_{IS} von der Substratkonzentration die grösseren Erfolgsaussichten für eine gute Regression bestanden als mit C_M .

Tab. 6.1: Enantioselektivitätsfaktoren E und Regressionskoeffizienten r für die Reaktion mit 0.2 Äq. BnNH_2 .

Regressions- art	E (r)		
	(ee_P, C_{IS})	(ee_P, C_M)	(ee_S, C_M)
linear m.A.	24 (0.9995)	37 (0.9982)	-
linear o.A.	23 (0.9985)	31 (0.9810)	-
nicht linear	-	-	30

Die linearen Regressionen ergaben gute Korrelationen bei den (ee_P, C_{IS}) -Datenpaaren und nur geringe Unterschiede zwischen Ausgleichsrechnungen mit und ohne Achsenabschnitt. Bei dieser Ausgleichsrechnung wurde eine schlechte Korrelation erwartet: Aufgrund der hohen Katalysatorbeladung ist eine Differenz zwischen Umsatz und Ausbeute anzunehmen, was sich negativ auf die Korrelation zwischen ee_P und C_{IS} auswirken sollte.

Tab. 6.2: Enantioselektivitätsfaktoren E und Regressionskoeffizienten r für die Reaktion mit 2 Äq. BnNH_2 .

Regressions- art	E (r)		
	(ee_P, C_{IS})	(ee_P, C_M)	(ee_S, C_M)
linear m.A.	20 (0.9925)	43 (0.9989)	-
linear o.A.	20 (0.9925)	31 (0.9595)	-
nicht linear	-	-	30

Für die (ee_P, C_M) -Datenpaare wurden mit den linearen Regressionen unterschiedliche Enantioselektivitätskoeffizienten für die Ausgleichsrechnungen mit und ohne Achsenabschnitt berechnet. Die Korrelation für die Regression mit Achsenabschnitt war höher.

Wie bereits erwähnt sind die Enantioselektivitäten bei Verwendung von C_{IS} tiefer als bei Verwendung von C_M . Vergleicht man die durch nichtlineare Regression erhaltenen Enantioselektivitätskoeffizienten mit den durch lineare Regression ohne Achsenabschnitt berechneten, stellt man keine grossen Differenzen fest. Es gelang nur mit C_M für das Substrat und das Produkt eine Ausgleichskurve zu berechnen. Durch nichtlineare Regression wurde eine gute Übereinstimmung zwischen den experimentellen Werten und den Ausgleichskurven gefunden (Abb. 6.4).

Zwischen den Enantioselektivitäten der Reaktion mit 0.2 und mit 2 Äq. Benzylamin wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

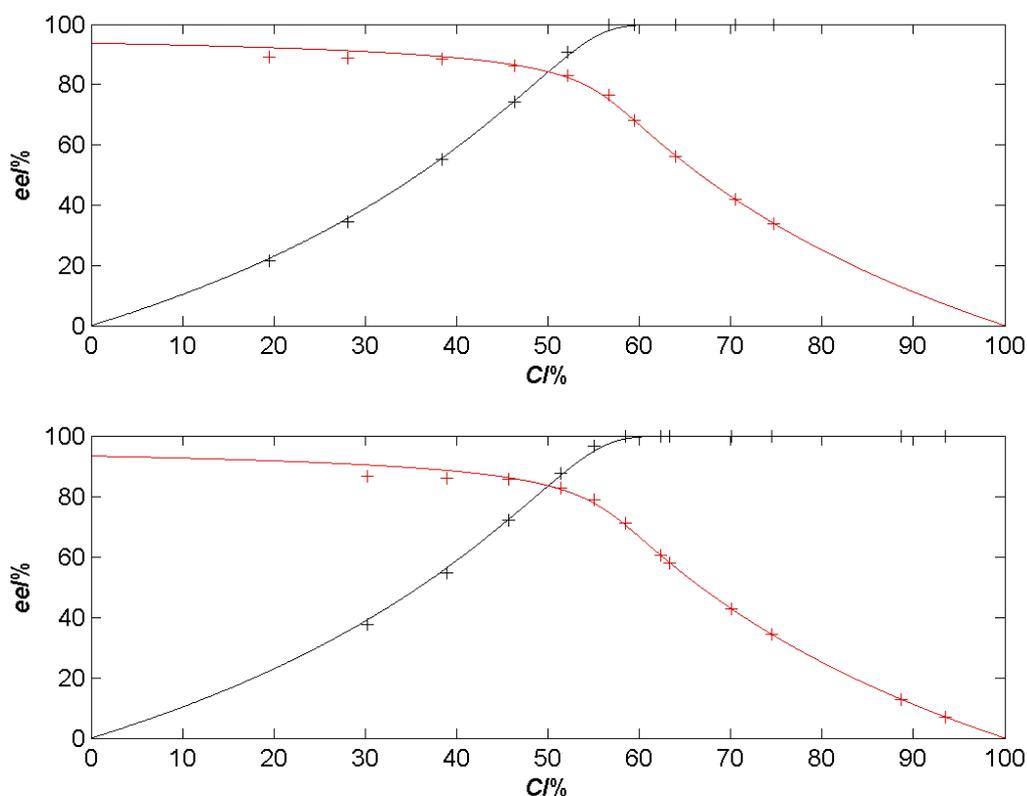


Abb. 6.4: Ausgleichskurven für die Substrat- (–) und Produkt-Enantiomerenüberschüsse (–) als Funktion von C_M für die Reaktion mit 0.2 (obere Graphik) und 2 Äq. (untere Graphik) Benzylamin.

Es kann nicht abschliessend beurteilt werden, welche Umsatzbestimmungsmethode am geeignetsten ist, da die Befunde z.T. widersprüchlich sind. Wohl durch die hohe Katalysatorbeladung traten Probleme auf, die nicht in einfacher Weise gelöst werden konnten. Auch die spezielle Art der allylischen Aminierung, in welcher das Nucleophil *in*

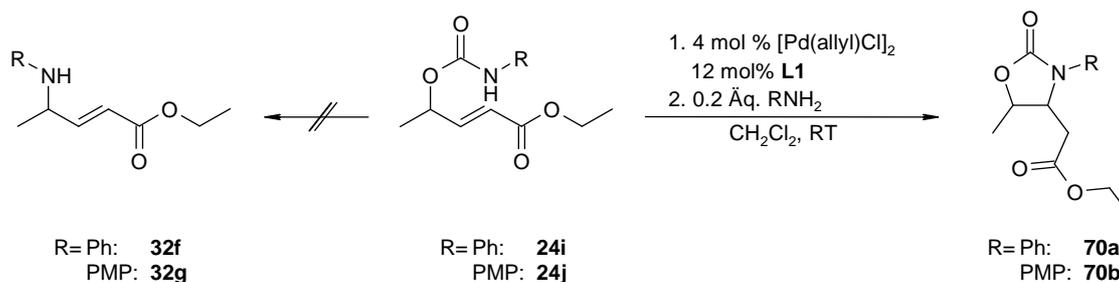
situ in kleiner Konzentration entsteht, könnte eine Abweichung von einer herkömmlichen kinetischen Racematspaltung durch eine Kinetik höherer Ordnung bewirken.

In den Tabellen der vorhergehenden Kapitel wurde deshalb immer C_{IS} für die Umsatzwerte nahe 50 % verwendet. So wird eine vorsichtiger Angabe für die erreichbare Produktenantiomerenreinheit erhalten. Die Enantioselektivitätskoeffizienten wurden, sofern nicht anders angegeben, mit C_M durch nichtlineare Regression ermittelt, da so für das Substrat und das Produkt gute Kurvenanpassungen erhalten wurden. Diese Werte sind eher als Richtwerte zu betrachten, welche einen Vergleich der Enantioselektivitäten zwischen den verschiedenen Reaktionen erlauben.

PALLADIUM-KATALYSIERTE
ZYKLISIERUNG VON ALLYLCARBAMATEN

7 Palladium-katalysierte Zyklisierung von Allylcarbamaten

Bei der Palladium-katalysierten decarboxylativen allylischen Aminierung der Phenyl- und PMP-Carbamate **24i,j** wurden unter Standardbedingungen nicht die gewünschten Allylamine **32f,g**, sondern die Oxazolidinone **70** gebildet (Schema 7.1).



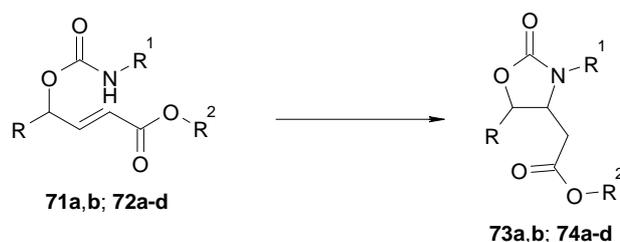
Schema 7.1: Entdeckung der Palladium-katalysierten Zyklisierung von Allylcarbamaten zu Oxazolidinonen.

Durch Aktivierung des Präkatalysators vor der Substratzugabe und Senken der Reaktionstemperatur konnte die Oxazolidinonbildung bei der allylischen Aminierung von **24j** verhindert werden, was bei **24i** (Reaktion bei Raumtemperatur) jedoch nicht gelang. Bei anderen Substraten wurde keine Zyklisierung beobachtet.

Eine Pd(II)-katalysierte Oxazolidinonbildung als Variante einer intramolekularen Hydroaminierung scheint wahrscheinlich. Um diese These zu überprüfen, wurden verschiedene Substrate hergestellt und Palladium-katalysiert umgesetzt.

7.1 Literatur

Intramolekulare konjugierte Additionen von Allylcarbamaten durch Einwirkung von Basen sind bekannt (Schema 7.2). Die Reaktion erfolgt für **71** (R¹=H) mit stöchiometrischen Mengen Kalium-*tert*-butoxid^[87] und für **72** (R¹=Ts) mit 10 mol% DBU^[88]. Wurde die Zyklisierung mit DBU durchgeführt, entstanden nur die *trans*-Diastereomere **74**, während mit Kalium-*tert*-butoxid jeweils Diastereomeregemische der Produkte **73** gebildet wurden (Schema 7.2, Tab. 7.1). Als Begründung für die ausschliessliche Bildung von *trans*-**74** unter DBU-Katalyse wurde eine reversible Ringschliessung postuliert.^[88]



Schema 7.2: Zyklisierung von Allylcarbamaten unter Einwirkung von Basen.

Eine Palladium-katalysierte Zyklisierung von Allylcarbamaten des Typs **71** und **72** wurde bislang nicht beschrieben. Hingegen sind intramolekulare Hydroaminierungen von unaktivierten Alkenen, katalysiert durch verschiedene Übergangsmetall-Komplexe, darunter auch Palladium(II)-Komplexe, bekannt.^[89] Als Substrate werden Pent-4-enylamin-Derivate verwendet, in denen die Aminofunktion als Amid^[89], Carbamat^[90] oder Harnstoff^[91] funktionalisiert ist. Seltener kommen primäre oder sekundäre Amine zu Einsatz.^[92] Aus den Pentenylamin-Derivaten entstehen so Pyrrolidine und nicht Oxazolidinone.

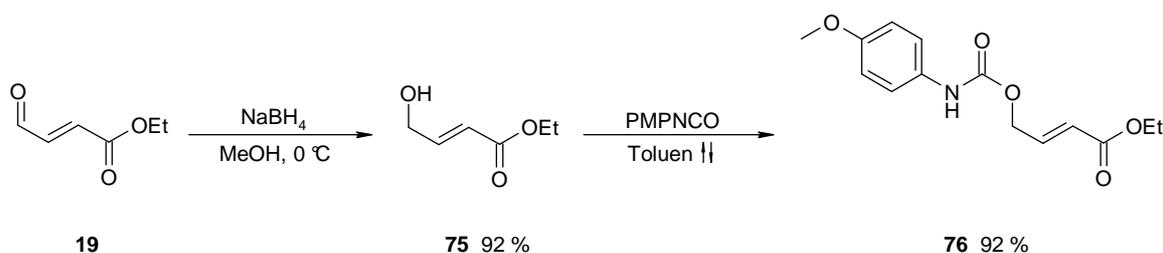
Tab. 7.1: Zyklisierung von **71** und **72** unter Einwirkung von Basen (Schema 7.2).

Edukt	Produkt	R	R¹	R²	Bedingungen	Y/%	trans:cis
71a	73a	Me	H	Me	1. KO ^t Bu, THF, 0 °C 2. NH ₄ Cl	66	83:17
71b	73b	Ph	H	Me	"	85	92:8
72a	74a	H	Ts	Bn	DBU, CH ₂ Cl ₂ , RT	78	nur <i>trans</i>
72b	74b	Et	Ts	Bn	"	78	nur <i>trans</i>
72c	74c	ⁿ Bu	Ts	Me	"	76	nur <i>trans</i>
72d	74d	Ph	Ts	Et	"	88	nur <i>trans</i>

7.2 Substratsynthese

Die Synthese der Substrate **24i,j** und **26c** wurden bereits in Kap. 2.1 beschrieben. Zusätzlich wurde das γ -unsubstituierte Derivat **76** hergestellt.

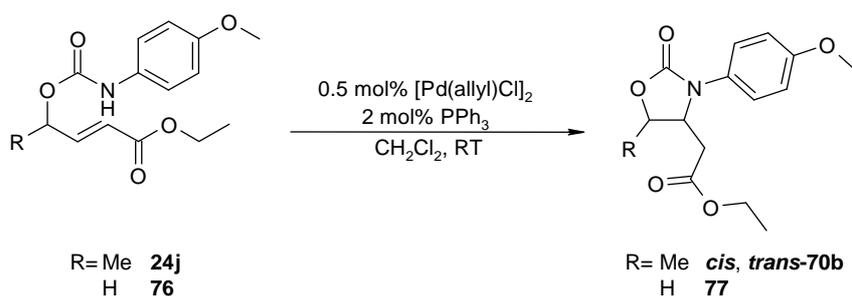
Ausgehend von Fumarsäurederivat **19** wurde der Alkohol **75** durch Reduktion mit Natriumborhydrid erhalten. **75** wurde mit 4-Methoxyphenylisocyanat zum entsprechenden Carbamat **76** umgesetzt. Beide Reaktionen ergaben die gewünschten Produkte mit hohen Ausbeuten (Schema 7.3).



Schema 7.3: Synthese des γ -unsubstituierten Allylcarbamats-Derivats.

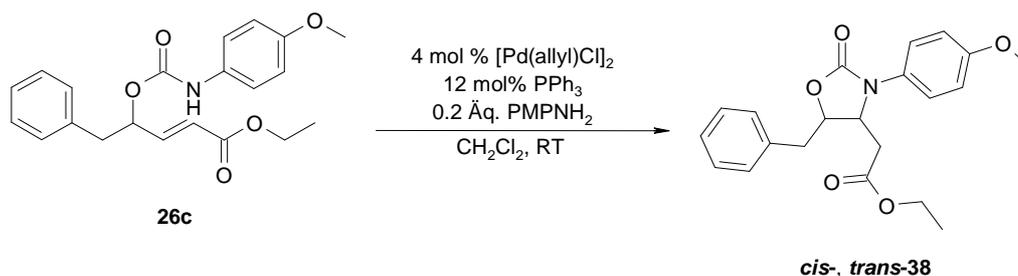
7.3 Katalysen

Die Substrate **24j** und **76** wurden mit $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2/\text{PPh}_3$ 1:4 umgesetzt und ergaben bereits nach ca. 0.5 h Reaktionszeit die entsprechenden Oxazolidinone mit hoher Ausbeute (Schema 7.4, Tab. 7.2).



Schema 7.4: Zyklisierung des γ -unsubstituierten und des γ -Methyl-substituierten Allylcarbamats-Derivats.

Beim Versuch, das Substitutionsprodukt **36b** durch allylische Aminierung von **26c** zu erhalten, konnte nur das Oxazolidinon **38** als Diastereomerenmischung isoliert werden (Schema 7.5, Tab. 7.2). Dies obwohl der Präkatalysator vor der Katalysatorzugabe aktiviert wurde, damit möglichst keine Palladium(II)-Spezies im Reaktionsgemisch vorhanden sind. Während des Katalysezyklus entsteht aber wieder Palladium(II) in der Form des π -Allylkomplexes, so dass trotzdem eine Palladium(II)-katalysierte Reaktion ablaufen kann. Im Einklang mit den Beobachtungen bei den allylischen Aminierungen von **24i,j** scheint die Temperatur einen massgeblicheren Einfluss auf die Zyklisierungstendenz zu haben als die Aktivierung des Präkatalysators.



Schema 7.5: Zyklisierung des γ -Benzylallylcarbamate-Derivats während der versuchten asymmetrischen allylischen Aminierung.

Die relative Konfiguration der Oxazolidinone wurde durch ROESY-NMR-Spektroskopie bestimmt. Es wurde bevorzugt das *trans*-Diastereomer gebildet.

Tab. 7.2: Synthese verschiedener Oxazolidinone (Schemata 7.4/5).

Edukt	Produkt	Y^a /%	<i>trans:cis</i> ^{b)}
76	77	83	-
24j	70b	93	86:14
26c	38	94	91:9

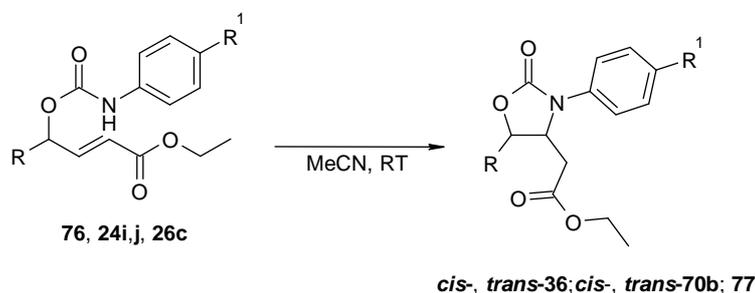
^{a)} *Cis*- und *trans*-Produkt. ^{b)} ¹H-NMR des Rohproduktes.

Die Reaktion von **76** zu **77** wurde mit stöchiometrischen Mengen an Katalysator in CD_2Cl_2 wiederholt und mittels ¹H-NMR verfolgt. Zudem wurde auch ein Ansatz nur mit Triphenylphosphin (2 Äq.) durchgeführt, um eine Katalyse durch den Liganden auszuschliessen. Bei der Verwendung von Triphenylphosphin, $[\text{Pd(allyl)Cl}_2]$ und $[\text{Pd(allyl)Cl}_2]/\text{PPh}_3$ 1:1 wurden keine Reaktionen beobachtet. Mit $[\text{Pd(allyl)Cl}_2]/\text{PPh}_3$ 1:2 trat dann wie schon beim präparativen Ansatz eine Reaktion ein. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte keine Veränderung bei den beiden Signalen der π -Allylgruppe^[93] vor und nach der Reaktion. Im Bereich der Triphenylphosphin-Resonanzen wurden nach der Reaktion kleine Unterschiede beobachtet. Aus den NMR-Experimenten konnten keine Schlussfolgerungen auf eine Veränderung des Katalysators während der Reaktion gezogen werden. Mit $[\text{Pd(allyl)Cl}_2]$ trat unerwarteterweise nur mit 2 Äq. Triphenylphosphin pro Palladium eine Reaktion auf. Dabei entsteht aber der Komplex $[\text{Pd(allyl)(PPh}_3)_2]\text{Cl}$, welcher weniger reaktiv sein sollte als $[\text{Pd(allyl)(PPh}_3)\text{Cl}]$ (aus $[\text{Pd(allyl)Cl}_2]/\text{PPh}_3$ 1:1) mit dem leicht austauschbaren Chlorid.

Mit 20 mol% $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2/\text{PPh}_3$ im Verhältnis 1:3 und 1:4 liefen keine Reaktionen ab. Tiefere Pd/ PPh_3 -Verhältnisse waren mit dieser Palladiumquelle aufgrund der schlechten Löslichkeit experimentell nicht zugänglich. Sieht man von einem allfälligen Effekt der Komplex-Gegenionen ab, scheinen Allylpalladium-Komplexe viel reaktivere Katalysatoren für die Zyklisierung von Allylcarbamaten zu sein als andere Palladium(II)-Komplexe.

Zur Überprüfung wurde versucht **24e** unter den in Schema 7.3 gezeigten Bedingungen umzusetzen. Wie erwartet trat keine Reaktion auf. Dies dürfte auf die höhere Acidität des NH-Protons der Phenylcarbamate-Derivate **24i,j** und **26c** im Vergleich zu den Alkyl- und Benzylcarbamate-Derivaten **24d-h** zurückzuführen sein. Denn es ist anzunehmen, dass die Acidität einen starken Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat, da das Stickstoffatom als Nucleophil wirken können muss und das Proton während der Reaktion vom Stickstoff- auf das Kohlenstoffatom übertragen wird.

Wurden **24i,j** und **26c** als Lösungen in Acetonitril bei Raumtemperatur aufbewahrt, entstanden ebenfalls **70a,b** resp. **78** (Schema 7.6, Tab. 7.3) während die Carbamate in apolaren Lösungsmitteln wie Dichlormethan und *tert*-Butylmethylether stabil waren. Die Ringschlüsse liefen langsam, über mehrere Tage hinweg ab. Die γ -substituierten Allylcarbamate **24i,j** und **26c** ergaben hauptsächlich die *trans*-Produkte **38** und **70**. Beim γ -unsubstituierten Allylcarbamate **76** wurde innerhalb von 6 d weder eine Zyklisierung zu **77** noch eine Zersetzung beobachtet. Beim Benzylcarbamate **24e** trat ebenfalls kein Ringschluss auf. Die unkatalysierte Reaktion zeigte also bzgl. der Substitution am Carbamatestickstoffatom dieselben Reaktivitätsunterschiede.



Schema 7.6: Zyklisierung in Acetonitril ohne [Pd].

Tab. 7.3: Zyklisierung in Acetonitril ohne [Pd].

Edukt	Produkt	R	R ¹	t/d	C/%	trans:cis
76	77	H	OMe	6	0	-
24i	70a	Me	H	7	100	91:9 ^{a)}
24j	70b	Me	OMe	6	100	89:11 ^{b)}
26c	38	Bn	OMe	6	83	93:7 ^{c)}

^{a)} HPLC-UV und -MS. ^{b)} ¹H-NMR in CD₃CN. ^{c)} HPLC

Die Zyklisierungstendenz der unkatalysierten Reaktion ist nicht nur vom Stickstoffsubstituenten, sondern auch vom Substitutionsgrad des Allylkohlenstoffatoms abhängig. Wieso das weniger substituierte **76** nicht reagiert hat, ist nicht klar, zumal eher eine geringere Reaktivität bei den höher substituierten Verbindungen erwartet würde.

Die Diastereoselektivitäten der Palladium-katalysierten Reaktion waren vergleichbar mit denjenigen der unkatalysierten Reaktion. Der Katalysator scheint also keinen grossen Einfluss auf die Diastereoselektivität zu besitzen. Da die Reaktion auch unkatalysiert abläuft, ist zu vermuten, dass die Aktivierungsenergie für die Zyklisierung generell nicht besonders hoch ist. Eine Aktivierung durch Koordination der Carboxylfunktion mit Palladium(II) scheint deshalb wahrscheinlicher, als die für die Hydroaminierung üblicherweise beschriebene Bildung eines Alkyl-Palladiumkomplexes.

Eine abschliessende Diskussion des Mechanismus ist jedoch nicht möglich, da insbesondere die NMR-Experimente noch Fragen offen lassen und weitere experimentelle Daten nötig sind.

7.4 Ausblick

Es wäre interessant, den Einfluss des Liganden auf die Diastereoselektivität bei den Verbindungen **24i,j** und **26c** zu untersuchen. Bei genügend hoher Selektivität könnte eine Alternative der DBU-katalysierten Zyklisierung unter neutralen Bedingungen entwickelt werden.

Mit chiralen Liganden könnte die Zyklisierung evtl. enantioselektiv durchführbar sein. Bei den γ -substituierten Substraten ist eine kinetische Racematspaltung zu erwarten, da eine

DYKAT kaum möglich ist: Bei einer basenkatalysierten Racemisierung des Substrats würde die nicht enantioselektive basenkatalysierte Zyklisierung ablaufen und Palladium-katalysierte Prozesse zur Racemisierung/Epimerisierung sind unwahrscheinlich.

Die Erfolgsaussichten für eine enantioselektive resp. diastereoselektive Zyklisierung müssen jedoch in Anbetracht der ähnlichen Diastereoselektivität der katalysierten und der unkatalysierten Reaktion als eher gering eingestuft werden.

Das Anwendungsgebiet der entdeckten Zyklisierung könnte evtl. durch Testen weiterer Palladiumquellen, anderer Substrate und Reaktionsbedingungen erweitert werden. Da polarere Lösungsmittel die unkatalysierte Reaktion beschleunigen, könnte eine katalysierte Reaktion von **24e** in z.B. Acetonitril dennoch stattfinden. Auch die intramolekulare Hydroaminierung von unaktivierten Alkenen wäre zu versuchen.

EXPERIMENTELLER TEIL

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeines

Volumen von Gasen sind unter Standardbedingungen (273.15 K, 101'325 Pa) angegeben. Die Zusammensetzungen von Lsm.-Gemischen sind als Volumen-Verhältnisse angegeben. Für Kühlbäder wurden folgende Mischungen verwendet: Eis/Wasser (0 °C), Eis/MeOH (-20 °C), Trockeneis/PrOH (-78 °C). Erhitzt wurde durch ein Silikonöl-Heizbad mit Temperaturfühler und Regler.

Arbeitstechniken

Sämtliche Reaktionen mit Wasser- oder Sauerstoff-empfindlichen Substanzen wurden in getrockneten Glasapparaturen unter Stickstoff- oder Argon-Fluss durchgeführt. Alternativ wurde auch die Schlenktechnik mit Argon als Inertgas angewandt. Die Reaktionen wurden mittels GC (Methode GC1) oder HPLC (Methode LC1 und teilweise LC2) verfolgt.

Palladium-katalysierte allylische Substitutionen wurden mittels Schlenktechnik durchgeführt.

Filtrationen über Kieselgel (SiO₂) wurden, sofern nicht anderes angegeben, mit Kieselgel 60 (40-63 µm) von Merck (Art.-Nr. 1.09385) vorgenommen. Die angegebenen Massen beziehen sich auch bei Lsm.-feuchtem SiO₂ auf die Trockenmasse.

Chemikalien

ⁿBuLi wurde vor der Verwendung mit Diphenyllessigsäure als Urter und Indikator nach der Methode von Konforn und Baclawski^[94] titriert.

[Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ wurde bei Aldrich (Art.-Nr. 366315) bezogen. Der Komplex von Fluka (Art.-Nr. 366315) erwies sich als weniger reaktiv, weshalb er nur zu Beginn der Arbeit eingesetzt wurde. [Pd(allyl)Cl]₂ wurde bei Fluka (Art.-Nr. 06050), die Liganden bei ABCR, Fluka oder Aldrich bezogen.

Als Lindlar-Katalysator wurde mit Pb deaktiviertes Pd (5 %) auf CaCO₃ von Fluka Art.-Nr. 62145) verwendet.

Alle Chemikalien wurden, sofern nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung verwendet.

Lösungsmittel

Ausser CH_2Cl_2 (MED) und Ethanol (ALABD) wurden alle Lösungsmittel für Reaktionen bei Sigma-Aldrich bezogen. Wasser-empfindliche Reaktionen wurden mit kommerziellen, getrockneten Lösungsmitteln durchgeführt oder über Molekularsieb getrocknet.

Für die FC wurden technische Lösungsmittel verwendet. Heptanfraktion (HPTF) wurde vor der Verwendung bei 40 °C und 115 mbar destilliert.

Präparative Flüssigchromatographie

Flashsäulenchromatographien (FC) wurden mit Kieselgel 60 (40-63 μm) von Merck (Art.-Nr. 1.09385) bei 0.1-0.3 bar Überdruck durchgeführt.

Mitteldruck-Flüssigchromatographie (MPLC) wurde auf einer Apparatur mit einer Pumpe von Altex 110A (Fluss: 15 mL min^{-1} , Säulendurchmesser: 4 cm), einem Detektor von Labomatic Labocord 200 (Messwellenlänge 210 nm) und einem Fraktionensammler von Labomatic Linear II durchgeführt.

HPLC wurde auf einem Gerät von Ranin mit der Pumpe DYNAMAX SD-1 (Fluss: $\sim 70 \text{ mL min}^{-1}$, Druck: ~ 60 bar, Säulendurchmesser: 4 cm) und dem Detektor DYNAMAX UV-1 (Messwellenlänge 220 nm) durchgeführt.

Deaktiviertes SiO_2 wurde durch Vermischen der erforderlichen Menge 30 %iger Ammoniumhydroxid-Lsg. ($\sim 10 \text{ mg NH}_3/\text{g SiO}_2$) oder Wasser mit SiO_2 erhalten.

Präparative Dünnschichtchromatographie

Es wurden DC-Platten 20 \times 20 cm mit Kieselgel 60 F₂₅₄ von Merck (Art.-Nr. 1.05715) verwendet. Die Konditionierung wurde falls nötig wie bei der analytischen DC vorgenommen. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 nm.

8.2 Analytik

GC-Methoden

- GC1 Gerät von Hewlett Packard 5890 Series II mit FID und Injektor 6890 Series.
Säule: Supelco SPB-20, 15 m × 0.53 mm, 0.5 µm Film; Trägergas: He, 1.5 mL min⁻¹; Säulentemp.: 50 °C (2 min), 50 °C → 250 °C (25 min), 250 °C (2 min); Injektortemp.: 220 °C; Detektortemp.: 300 °C
- GC2 Gerät von Agilent Technologies 6850 Network GC System mit FID und Injektor 7683 Series.
Säule: Hewlett Packard HP-1, 30 m × 0.32 mm, 0.25 µm Film; Trägergas: He, 1.5 ml min⁻¹; Säulentemp.: 50 °C (5 min), 50 °C → 250 °C (25 min), 250 °C (2 min); Injektortemp.: 200 °C; Detektortemp.: 300 °C

HPLC-Methoden

Die Analysen erfolgten auf Hewlett Packard- oder Agilent Technologies-Anlagen. Agilent 1200 Series, Degasser G 1322A, quarternäre Pumpe G 1211A, Injektor G 1329A, Säulenofen G1316A, UV/Vis-Mehrwellenlängendetektor G 1365B. Hewlett Packard Series 1050, Degasser G 1303A, quarternäre Pumpe, Injektor, Säulenofen, UV/Vis-Detektor 79853A.

Bei Gradientelutionen ist der Anteil des organischen Lsm. angegeben. Die Detektion erfolgte bei 210 nm.

- LC1 Merck Chromolith Performance RP-18e, 100 × 4.6 mm; Fluss: 5 mL min⁻¹; Säulentemp.: 40 °C; Eluenten: 0.1 Vol-% H₃PO₄, MeCN; 10 % → 95 % (4 min), 95 % (1 min), 95 % → 10 % (1 min), 10 % (1 min)

Für die Methoden LC2-5 wurde die Säule Supelco Hypersil MOS-2 3 µm, 100 × 4.6 mm mit 1.5 mL min⁻¹ Fluss und einer Säulentemp. von 40 °C verwendet.

- LC2 Eluenten: 0.01 M (NH₄)₂HPO₄, MeCN; 30 % → 80 % (16 min), 80 % → 30 % (1 min), 30 % (2 min)
- LC3 Eluenten: 0.01 M KH₂PO₄ mit H₃PO₄ auf pH 3.0 eingestellt, MeCN; 30 % → 80 % (16 min), 80 % → 30 % (1 min), 30 % (2 min)
- LC4 Eluenten: 0.01 M KH₂PO₄, MeCN; 30 % → 80 % (16 min), 80 % → 30 % (1 min), 30 % (2 min)

LC5 Eluenten: 0.01 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, MeCN; 10 % \rightarrow 50 % (16 min), 50 % \rightarrow 80 % (15 min), 80 % \rightarrow 10 % (2 min), 10 % (2 min)

Die Retentionszeiten t sind in Minuten angegeben. Retentionszeiten der verwendeten IS:

LC2 $t(\text{PhPh}) = 8.6$, $t(\text{Ph}_2\text{O}) = 8.7$, $t(^n\text{HexPh}) = 12.8$

LC3 $t(\text{PhPh}) = 8.6$

LC5 $t(\text{PhPh}) = 17.5$

HPLC-Methoden zur Enantiomeren-Trennung

Die Eluenten wurden durch Einwiegen der entsprechenden Lsm. hergestellt. Die Eluent-Zusammensetzungen sind als Volumen-Verhältnisse angegeben und wurden zur Einwaage mit der Dichte des jeweiligen Lsm. auf Massen-Verhältnisse umgerechnet. $\rho(\text{MeOH}) = 0.79 \text{ g mL}^{-1}$, $\rho(\text{EtOH}) = 0.79 \text{ g mL}^{-1}$, $\rho(^i\text{PrOH}) = 0.78 \text{ g mL}^{-1}$, $\rho(n\text{-Hexan}) = 0.66 \text{ g mL}^{-1}$. Bei Gradientelutionen ist der Anteil des organischen Lsm. angegeben.

CLC1 $n\text{-Hexan:MeOH } 97.5:2.5$

CLC2 $n\text{-Hexan:}^i\text{PrOH } 97:3$

CLC3 $n\text{-Hexan:MeOH } 99:1$

CLC4 30 °C; Eluenten: 0.01 M K_2HPO_4 mit H_3PO_4 auf pH 6.5 gestellt, MeOH; 60 % \rightarrow 84 % (30 min), 84 % (5 min), 84 % \rightarrow 60 % (5 min), 60 % (10 min)

CLC5 40 °C; Eluenten: 0.01 M K_2HPO_4 mit H_3PO_4 auf pH 6.5 gestellt, MeOH; 60 % \rightarrow 88 % (35 min), 88 % (10 min), 88 % \rightarrow 60 % (5 min), 60 % (10 min)

CLC6 $n\text{-Hexan:EtOH:MeOH } 94:3:3$

CLC7 $n\text{-Hexan:}^i\text{PrOH:MeOH } 99:0.5:0.5$

CLC8 $n\text{-Hexan:}^i\text{PrOH:MeOH } 98.75:0.5:0.75$

CLC9 $n\text{-Hexan:}^i\text{PrOH:MeOH:Et}_2\text{NH } 93:5:2:0.01$

CLC10 $n\text{-Hexan:MeOH } 99.5:0.5$

CLC11 $n\text{-Hexan:}^i\text{PrOH:MeOH } 98.75:1:0.25$

CLC1-3/6-11: Chiralpak AD-H, $4.6 \times 250 \text{ mm}$ mit Vorsäule $4.6 \times 10 \text{ mm}$. Falls nicht anders erwähnt wurde mit einem Fluss von 1.0 ml min^{-1} bei 30 °C chromatographiert und bei 210 nm gemessen.

CLC4/5: Chiralpak AD-RH, $4.6 \times 150 \text{ mm}$. Es wurde mit 0.5 ml min^{-1} chromatographiert und bei 210 nm gemessen.

Die Retentionszeiten t sind in Minuten angegeben. t_{H} steht für die Retentionszeit des Hauptenantomers, t_{N} steht für die Retentionszeit des Nebenantomers.

Dünnschichtchromatographie

Es wurden DC-Platten mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 250 µm) von Merck (Art.-Nr. 1.05715) verwendet. Wurden NH₃-kond. Platten verwendet, wurde die Konditionierung durch Aufbewahren der Platte während 10 min in einer einseitig mit 30 %iger Ammoniak-Lsg. beschickten Doppeltrogkammer vorgenommen. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 nm oder durch Besprühen der Platte mit KMnO₄-Lsg. (0.25 % in 0.1 M H₂SO₄), anschliessendes vorsichtiges erwärmen mit dem Föhn und betrachten der Platte unter Weisslicht.

NMR-Spektren wurden auf einem Bruker Avance 400 oder vom NMR-Service der Novartis Pharma AG in Basel aufgenommen. Chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan angegeben. Als interne Referenz diente in den ¹H-NMR-Spektren Tetramethylsilan oder das Signal des Restwasserstoffs im Lösungsmittel (CDCl₃ 7.26 ppm; CD₂Cl₂ 5.32 ppm; CD₃CN 1.94 ppm; DMSO-d₆ 2.50 ppm) und in den ¹³C-NMR-Spektren Tetramethylsilan oder das deuterierte Lösungsmittel (CDCl₃ 77.0 ppm; DMSO-d₆ 39.5 ppm). Für ³¹P-NMR-Spektren wurde 85 %ige Phosphorsäure (0.00 ppm) als externer Standard benutzt, ¹⁹F-NMR-Spektren wurden absolut referenziert (basierend auf der ¹H-Referenz). Die Zuordnung der Signale erfolgte teilweise mittels APT, DEPT und zweidimensionaler Korrelationsspektren (COSY, HMQC, HMBC, ROESY). Spinmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s Singulett, d Dublett, t Triplett, q Quartett, m Multipllett, br verbreitertes Signal und deren Kombinationen.

Zur Bestimmung der Doppelbindungsgeometrie von trisubstituierten Doppelbindungen und der realtiven Konfiguration von Oxazolidinonen wurden ROESY-Spektren in DMSO-d₆ aufgenommen.

IR- und **MS**-Spektren wurden von den entsprechenden Services der Novartis Pharma AG in Basel aufgenommen.

Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 535 Schmelzpunktgerät gemessen und sind nicht korrigiert.

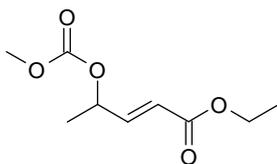
Elementaranalysen wurden bei der Firma Solvias AG in Basel in Auftrag gegeben.

8.3 Substrate

Arbeitsvorschrift A: Addition von Organolithiumverbindungen und Benzylmagnesiumchlorid an **19**

19 (1 Äq.) wurde in THF gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Zur resultierenden hellgelben Lsg. wurde die Organometallverbindung (1 Äq.) unter Rühren bei $\leq -65\text{ °C}$ während 10 min zugetropft. Nachdem 5 min nachgerührt worden war, wurde das RG mit AcOH (1 Äq.) gequenchet. Das RG wurde mit Wasser und TBME extrahiert und die organischen Phasen mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. und ges. Kochsalz-Lsg. neutral gewaschen. Die mit Na_2SO_4 getrockneten, vereinigten organischen Phasen wurden unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft und ggf. durch FC gereinigt. GC und $^1\text{H-NMR}$ der gereinigten Produkte entsprechen den auf anderem Wege synthetisierten und vollständig charakterisierten Verbindungen.

(2E)-4-(Methoxycarbonyloxy)pent-2-ensäureethylester (**16a**)



17a (10.09 g, 70 mmol), DMAP (1.71 g, 14 mmol) und Pyridin (17 mL, 210 mmol) wurden in THF (400 mL) gelöst und auf 1 °C abgekühlt. Zur resultierenden roten Lsg. wurde Methylchlorformiat (16.1 mL, 210 mmol) in THF (50 mL) unter Rühren in 3 h bei 1 °C zugetropft und 2 h nachgerührt. Aufgrund unvollständigen Umsatzes wurden zur entstandenem beigen Susp. Pyridin (209 mL, 2.50 mol) und Methylchlorformiat (199 mL, 2.50 mol) in THF (150 mL) bei 1 °C in vier Portionen zugetropft. Nach jeder Portion wurde 5-10 h bei 1 °C nachgerührt. Das RG wurde kalt auf 10 %ige Salzsäure (0.5 L) ausgegossen und mit TBME (1.5 L und 0.5 L) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 10 %iger Salzsäure (0.5 L) extrahiert und mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (0.3 L) und ges. Kochsalz-Lsg. ($2 \times 0.2\text{ L}$) neutral gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der orange EDR wurde durch FC (TBME:HPTF 15:85 bis 25:75) gereinigt und ergab **16a** (8.64 g, 61 % d.T.) als schwach gelbliches Öl.

$R_f(\text{TBME:HPTF } 40:60) = 0.40$.

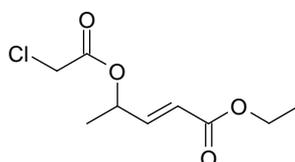
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.29 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.43 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, H_3C^5), 3.80 (s, 3H, H_3CO), 4.21 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.30-5.39 (m, 1 H, C^4H), 6.01 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.6$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.88 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$, 5.2 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 13.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.2 (C^5), 54.3 (H_3COCO_2), 60.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 72.2 (C^4), 120.7 ($=\text{C}^2$), 144.4 ($\text{C}^3=$), 153.9 (MeOCO_2), 164.9 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 2985 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1752 [s, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Carbonat)], 1723 [m, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Ester)], 1665 [w, $\nu(\text{C}=\text{C})$], 1266 [s, $\nu(\text{C}-\text{O})$], 979 [w, $\delta(\text{C}-\text{H trans-C}=\text{C})$].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 225.0733, gef. 225.0734.

(2E)-4-(Chloracetoxy)pent-2-ensäureethylester (16b)



17a (roh, HPLC: 94 F%; 9.20 g, 60 mmol), Pyridin (9.7 mL, 0.12 mol) und DMAP (1.47 g, 12.0 mmol) wurden in THF (300 mL) gelöst und unter Rühren auf 0 °C abgekühlt. Zur entstandenen roten Lsg. wurde Chloracetylchlorid (9.6 mL, 0.12 mol) in THF (60 mL) unter Rühren in 10 min zugetropft ($\text{IT} \leq 2$ °C) und die entstandene rote Susp. 40 min bei 0 °C nachgerührt. Dann wurde das RG auf Wasser (250 mL) ausgegossen und mit TBME (1 L) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (100 mL), 1 M Salzsäure (100 mL), Wasser (3×100 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (100 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 30 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der gelbe EDR wurde durch HPLC (SiO_2 : IMPAQ RG1010 SI, 10 μm ; Fluss: 60-75 mL min^{-1} ; TBME:HXF 5:95) gereinigt und ergab **16b** (9.81 g, 74 % d.T.) als gelbliches Öl.

$R_f(\text{TBME}:\text{MED } 5:95) = 0.47$.

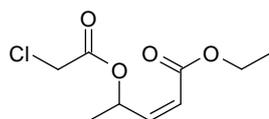
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.34 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.6$ Hz, H_3C^5), 4.09 (s, 2 H, ClCH_2CO_2), 4.21 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.53-5.59 (m, 1 H, C^4H), 5.99 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.6$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.85 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$, 5.2 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.7 (C^5), 41.0 (ClCH_2CO_2), 60.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 70.9 (C^4), 121.6 ($=\text{C}^2$), 144.6 ($\text{C}^3=$), 165.5/166.0 (CO_2).

IR (Film): cm^{-1} 2985 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1760 [m, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Chloracetat)], 1721 [s, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Ester, konjug.)], 1664 [w, $\nu(\text{C}=\text{C})$], 1449 [w, $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1307/1277/1184 [s, $\nu(\text{C}-\text{O}$ Ester)], 1042 [m, $\nu(\text{C}-\text{O})$], 967 [w, $\delta(\text{C}-\text{H } \textit{trans}\text{-C}=\text{C})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 243.0395, gef. 243.0393.

(2Z)-4-(Chloracetoxypent-2-ensäureethylester [(Z)-16b]



(Z)-17a (roh, HPLC: 97 F%; 8.92 g, 60 mmol), Pyridin (9.7 mL, 0.12 mol) und DMAP (1.47 g, 12.0 mmol) wurden in THF (300 mL) gelöst und unter Rühren auf 0 °C abgekühlt. Zur entstandenen farblosen Lsg. wurde Chloracetylchlorid (11.9 mL, 0.15 mol) in THF (60 mL) unter Rühren in 15 min zugetropft ($\text{IT} \leq 2$ °C) und die entstandene weiße Susp. 2.75 h bei 0 °C nachgerührt. Dann wurde das RG auf Wasser (250 mL) ausgegossen und mit TBME (750 und 500 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (150 mL), 1 M Salzsäure (100 mL), Wasser (3×100 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (2×100 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 30 °C unter vermindertem Druck eingedampft. **(Z)-16b** (12.22 g, 92 % d.T., HPLC und ^1H -NMR: $E:Z = 1.7:98.3$) wurde als braunes Öl erhalten. Zur Charakterisierung wurde ein analoger Ansatz durch FC (TBME:HXF 5:95 bis 50:50) gereinigt und ergab ein gelbliches Öl.

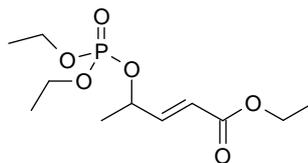
$R_f(\text{TBME:HXF } 40:60) = 0.54$.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.44 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, H_3C^5), 4.04 (s, 2 H, ClCH_2CO_2), 4.20 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.82 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=11.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.3$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.13 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=11.6$, 7.7 Hz, $\text{HC}^3=$), 6.34-6.42 (m, 1 H, C^4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.7 (C^5), 41.1 (ClCH_2CO_2), 60.6 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 70.6 (C^4), 120.4 ($=\text{C}^2$), 146.5 ($\text{C}^3=$), 164.9/166.1 (CO_2).

IR (Film): cm^{-1} 2984 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1758 [s, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Chloracetat)], 1719 [s, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Ester, konjug.)], 1653 [w, $\nu(\text{C}=\text{C})$], 1200/1120/1046 [s/m/m, $\nu(\text{C}-\text{O})$], 824 [m, $\delta(\text{C}-\text{H } \textit{cis}\text{-C}=\text{C})$]

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 243.0395, gef. 243.0394.

(2E)-4-(Diethoxyphosphinyloxy)pent-2-ensäureethylester (16c)

17a (2.16 g, 15 mmol) wurde in Pyridin (4 mL) gelöst und unter Rühren auf 1 °C abgekühlt. Dann wurde Diethylchlorphosphat (2.7 mL, 18.75 mmol) in 20 min unter Rühren zugetropft und die entstandene violette Susp. 6 h bei 2 °C nachgerührt. Das RG wurde mit 1 M Schwefelsäure (100 mL) versetzt und mit TBME (300 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (50 mL), ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (50 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (50 mL) gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch FC (ESTP:HPTF 50:50 bis 60:40) gereinigt und ergab **16c** (3.65 g, 87 % d.T.) als gelbliches Öl.

$R_f(\text{ESTP:HPTF } 65:35) = 0.20$.

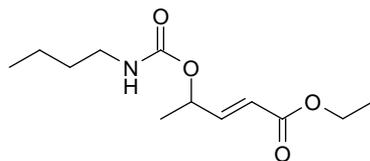
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.30 (t, 3 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.28-1.36 [m, 6 H, (H₃CCH₂O)₂P], 1.47 (d, 3 H, ³J_{H,H}=6.5 Hz, H₃C⁵), 4.08-4.16 [m, 4 H, (H₃CCH₂O)₂P], 4.21 (q, 2 H, ³J_{H,H}=7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.04-5.12 (m, 1 H, C⁴H), 6.05 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.6 Hz, =C²H), 6.89 (ddd, 1 H, ³J_{H,H}=15.7, 5.0 Hz, ⁴J_{H,P}=1.1 Hz, HC³=).

¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ ppm 14.2 (CO₂CH₂CH₃), 16.08/16.09/16.14/16.16 [2 × d, (H₃CCH₂O)₂P], 21.6 (d, ³J_{C,P}=3 Hz, C⁵), 60.6 (CO₂CH₂Me), 63.84/63.89/63.90/63.95 [2 × d, (H₃CCH₂O)₂P], 73.2 (d, ²J_{C,P}=3 Hz, C⁴), 121.2 (=C²), 146.3 (d, ³J_{C,P}=3 Hz, C³=), 166.0 (CO₂Et).

³¹P-NMR (162.0 MHz, CDCl₃): δ ppm -1.22.

IR (Film): cm⁻¹ 2985 [s, ν_{as}(CH₃)], 2937 [m, ν_{as}(CH₂)], 1721 [s, ν(C=O)], 1665 [m, ν(C=C)], 1447 [m, δ_{as}(CH₃)], 1270 [s, ν(C-O und P=O)], 1182 [m, ν(C-O Ester)], 1034 [s, ν(P-O)].

HR-MS: m/z [M+Na]⁺ ber. 303.0968, gef. 303.0968.

(2E)-4-(N-Butylaminocarbonyloxy)pent-2-ensäureethylester (16d)

17a (1.44 g, 10 mmol) und *n*-Butylisocyanat (1.46 mL, 13 mmol) wurden in Toluol (8 mL) gelöst und unter Rühren während 5.75 h unter Rückfluss erhitzt. Das RG wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck eingengt. Der EDR wurde durch FC (IPA:HPTF 15:85 bis 25:75) gereinigt und ergab **16d** (2.31 g, 95 %) als gelbes Öl.

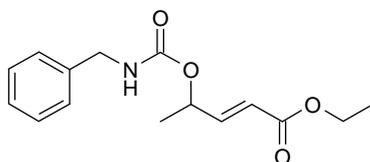
R_f (IPA:HPTF 30:70) = 0.26.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.93 [t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{N}$], 1.29 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.32-1.41 [m, 5 H, $\text{H}_3\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$, H_3C^5], 1.45-1.53 (m, 2 H, $\text{EtCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.17-3.19 (m, 2 H, $^n\text{PrCH}_2\text{N}$), 4.20 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.74 (s br, 1 H, NH), 5.35-5.48 (m, 1 H, C^4H), 5.95 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.6$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.89 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$, 4.6 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.7 [$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{N}$], 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.9/20.0 (C^5 , $\text{EtCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 32.0 ($\text{EtCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 40.8 ($^n\text{PrCH}_2\text{N}$), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 69.1 (C^4), 120.6 ($=\text{C}^2$), 147.2 ($\text{C}^3=$), 155.5 (NCO_2), 166.2 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3352 [m, $\nu(\text{N-H})$], 2961 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2935 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1720 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1662 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1533 [m, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 1267/1250/1184 [m, $\nu(\text{C-O})$], 978 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 266.1363, gef. 266.1362; [$\text{M}+\text{K}$] $^+$ ber. 282.1102, gef. 282.1102.

(2E)-4-(N-Benzylaminocarbonyloxy)pent-2-ensäureethylester (16e)

17a (1.06 g, 6.94 mmol) und Benzylisocyanat (1.85 g, 13.9 mmol) wurden in Toluol (10 mL) gelöst und mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1.31 mL, 10.4 mmol) versetzt. Die entstandene dünne, rotbraune Susp. wurde 9 h bei RT gerührt und dann mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (50 mL) gequenchet. Die resultierende Emulsion wurde während 10 min stark gerührt und anschliessend mit TBME (150 und 100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalz-Lsg. (2 \times 20 mL) gewaschen, vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet und

unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Die erhaltene Susp. wurde geklärt (Sinterglasnutsche, mit HPTF nachgewaschen) und unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (TBME:HPTF 25:75) gereinigt und ergab **16e** (1.64 g, 85 % d.T.) als gelbliches Öl.

$R_f(\text{TBME:HPTF } 30:70) = 0.17.$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.29 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.36 [d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, H_3C^5], 4.19 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.32-4.41 (m, 2 H, PhCH_2N), 5.00 (s br, 0.18 H, NH Rotamer), 5.14 (s br, 0.87 H, NH), 5.42-5.47 (m, 1 H, C^4H), 5.86 (d br, 0.15 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$ Rotamer), 5.96 (d, 0.85 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.89 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$, 4.8 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.25-7.29 (m, 3 H, *o*-/*p*-H Ph), 7.32-7.35 (m, 2 H, *o*-H Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.9 (C^5), 45.1 (PhCH_2N), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 69.5 (C^4), 120.7 ($=\text{C}^2$), 127.6/128.6/128.7 (Ph), 138.3 ($\text{CCH}_2\text{N Ph}$), 147.0 ($\text{C}^3=$), 155.5 (NCO), 166.2 (CO_2Et).

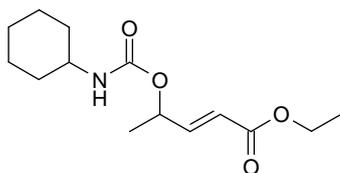
IR (Film): cm^{-1} 3347 [m, $\nu(\text{N-H})$], 3065/3032 [w, $\nu(\text{C-H von Ph})$], 2982 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2935 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1718 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1662 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1587/1499/1455 [w/m/m, $\nu(\text{Ph})$], 1531 [m, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 1258/1043 [m, $\nu(\text{C-O})$], 979 [w, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 741 [w, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 700 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 300.1206, gef. 300.1206; [$\text{M}+\text{K}$] $^+$ ber. 316.0946, gef. 316.0946.

17a (1.44 g, 10 mmol) und Benzylisocyanat (1.73 mL, 13 mmol) wurden in Toluol (8 mL) gelöst und unter Rühren während 13 h unter Rückfluss erhitzt. Das RG wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck eingeeengt. Der EDR wurde durch FC (IPA:HPTF 30:70 bis 35:65) gereinigt und ergab **16e** (2.49 g, 82 %) als weissen Feststoff.

$R_f(\text{IPA:HPTF } 35:65) = 0.26.$

$^1\text{H-NMR}$ und HPLC entsprechen dem Produkt aus dem Ansatz bei RT mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

(2E)-4-(N-Cyclohexylaminocarbonyloxy)pent-2-ensäureethylester (16f)

17a (1.44 g, 10 mmol) und Cyclohexylisocyanat (2.53 mL, 20 mmol) wurden in Toluol (8 mL) gelöst und unter Rühren während 65 h unter Rückfluss erhitzt. Das RG wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck eingengt. Der EDR wurde durch FC (IPA:HPTF 15:85 bis 25:75) gereinigt und ergab **16f** (2.29 g, 85 %) als gelblichen Feststoff.

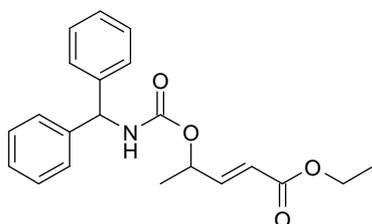
$R_f(\text{IPA:HPTF } 30:70) = 0.30$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.09-1.40 (m, 5 H, Cy), 1.29 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.35 (d, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, 3 H, H_3C^5), 1.58-1.63 (m, 1 H, Cy), 1.68-1.73 (m, 2 H, Cy), 1.92-1.95 (m, 2 H, Cy), 3.47-3.49 [m, 1 H, $\text{CHN}(\text{H})\text{CO}_2$], 4.20 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.61 (s br, 1H, NH), 5.39-5.41 (m, 1 H, C^4H), 5.95 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.6$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.89 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$, 4.6 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.0 (C^5), 24.8/25.5 (C^3 - C^5 Cy), 33.4 (C^2/C^6 Cy), 49.9 (CNCO_2), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 69.0 (C^4), 120.6 ($=\text{C}^2$), 147.3 ($\text{C}^3=$), 154.6 (NCO_2), 166.3 (CO_2Et).

IR (CH_2Cl_2): cm^{-1} 3436 [w, $\nu(\text{N-H})$], 2958 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2937 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 2857 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$], 1716 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1663 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1508 [m, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 1218/1186/1048 [m, $\nu(\text{C-O})$], 979 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 270.1700, gef. 270.1699; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 292.1519, gef. 292.1519.

(2E)-4-(N-Benzhydrylaminocarbonyloxy)pent-2-ensäureethylester (16g)

17a (0.45 g, 3.12 mmol) und Benzhydrylisocyanat (1.00 g, 4.68 mmol) wurden in Toluol (10 mL) gelöst und mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.59 mL, 4.68 mmol) versetzt. Die entstandene rotbraune Lsg. wurde 16 h bei RT gerührt und dann mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (10 mL) gequenchet. Die resultierende Emulsion wurde während 30 min stark gerührt und

anschliessend mit TBME (100 und 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (2 × 15 mL) gewaschen, vereinigt, mit Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Die erhaltene Susp. wurde mit TBME:*n*-Hexan 1:1 (30 mL) verrührt, geklärt (Sinterglasnutsche, mit wenig *n*-Hexan nachgewaschen) und unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (ESTP:HPTF 20:80) gereinigt und ergab **16g** (1.03 g, 94 % d.T.) als gelbes Öl mit wachsartigem Anteil.

$R_f(\text{ESTP:HPTF } 30:70) = 0.21$.

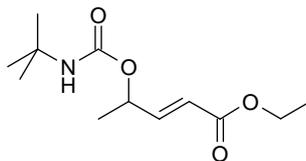
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.23 (t, 3 H, ³J_{H,H}=7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.32 [d, 3 H, ³J_{H,H}=6.6 Hz, H₃C⁵], 4.14 (q, 2 H, ³J_{H,H}=7.0 Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.30-5.35 (m, 1 H, C⁴H), 5.87 (d, 1 H, ³J_{H,H}=9.2 Hz, Ph₂CH), 6.02 (d, 1 H, ³J_{H,H}=15.7 Hz, =C²H), 6.90 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.7, 4.0 Hz, HC³=), 7.23-7.28 (m, 2 H, *p*-H Ph), 7.34 (s br, 8 H, *o*-/*m*-H Ph), 8.44 (d, 1 H, ³J_{H,H}=9.2 Hz, NH).

¹³C{¹H}-NMR (125.8 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 14.1 (CO₂CH₂CH₃), 19.7 (C⁵), 58.2 (Ph₂CH), 60.1 (CO₂CH₂Me), 68.7 (C⁴), 119.5 (=C²), 127.0 (*m*-C Ph), 127.1 (*p*-C Ph), 128.4 (*o*-C Ph), 142.6 [C(C)CHNH Ph], 148.2 (C³=), 154.9 (NCO₂), 165.4 (CO₂Et).

IR (Film): cm⁻¹ 3334 [w, ν(N-H)], 3063/3030 [w, ν(C-H Ph)], 1719 [s, ν(C=O)], 1662 [w, ν(C=C)], 1586/1496/1454 [w/m/w, ν(Ph)], 1525 [m, ν_{sy}(N-C=O)], 1269/1236/1185/1025 [m, ν(C-O)], 978 [w, δ(C-H *trans*-C=C)], 700 [m, γ(Ph monosub.)].

HR-MS: *m/z* [M+Na]⁺ ber. 376.1519, gef. 376.1517; [M+K]⁺ ber. 392.1259, gef. 392.1259.

(2*E*)-4-[*N*-(*Tert*-butyl)aminocarbonyloxy]pent-2-ensäureethylester (**16h**)



17a (1.15 g, 8 mmol) und *tert*-Butylisocyanat (1.85 g, 12 mmol) wurden in Toluol (10 mL) gelöst. BF₃·OEt₂ (1.31 mL, 12 mmol) wurde zugegeben und die resultierende rotbraune Lsg. wurde 18 h bei RT gerührt. Dann wurde ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (20 mL) zugegeben und 40 min stark gerührt. Die entstandene Emulsion wurde mit TBME (150 und 100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalz-Lsg. neutral gewaschen, vereinigt, mit Na₂SO₄ getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. **16h** (1.93 g, 99 % d.T.) wurde als dunkelgelbes Öl erhalten.

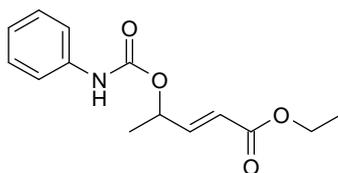
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.29 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33-1.35 (m, 12 H, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{CN}/\text{H}_3\text{C}^5$), 4.20 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.67 (s br, 1H, NH), 5.34-5.40 (m, 1 H, C^4H), 5.94 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.6$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.89 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$, 4.7 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.5 (C^5), 28.4 [$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$], 50.0 (^tBuC), 60.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 67.9 (C^4), 119.9 ($=\text{C}^2$), 147.0 ($\text{C}^3=$), 153.2 (NCO_2), 165.8 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3363 [m, $\nu(\text{N-H})$], 2978 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1718 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1662 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1525 [m, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 1394 {w, $\delta[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$ }, 1267/1185/1074 [s/m/m, $\nu(\text{C-O})$], 979 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 266.1363, gef. 266.1362; $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 244.1543, gef. 244.1543; $[\text{M}+\text{K}]^+$ ber. 282.1102, gef. 282.1102.

(2E)-4-(N-Phenylaminocarbonyloxy)pent-2-ensäureethylester (16i)



17a (1.15 g, 8 mmol) und Phenylisocyanat (2.51 g, 12 mmol) wurden in Toluol (25 mL) gelöst. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.51 mL, 23 mmol) wurde unter Rühren zugegeben und die resultierende dunkelrote Lsg. wurde 17 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (15 mL) versetzt und 30 min stark gerührt (Gasentwicklung). Die entstandene Emulsion wurde mit TBME (150 und 100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden geklärt und mit ges. Kochsalz-Lsg. (2×15 mL) neutral gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde in TBME (15 mL) und *n*-Hexan (15 mL) susp. Die Susp. wurde geklärt und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch FC (TBME:HPTF 24:76) gereinigt und ergab **16i** (1.85 g, 88 % d.T.) als gelbliches Öl.

$R_f(\text{IPA:HPTF } 40:60) = 0.36$.

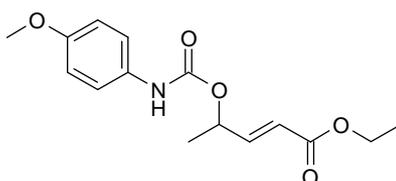
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.29 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.43 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, H_3C^5), 4.21 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.47-5.56 (m, 1 H, C^4H), 6.02 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.6$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.66 (s br, 1 H, NH), 6.93 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$, 5.0 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.05-7.11 (m, 1 H, *p*-H Ph), 7.29-7.32 (m, 2 H, *m*-H Ph), 7.37-7.40 (m, 2 H, *o*-CH Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ 13.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.5 (C^5), 60.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 69.3 (C^4), 118.2 (*o*-C Ph), 120.6 ($=\text{C}^2$), 123.2 (*p*-C Ph), 128.7 (*m*-C Ph), 137.2 [$\text{CN}(\text{H})\text{CO}_2$], 146.0 ($\text{C}^3=$), 152.0 (NCO_2), 165.7 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3329 [m, $\nu(\text{N-H})$], 2982 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1707 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{C=O})$], 1662 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1600/1502/1445 [s/m/s, $\nu(\text{Ph})$], 1541 [s, $\nu(\text{N-C=O})$], 1220/1054 [s, $\nu(\text{C-O})$], 977 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 753 [m, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 693 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 286.1050, gef. 286.1048; [$\text{M}+\text{K}$] $^+$ ber. 302.0789, gef. 302.0789.

(2E)-4-[N-(4-Methoxyphenyl)aminocarbonyloxy]pent-2-ensäureethylester (16j)



17a (1.44 g, 10 mmol) und 4-Methoxyphenylisocyanat (1.95 mL, 15 mmol) wurden in Toluol (8 mL) gelöst. Die resultierende Lsg. wurde unter Rühren während 8 h unter Rückfluss erhitzt. Das RG wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck eingeeengt. Der EDR wurde durch FC (IPA:HPTF 20:80 bis 25:75) gereinigt und ergab **16j** (2.65 g, 90 % d.T.) als gelbes Öl.

$R_f(\text{IPA:HPTF } 40:60) = 0.36$.

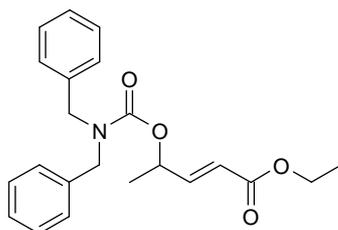
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.29 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.41 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, H_3C^5), 3.78 (s, 3 H, H_3CO), 4.20 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.38-5.60 (m, 1 H, C^4H), 6.01 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.67 (s br, 1 H, NH), 6.80-6.90 (m, 2 H, *o*-H Ar), 6.92 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$, 4.9 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.15-7.40 (m, 2 H, *m*-H Ar)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.9 (C^5), 55.5 (H_3CO), 60.6 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 69.7 (C^4), 114.3 (*m*-C Ar), 120.7 (*o*-C Ar), 121.0 ($=\text{C}^2$), 130.7 [$\text{CN}(\text{H})\text{CO}_2$], 146.6 ($\text{C}^3=$), 152.8 (NCO_2), 156.1 (COMe Ar), 166.2 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3331 [m, $\nu(\text{N-H})$], 2982 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2837 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{C-H OMe})$], 1716 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1662 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1601 [m, $\nu(\text{Ph})$], 1538 [s, $\nu(\text{N-C=O})$], 1515 [s, $\nu(\text{Ph})$], 1444 [m, $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1306/1274/1222/1181/1055/1033 [s, $\nu(\text{C-O})$], 978 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 830 [m, $\gamma(\text{C-H para-subst. Ph})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 316.1155, gef. 316.1155.

(2E)-4-(N,N-Dibenzylaminocarbonyloxy)pent-2-ensäureethylester (16k)



31 (1.42 g, 7.42 mmol) wurde in MeCN (45 mL) gelöst. In die entstandene hellgelbe Lsg. wurde während 15 min CO_2 eingeleitet und dann Dibenzylamin (1.01 g, 4.95 mmol) zugegeben. Nachdem die Lsg. 45 min bei RT gerührt worden war, wurde **28** (744 mg, 2.47 mmol) zugegeben und das RG während 15 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft und die entstandene braune Susp. mit 1 M Salzsäure (2×20 mL) und TBME (100 und 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden geklärt (Glassinternutsche) und mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (10 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (2×10 mL) neutral gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der gelbliche EDR wurde durch FC (ESTP:HPTF 15:85 bis 20:80) gereinigt und ergab **16k** (513 mg, 57 % d.T.) als farbloses Öl und **17a** (96 mg, 27 % d.T.) als gelbliches Öl.

$R_f(\mathbf{17a}, \text{ESTP:HPTF } 30:70) = 0.16$.

$R_f(\mathbf{16k}, \text{ESTP:HPTF } 30:70) = 0.40$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.29 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.39 [d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.7$ Hz, H_3C^5], 4.19 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.34-4.53 [m, 4 H, $(\text{PhCH}_2)_2\text{N}$], 5.53-5.58 (m, 1 H, C^4H), 5.90 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.3$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.92 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$, 4.7 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.18-7.25 (m, 4 H, *o-H* Ph), 7.25-7.30 (m, 2 H, *p-H* Ph), 7.33-7.35 (m, 4 H, *o-H* Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.0 (C^5), 49.0/49.7 [$(\text{PhCH}_2)_2\text{N}$], 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 70.3 (C^4), 120.6 ($=\text{C}^2$), 127.4/127.5 (*o-C* Ph), 128.1 (*p-C* Ph), 128.6 (*m-C* Ph), 137.2 [$(\text{CCH}_2)_2\text{N}$], 146.9 ($\text{C}^3=$), 155.7 (NCO), 166.2 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3088/3064/3031 [m, $\nu(\text{C-H von Ph})$], 2981 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2933 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1701 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1663 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1605/1496/1454 [w/m/s, $\nu(\text{Ph})$], 1233/1181/1114 [s, $\nu(\text{C-O})$], 977 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 700 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

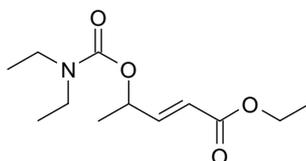
HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 368.1856, gef. 368.1856; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 390.1676, gef. 390.1672; $[\text{M}+\text{K}]^+$ ber. 406.1415, gef. 406.1415.

17a (1.47 g, 10 mmol), Di(succinimidyl)carbonat (4.04 g, 15 mmol) und Et_3N (4.2 mL, 30 mmol) wurden in MeCN (40 mL) gelöst. Die hellgelbe Susp. wurde 5 h bei RT gerührt. Dann wurde Bn_2NH (2.3 mL, 12 mmol) in MeCN (5 mL) in 5 min zugegeben und das RG 2.5 h bei RT nachgerührt. Das RG wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der orange EDR wurde mit *n*-Hexan (4 × 25 mL) im Ultraschallbad mazeriert und geklärt. Das Filtrat wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch FC (TBME:HPTF 20:80) gereinigt und ergab **16k** (3.00 g, 82 % d.T.) als gelbes Öl.

$R_f(\text{TBME:HPTF 30:70}) = 0.18$.

$^1\text{H-NMR}$ und HPLC entsprechen dem Produkt aus dem Ansatz von **28** mit **31**/ Bn_2NH .

(2E)-4-(N,N-Diethylaminocarbonyloxy)pent-2-ensäureethylester (16l)



17a (1.44 g, 10 mmol), Di(succinimidyl)carbonat (4.04 g, 15 mmol) und Et_3N (4.2 mL, 30 mmol) wurden in MeCN (40 mL) gelöst. Die hellgelbe Susp. wurde 5 h bei RT gerührt. Dann wurde zur entstandenen orangen Lsg. Et_2NH (1.3 mL, 12 mmol) in MeCN (5 mL) in 10 min zugegeben und das RG 2 h bei RT nachgerührt. Das RG wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der orange EDR wurde mit *n*-Hexan (3 × 25 mL) im Ultraschallbad mazeriert und geklärt. Das Filtrat wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch FC (IPA:HPTF 20:80) gereinigt und ergab **16l** (1.96 g, 81 % d.T.) als gelbliches Öl.

$R_f(\text{IPA:HPTF 30:70}) = 0.25$.

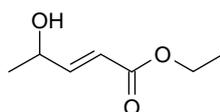
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.14 [t, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $(\text{H}_3\text{CCH}_2)_2\text{N}$], 1.29 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.37 [d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, H_3C^5], 3.28-3.37 [m, 4 H, $(\text{H}_3\text{CCH}_2)_2\text{N}$], 4.20 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.42-5.48 (ddq, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.6$, 4.8 Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.6$ Hz C^4H), 5.94 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.6$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.92 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$, 4.8 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.5 [$(\text{H}_3\text{CCH}_2)_2\text{N}$], 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.1 (C^5), 41.2/41.9 [$(\text{H}_3\text{CCH}_2)_2\text{N}$], 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 69.4 (C^4), 120.3 ($=\text{C}^2$), 147.6 ($\text{C}^3=$), 154.8 (NCO_2), 166.3 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 2979 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2936 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1703 [s, $\nu(\text{C}=\text{O})$], 1662 [m, $\nu(\text{C}=\text{C})$], 1426 [m, $\nu(\text{C}-\text{N})$], 1272/1170 [s, $\nu(\text{C}-\text{O})$], 976 [m, $\delta(\text{C}-\text{H trans}-\text{C}=\text{C})$].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 266.1363, gef. 266.1362; [$\text{M}+\text{K}$] $^+$ ber. 282.1102, gef. 282.1102; [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ber. 244.1543, gef. 244.1543.

(2E)-4-Hydroxypent-2-ensäureethylester (17a)



THF (750 mL) und Red-Al (68.6 % m/m in Toluol, 82.20 g, 0.270 mol) wurden vorgelegt und auf -70 °C abgekühlt. Unter Rühren wurde **22a** (roh, HPLC: ~ 90 F%, 21.33 g, 0.135 mol) in THF (500 mL) bei $\text{IT} \leq -65$ °C inert 1.25 h zugetropft. Die entstandene orange Lsg. wurde während 2 h bei $\text{IT} \leq -68$ °C nachgerührt. Dann wurde das RG mit 2 M Salzsäure (540 mL) gequench, mit Wasser (250 mL) versetzt und mit TBME (1.5 und 1 L) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (250 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (2×100 mL) neutral gewaschen, vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der braungelbe EDR wurde durch FC (ESTP:HPTF 20:80 bis 40:60) gereinigt und ergab **17a** (15.56 g, 80 % d.T.) als gelbes Öl. $R_f(\text{ESTP:HPTF } 40:60) = 0.19$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.34 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.6$ Hz, H_3C^5), 2.08 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=4.0$ Hz, OH), 4.19 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.48 (s br, 1 H, C^4H), 6.01 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.7$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.94 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$, 4.7 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.9 (C^5), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 67.2 (C^4), 119.4 ($=\text{C}^2$), 150.6 ($\text{C}^3=$), 166.3 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3430 [m, $\nu(\text{O-H})$], 2981 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1719/1704 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1657 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1450 [w, $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1304/1273 [s, $\nu(\text{C-O Ester})$], 1046 [s, $\nu(\text{C-O})$], 980 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$].

GC-EI-MS: m/z 43 (73) [MeC=O^+], 55 (42), 73 (76) [CO_2Et^+], 83 (17), 101 (100) [M-OEt^+], 129 (12) [M-Me^+], 145 (5) [M+H^+].

Die Addition von MeLi (1.4 M in Et_2O , 3.5 mL, 4.9 mmol) an **19** (628 mg, 4.90 mmol) erfolgte nach Arbeitsvorschrift A in THF (20 mL). Das Rohprodukt wurde durch zweimalige FC (ALABD:HXF:IPA 1:14:26 und IPA:HXF 50:50) gereinigt und ergab **17a** (193 mg, 20 % d.T.) und (3*E*)-5-Methylhex-3-en-2,5-diol **20a** (16.6 mg, 3 % d.T.).

$R_f(\mathbf{17a}, \text{ALABD:IPA } 1:30) = 0.52$.

$R_f(\mathbf{20a}, \text{ALABD:IPA } 1:30) = 0.18$.

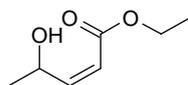
$^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR und GC-MS von **17a** entsprechen dem Produkt aus der Reduktion von 4-Hydroxypent-2-ensäureethylester.

20a $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, H_3CHCO), 1.32 [s, 6 H, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CO}$], 2.02 (s br, 2 H, OH), 4.32 (dq, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.4$, 6.2 Hz, H_3CHCO), 5.71 [dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=5.9$ Hz, $=\text{CHC}(\text{OH})\text{Me}_2$], 5.80 [d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$ Hz, $\text{MeCH}(\text{OH})\text{CH}=\text{}$].

IR (Film): cm^{-1} 3357 [s, $\nu(\text{O-H})$], 2974 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1669 [w, $\nu(\text{C=C})$], 1451 [w, $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1153/1061 [m, $\nu(\text{C-O})$], 973 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$].

GC-EI-MS: m/z 43 (100) [MeCO^+], 59 (22) [Me_2CO^+], 69 (33) [$\text{M-Me}_2\text{CO}^+$], 86 (13) [M-MeCO^+], 97 (38), 115 (12) [M-Me^+].

(2*Z*)-4-Hydroxypent-2-ensäureethylester [(*Z*)-**17a**]



22a (11.37 g, 80.0 mmol) wurde in Cyclohexan (1.6 L) gelöst. Dann wurden 3,6-Dithiaocta-1,8-diol (11.4 mg, 1 ‰ m/m bzg. auf **22a**) in CH_2Cl_2 (20 mL) und Lindlar-Katalysator (1.14 g, 10 % m/m bzg. auf **22a**) zugegeben und bei 1 bar H_2 bis zur Aufnahme von 97 % H_2 d.T. (1709 mL, 76.2 mmol) hydriert. Das RG wurde über TBME-feuchtes CEFOK (50 g) filtriert und das Filtrierhilfsmittel mit TBME (0.7 L) gewaschen.

Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei RT eingedampft. **(Z)-17a** (10.95 g, 95 % d.T., HPLC und $^1\text{H-NMR}$: $E:Z = 2:98$) wurde als gelbliches Öl erhalten.

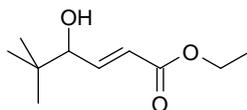
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.29 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.6$ Hz, H_3C^5), 3.45 (s br, 1 H, OH), 4.18 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.44-4.51 (m, 1 H, C^4H), 5.78 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=11.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.26 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=11.8$, 6.8 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.6 (C^5), 60.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 64.4 (C^4), 119.6 ($=\text{C}^2$), 153.0 ($\text{C}^3=$), 166.4 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3418 [m, $\nu(\text{O-H})$], 2982 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1719 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1645 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1449 [w, $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1194 [s, $\nu(\text{C-O Ester})$], 1114/1060 [m, $\nu(\text{C-O})$], 824 [m, $\delta(\text{C-H cis-C=C})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 167.0679, gef. 167.0678; $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 311.1465, gef. 311.1465.

(2E)-Hydroxy-5,5-dimethylhex-2-ensäureethylester (17b)



THF (7 mL) und Red-Al (71.1 % m/m in Toluol, 839 mg, 2.95 mmol) wurden vorgelegt und auf -78 °C abgekühlt. Unter Rühren wurde **22b** (273 mg, 1.45 mmol) in THF (7 mL) bei $IT \leq -70$ °C in 25 min zugetropft. Die entstandene gelbliche Lsg. wurde während 20 min bei -78 °C nachgerührt. Dann wurde das RG mit 0.1 M Salzsäure (70 mL) gequench und mit TBME (2×50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (20 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (2×20 mL) neutral gewaschen, vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der gelbe EDR wurde durch FC (TBME:HXF 15:85) gereinigt und ergab **17b** (119 mg, 43 % d.T.) als gelbliches Öl und **22b** (13 mg, 5 % d.E.) als gelbliches Öl.

$R_f(\mathbf{17b}, \text{TBME:HXF } 50:50) = 0.43$.

$R_f(\mathbf{22b}, \text{TBME:HXF } 50:50) = 0.50$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.95 [s, 9 H, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$], 1.30 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.69 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=4.9$ Hz, OH), 3.95 (ddd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=5.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, C^4H), 4.21 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.05 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.6$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 7.03 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$, 5.5 Hz, $\text{HC}^3=$).

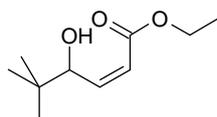
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.7 [$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$], 35.5 (Me_3C^5), 60.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 79.0 (C^4), 121.9 ($=\text{C}^2$), 147.7 ($\text{C}^3=$), 166.4 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3475 [m, $\nu(\text{O-H})$], 2961 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2871 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1720/1704 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1655 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1368 {m, $\delta[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$ }, 1304/1282 [m, $\nu(\text{C-O Ester})$], 1039 [m, $\nu(\text{C-O})$], 987 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 209.1148, gef. 209.1147; [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ber. 187.1329, gef. 187.1329.

Die Addition von $t\text{BuLi}$ (1.7 M in Pentan, 3.0 mL, 5.2 mmol) an **19** (654 mg, 5.11 mmol) erfolgte nach Arbeitsvorschrift A in THF (20 mL). Das Rohprodukt (0.42 g) setzte sich aus mehreren Produkten (GC) zusammen und wurde nicht gereinigt.

(*Z*)-Hydroxy-5,5-dimethylhex-2-ensäureethylester [(*Z*)-**17b**]



22b (376 mg, 2.0 mmol) wurde in CH_2Cl_2 :Cyclohexan 1:80 (40 mL) gelöst. Dann wurde Lindlar-Katalysator (40 mg, 10.6 % m/m bzg. auf **22b**) zugegeben und bei 1 bar H_2 bis zur Aufnahme von 89 % H_2 d.T. (40 mL, 1.8 mol) hydriert. Das RG wurde über CEFOK filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei RT eingedampft. Der EDR (HPLC: $E:Z = 1:9$) wurde durch FC (TBME:HXF 20:80) gereinigt und ergab (*Z*)-**17b** (216 g, 58 % d.T.) als gelbliches Öl.

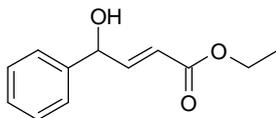
R_f (TBME:HXF 50:50) = 0.48.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.94 [s, 9 H, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$], 1.28 (t, 3 H, $J=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.50 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=5.2$ Hz, OH), 4.18 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.57 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.9$, 5.7 Hz, C^4H), 5.90 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=12.1$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.33 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=12.1$, 7.8 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.4 [$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$], 35.3 (Me_3C^5), 60.6 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 74.9 (C^4), 121.6 ($=\text{C}^2$), 149.3 ($\text{C}^3=$), 167.0 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3445 [m, $\nu(\text{O-H})$], 2961 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2873 [s, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1722 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1644 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1389 {m, $\delta[(\text{CH}_3)_3]$ }, 1196/1180 [s, $\nu(\text{C-O Ester})$], 1031 [m, $\nu(\text{C-O})$], 830 [m, $\delta(\text{C-H cis-C=C})$].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 209.1148, gef. 209.1147.

(2E)-4-Hydroxy-4-phenylbut-2-ensäureethylester (17c)

THF (7 mL) und Red-Al (71.1 % m/m in Toluol, 646 mg, 2.27 mmol) wurden vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Unter Rühren wurde **22c** (332 mg, 1.50 mmol) in THF (7 mL) bei $IT \leq -72\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 20 min zugetropft. Die entstandene gelbe Lsg. wurde während 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nachgerührt. Dann wurde das RG mit 0.1 M Salzsäure (70 mL) gequench und mit TBME ($2 \times 50\text{ mL}$) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (10 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. ($2 \times 15\text{ mL}$) neutral gewaschen, vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet und bei $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter vermindertem Druck eingedampft. Der gelbe EDR wurde durch FC (TBME:HXF 20:80 bis 25:75) gereinigt und ergab **17c** (180 mg, 58 % d.T.) als oranges Öl und ein Gemisch aus **17c**, **22c** und **(Z)-17c** (94 mg, **17c:22c:(Z)-17c** $\approx 17:10:3\%$ d.T. bzw. d.E.).

$R_f(\mathbf{17c}, \text{TBME:HXF } 50:50) = 0.36$.

$R_f(\mathbf{22c}/(\mathbf{Z})\text{-17c}, \text{TBME:HXF } 50:50) = 0.46$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1\text{ Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.19 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=3.8\text{ Hz}$, OH), 4.19 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2\text{ Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.35-5.38 (m, 1 H, C^4H), 6.16 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,H}}=1.9\text{ Hz}$, $=\text{C}^2\text{H}$), 7.05 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.5$, 4.8 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.27-7.42 (m, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): δ 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 73.5 (C^4), 120.2 ($=\text{C}^2$), 126.5 (*o*-C Ph), 128.3 (*p*-C Ph), 128.8 (*m*-C Ph), 140.9 (CCHOH Ph), 148.5 ($\text{C}^3=$), 166.5 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3439 [m, $\nu(\text{O-H})$], 3064/3031 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2983 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H aliph.})$], 1717/1703 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1656 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1603/1493/1454 [w, $\nu(\text{Ph})$], 1307/1274 [s, $\nu(\text{C-O Ester})$], 1035 [m, $\nu(\text{C-O})$], 983 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 765 [w, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 700 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 229.0835, gef. 229.0835.

Die Addition von PhLi (2.0 M in Bu_2O , 1.26 mL, 2.52 mmol) an **19** (322 mg, 2.51 mmol) erfolgte nach Arbeitsvorschrift A in THF (14 mL). Das Rohprodukt wurde durch FC (ESTP:HXF 15:85 bis 25:75) gereinigt und ergab **17c** (76.4 mg, 15 % d.T.) und **(2E)-1,1,4-Triphenylbut-2-en-1,4-diol 20c** (161 mg, 61 % d.T.).

$R_f(\mathbf{17c}$ ESTP: HXF 25:75) = 0.19.

$R_f(\mathbf{20c}$, ESTP: HXF 25:75) = 0.09.

20c $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.09 (s br, 1 H, OH), 2.41 (s br, 1 H, OH), 5.32 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=5.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.1$ Hz, PhCH), 5.97 [dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.4$, 5.9 Hz, PhCH(OH)HC=], 6.46 [dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.3$ Hz, =CHC(OH)Ph₂], 7.24-7.38 (m, 15 H, Ph).

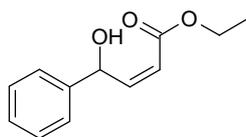
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 74.4 (PhCOH), 78.8 (Ph₂COH), 126.2/126.6/126.7/127.1/127.6/128.0/128.4 (Ph), 131.5 [PhCH(OH)HC=], 136.3 [=CHC(OH)Ph₂], 142.5 [CCHOH PhCH], 145.6 [HOC(C)C Ph₂C].

IR (Film): cm^{-1} 3353/3297 [m, $\nu(\text{O-H})$], 3058/3033 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2923 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H aliph.})$], 1663 [w, $\nu(\text{C=C})$], 1600/1491/1448 [w/m/m, $\nu(\text{Ph})$], 1072/1035 [m, $\nu(\text{C-O})$], 965 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 753 [w, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 697 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z [M+Na]⁺ ber. 339.1356, gef. 339.1355.

PhZnBr (0.46 mmol g^{-1} in THF, 6.49 g, 3.0 mmol) wurde in THF (5 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Unter Rühren wurde **19** (321 mg, 2.50 mmol) in 15 min bei $IT \leq -75$ °C zugetropft und das RG während 1 d auf RT erwärmen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde nicht aufgearbeitet, da kein Umsatz stattgefunden hatte (GC).

(*Z*)-4-Hydroxy-4-phenylbut-2-ensäureethylester [(*Z*)-**17c**]



22c (444 mg, 2.0 mmol) wurde in CH_2Cl_2 :Cyclohexan 1:80 (40 mL) gelöst. Dann wurde Lindlar-Katalysator (40 mg, 9.0 % m/m bzg. auf **22c**) zugegeben und bei 1 bar H_2 bis zur Aufnahme von 100 % H_2 d.T. (45 mL, 2.0 mol) hydriert. Das RG wurde über CEFOK filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei RT eingedampft. Der EDR (HPLC: 15 % **24c**, $E:Z = 9:91$) wurde durch FC (MY:TBME:HXF 1:15:84) gereinigt und ergab (*Z*)-**17c** (205 g, 50 % d.T.) als gelbliches Öl.

$R_f(\text{MY:TBME:HXF 1:33:66}) = 0.28$.

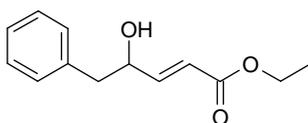
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.48 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=4.1$ Hz, OH), 4.22 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.88 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=11.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.3$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.13-6.17 (m, 1 H, C^4H), 6.43 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=11.7$, 7.5 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.27-7.31 (m, 1 H, *p*-H Ph), 7.33-7.39 (m, 2 H, *m*-H Ph), 7.44-7.48 (m, 2 H, *o*-H Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 69.9 (C^4), 119.8 ($=\text{C}^2$), 126.0/128.4 (*o*/*m*-C Ph), 127.6 (*p*-C Ph), 142.0 (CCHOH Ph), 150.3 ($\text{C}^3=$), 166.3 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3420 [m, $\nu(\text{O-H})$], 3064/3033 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2984 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H aliph.})$], 1717 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1648 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1603/1493/1452 [w, $\nu(\text{Ph})$], 1224/1190 [s, $\nu(\text{C-O Ester})$], 1025 [s, $\nu(\text{C-O})$], 824 [w, $\delta(\text{C-H cis-C=C})$], 765 [m, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 700 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 229.0835, gef. 229.0835.

(2E)-4-Hydroxy-5-phenylpent-2-ensäureethylester (17d)



BnZnBr (0.54 mmol g^{-1} in THF, 251.20 g, 135.2 mmol) wurde in THF (200 mL) gelöst und auf -75 °C abgekühlt. Unter Rühren wurde **19** (18.43 g, 135.2 mmol) in 15 min zugetropft und das RG 19 h bei $\text{IT} \leq -70$ °C, 4 h bei $\text{IT} \leq -50$ °C und 4 h bei $\text{IT} \leq -25$ °C gerührt. Dann wurde Malonsäure (7.03 g, 67.6 mmol) in THF (100 mL) in 2 min zugetropft. Das auf RT erwärmen gelassene RG wurde mit Wasser (500 mL) versetzt und mit TBME (700 und 2×500 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (50 mL), Wasser (250 und 200 mL) und ges Kochsalzlsg. (200 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. **17d** (27.68 g, 64 % d.T, HPLC: 69 %) wurde als gelbes Öl erhalten und ohne Reinigung weiter verwendet.

Zur Charakterisierung wurde das Rohprodukt eines analogen Ansatzes durch FC (IPA:HXF 15:85 bis 25:75) gereinigt.

$R_f(\text{IPA:HXF } 50:50) = 0.44$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.80 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=8.4$ Hz, PhCHH), 2.97 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=4.8$ Hz, PhCHH), 4.21 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.51-4.56 (m, 1 H, C^4H), 6.06 (dd, 1

H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.8$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 7.00 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$, 4.6 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.21-7.37 (m, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 43.3 (PhC), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 71.8 (C^4), 120.7 ($=\text{C}^2$), 127.0 (*p*-C Ph), 128.7 (*m*-C Ph), 129.5 (*o*-C Ph), 136.8 (CCH_2COH), 148.8 ($\text{C}^3=$), 166.4 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3437 [m, $\nu(\text{O-H})$], 3063/3029 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2983 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H aliph.})$], 1717 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1657 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1603/1496/1455 [w, $\nu(\text{Ph})$], 1307/1277 [s, $\nu(\text{C-O Ester})$], 1041 [m, $\nu(\text{C-O})$], 988 [w, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 765 [m, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 701 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 243.0992, gef. 243.0990.

LiCl (339.2 mg, 8.0 mmol) und CuCN (313 mg, 3.5 mmol) wurden in THF (5 mL) suspendiert/gelöst und auf -20 °C abgekühlt. Zur resultierenden gelben Suspension wurde unter Rühren BnZnBr (0.54 mmol g^{-1} in THF, 6.81 g, 3.75 mmol) zugegeben und 5 min bei 0 °C gerührt. Die entstandene braune Lsg. wurde auf -78 °C abgekühlt und $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.94 mL, 7.5 mmol) wurde zugegeben. Dann wurde **19** (300 mg, 2.42 mmol) bei $\text{IT} \leq -65$ °C zugetropft. Das RG wurde 16 h bei $\text{IT} \leq -65$ °C gerührt, auf ges. Ammoniumchlorid-Lsg. ausgegossen und mit TBME (50 und 2×25 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Natriumbicarboant-Lsg. (20 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (2×20 mL) neutral gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch FC (IPA:HXF 25:75) gereinigt und ergab **17d** (188 mg, 37 % d.T.) und 2-Benzyl-4-oxobutansäureethylester **21** (27.2 mg, 5 % d.T.) als gelbe Öle. Ein Teil der beiden Produkte wurde als Mischfraktion erhalten. Auf Basis von GC-F% der Mischfraktion hochgerechnet, ergab sich eine Ausbeute von 52 % d.T. für **17d** und 16 % d.T. für **21**.

$R_f(\mathbf{17d}, \text{IPA:HXF } 25:75) = 0.17$.

$R_f(\mathbf{21}, \text{IPA:HXF } 25:75) = 0.27$.

^1H -NMR und HPLC entsprechen dem Produkt aus der Addition von BnZnBr an **19**.

Von **21** konnte aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit nur ein ^1H -NMR und ein HR-MS der partiell oxidierten Probe erhalten werden:

21 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.50 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=18.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=4.6$ Hz, PhCHH), 2.72-2.87 (m, 2 H, CHHCHO/PhCHH), 3.03-3.22

(m, 2 H, CHHCHO/BnCH), 4.12 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, CO₂CH₂CH₃), 7.14-7.36 (m, 5 H, Ph), 9.70 (s, 1 H, CHO).

HR-MS: m/z Aldehyd [M+Na]⁺ ber. 243.0992, gef. 243.0990; Carbonsäure [M+Na]⁺ ber. 259.0939, gef. 259.0939.

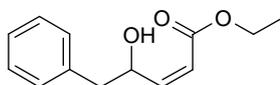
Die Addition von BnMgCl (2.0 M in THF, 1.30 mL, 2.59 mmol) an **19** (332 mg, 2.59 mmol) erfolgte nach Arbeitsvorschrift A in THF (11 mL). Das Rohprodukt (0.48 g) setzte sich aus mehreren Produkten (GC) zusammen und wurde nicht gereinigt.

THF (7 mL) und Red-Al (71.1 % m/m in Toluol, 856 mg, 3.0 mmol) wurden vorgelegt und auf -76 °C abgekühlt. Unter Rühren wurde **22d** (345 mg, 1.50 mmol) in THF (6.5 mL) bei $IT \leq -72$ °C innert 15 min zugetropft. Die entstandene hellgelbe Lsg. wurde während 100 min bei $IT \leq -76$ °C nachgerührt. Dann wurde das RG mit 0.1 M Salzsäure (70 mL) gequench und mit TBME (2 × 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (10 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (2 × 15 mL) neutral gewaschen, vereinigt, mit Na₂SO₄ getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der gelbe EDR wurde durch FC (MY:TBME:HPTF 1:19:80) gereinigt und ergab **17d** (180 mg, 55 % d.T.) als gelbes Öl.

$R_f(\text{TBME:HXF } 50:50) = 0.34$.

¹H-NMR und HPLC sind identisch mit dem vollständig charakterisierten Produkt aus der Addition von BnZnBr an **19**.

(Z)-4-Hydroxy-5-phenylpent-2-ensäureethylester [(Z)-17d]



22d (459 mg, 2.0 mmol) wurde in CH₂Cl₂:Cyclohexan 1:80 (V/V, 40 mL) gelöst. Dann wurde Lindlar-Katalysator (40 mg, 8.7 % m/m bzgl. auf Ed.) zugegeben und bei 1 bar H₂ bis zur Aufnahme von 96 % H₂ d.T. (43 mL, 1.9 mol) hydriert. Das RG wurde über CEFOK filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei RT eingedampft. Der EDR (HPLC: 12 % **24d**, $E:Z = 9:91$) wurde durch FC (MY:TBME:HXF 1:33:66) gereinigt und ergab (**Z**)-**17d** (235 g, 53 % d.T.) als gelbliches Öl.

$R_f(\text{MY:TBME:HXF } 1:33:66) = 0.27$.

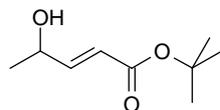
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.86 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=8.1$ Hz, PhCHH), 2.97 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=5.1$ Hz, PhCHH), 3.13 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=4.1$ Hz, OH), 4.19 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.15-5.24 (m, 1 H, C^4H), 5.84 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=11.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.4$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.32 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=11.7$, 6.9 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.21-7.35 (m, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 42.9 (PhC), 60.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 69.4 (C^4), 120.1 ($=\text{C}^2$), 126.4 (*p*-C Ph), 128.3/129.4 (*o*-/*m*-C Ph), 137.3 (CCH₂COH), 151.2 ($\text{C}^3=$), 166.2 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3417 [m, $\nu(\text{O-H})$], 3063/3030 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2983 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H aliph.})$], 1715 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1648 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1604/1496/1455 [w, $\nu(\text{Ph})$], 1190 [s, $\nu(\text{C-O Ester})$], 1029 [m, $\nu(\text{C-O})$], 831 [w, $\delta(\text{C-H cis-C=C})$], 743 [w, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 700 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 243.0992, gef. 243.0992; $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 221.1172, gef. 221.1172.

(2*E*)-4-Hydroxypent-2-ensäure-*tert*-butylester (17e)



THF (150 mL) und Red-Al (68.6 % m/m in Toluol, 16.50 g, 56.0 mmol) wurden vorgelegt und auf -75 °C abgekühlt. Unter Rühren wurde **22e** (Rohprodukt, ~ 95 %, 5.01 g, 28.0 mmol) in THF (100 mL) bei $IT \leq -67$ °C in 1 h zugetropft. Die entstandene braungelbe Lsg. wurde während 1 h 40 min bei $IT \leq -70$ °C nachgerührt. Dann wurde das RG mit 10 %iger Salzsäure (60 mL) gequenchet, mit Wasser (100 mL) versetzt und mit TBME (750 und 500 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (100 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (2×100 mL) neutral gewaschen, vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der braungelbe EDR wurde durch FC (ESTP:HPTF 15:85) gereinigt und ergab **17e** (3.85 g, 80 % d.T.) als hellgelbes Öl.

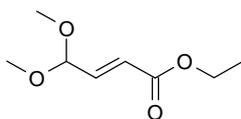
$R_f(\text{ESTP:HPTF } 30:70) = 0.20$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.34 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.6$ Hz, H_3C^5), 1.49 [s, 9 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.89 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=4.5$ Hz, OH), 4.42-4.49 (m, 1 H, C^4H), 5.92 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.6$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.84 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$, 4.9 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 22.9 (C^5), 28.3 [$\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 67.3 (C^4), 80.5 [$\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 121.3 ($=\text{C}^2$), 149.5 ($\text{C}^3=$), 165.6 [$\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

IR (Film): cm^{-1} 3429 [w br, $\nu(\text{O-H})$], 2978 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1714/1697 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1656 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1457 [m, $\delta(\text{C-H})$], 1369 [s, $\delta[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$], 1311 [s, $\nu(\text{C-O})$], 1155 [s, $\nu(\text{C-O Ester})$], 977 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 195.0992, gef. 195.0992.

(2E)-4,4-Dimethoxybut-2-ensäureethylester (18)

Phosphonoessigsäuretriethylester (11.44 g, 50 mmol) wurde in Cyclohexan (120 mL) gelöst. K_2CO_3 (10.37 g, 75 mmol) und 2,2-Dimethoxyacetaldehyd (60 %ige Lsg. in Wasser, 17.35 g, 100 mmol) wurden zugegeben und die entstandene Emulsion wurde während 1.5 h bei 60 °C gerührt. Das auf RT abgekühlte RG wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (50 mL) versetzt und mit TBME (100 und 2 × 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalz-Lsg. (3 × 50 mL) neutral gewaschen, vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 40 °C und 110 mbar eingedampft. Der farblose EDR wurde durch FC (ESTP:HXF 20:80, Fraktionen bei 40 °C und 120 mbar eingedampft) gereinigt und ergab **18** (8.48 g, 97 % d.T.) als farblose Flüssigkeit.

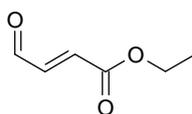
$R_f(\text{ESTP:HXF } 20:80) = 0.36$.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.30 (t, 3 H, $^3J_{H,H}=7.2$ Hz, $CO_2CH_2CH_3$), 3.34 [s, 6 H, $(H_3CO)_2C$], 4.22 (q, 2 H, $^3J_{H,H}=7.0$ Hz, $CO_2CH_2CH_3$), 4.95 (dd, 3 H, $^3J_{H,H}=4.0$ Hz, $^4J_{H,H}=1.5$ Hz, HC^4), 6.14 (dd, 1 H, $^3J_{H,H}=15.9$ Hz, $^4J_{H,H}=1.4$ Hz, $=C^2H$), 6.76 (dd, 1 H, $^3J_{H,H}=15.8$, 4.0 Hz, $HC^3=$).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 14.2 ($CO_2CH_2CH_3$), 52.8 [$(H_3CO)_2C^4$], 60.7 (CO_2CH_2Me), 100.6 (C^4), 124.8 ($=C^2$), 142.6 ($C^3=$), 165.9 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 2985 [w, $\nu_{as}(CH_3)$], 2833 [w, $\nu_s(C-H \text{ OMe})$], 1725 [s, $\nu(C=O)$], 1667 [w, $\nu(C=C)$], 1447 [w, $\delta_{as}(CH_3)$], 1303/1272/1175/1058 [m, $\nu(C-O)$], 980 [m, $\delta(C-H \text{ trans-C=C})$].

HR-MS: m/z $[M+Na]^+$ ber. 197.0790, gef. 197.0784.

(2E)-4-Oxobut-2-ensäureethylester (19)

Sorbinsäureethylester (95 g, 0.678 mol) wurden in 2.9 L ALABD gelöst. Nach der Zugabe von ges. Fettrot-Lsg. (0.05 % in EtOH, 50 mL) wurde die entstandene rote Lsg. unter Rühren auf -78 °C abgekühlt. Dann wurde 1.5 h bei 10 A und einer O_2 -Einspeisung von 500 L h^{-1} bis zum Farbumschlag nach gelb ozonolysiert. Das RG wurde durch Einblasen

von N₂ während 15 min entgast. Anschliessend wurde Me₂S (102 mL, 1.4 mmol) zugegeben und das RG während 3 h auf RT erwärmen gelassen. Nachdem 2.5 h bei RT nachgerührt worden war (Peroxidtest mit KI-Stärke-Papier negativ) wurde das RG bei 40 °C und 60 mbar eingengt. Das resultierende orange Öl wurde mit Wasser (500 mL) versetzt und mit TBME (1.5 L) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 × 250 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurde mit TBME (500 mL) nachgewaschen, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der orange, viskose EDR wurde durch Destillation (78 °C bei 25 mbar, 39.96 g) und FC (ESTP:HXF 10:90 bis 12.5:87.5) gereinigt und ergab **19** (22.6 g, 26 % d.T.) als gelbe Flüssigkeit.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (t, 3 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 4.31 (q, 2 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 6.73 (d, 1 H, ³J_{H,H}=15.9 Hz, HC²=), 6.98 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=16.0, 7.5 Hz, =C³H), 9.77 (d, 1 H, ³J_{H,H}=7.5 Hz, CHO).

¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 14.0 (CO₂CH₂CH₃), 61.7 (CO₂CH₂Me), 139.4 (=C²), 140.2 (C³=), 164.8 (CO₂Et), 192.4 (CHO).

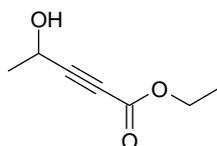
IR (Film): cm⁻¹ 2986 [w, ν_{as}(CH₃)], 2742 [w, ν(C-H Aldehyd)], 1727 [s, ν(C=O Ester)], 1699 [s, ν(C=O Aldehyd)], 1641 [w, ν(C=C)], 1448/1369 [w, δ(CH)], 1249/1182/1002 [m, ν(C-O)], 981 [m, δ(C-H *trans*-C=C)].

GC-PCI-MS: *m/z* 100 (14) [M-C₂H₅]⁺, 128 (100) [M+H]⁺.

GC-NCI-MS: *m/z* 128 (100) [M]⁻.

18 (7.73 g, 44.4 mmol) wurden vorgelegt und in Aceton (60 mL) gelöst. Dann wurde unter Rühren *p*-TsOH·H₂O (0.65 g, 3.42 mmol) Aceton:Wasser 50:50 (120 mL) zugegeben und die resultierende schwach gelbe Lsg. während 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das auf RT abgekühlte RG wurde mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. versetzt und mit TBME (150 und 2 × 50 mL) gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalz-Lsg. (50 mL) neutral gewaschen, vereinigt, mit Na₂SO₄ getrocknet und bei 40 °C und 130 mbar eingengt. **19** (5.65 g, 100 % d.T.) wurde als gelbe Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR und GC entsprechen der durch Ozonolyse hergestellten Verbindung.

4-Hydroxypent-2-insäureethylester (22a)

Diisopropylamin (1.06 g, 10.5 mmol) wurde in THF (10 mL) gelöst und auf ca. $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. $n\text{BuLi}$ (2.12 mmol g^{-1} in Hexan, 4.53 g, 10.0 mmol) wurde unter Rühren zugetropft und die entstandene hellgelbe Lsg. auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen gelassen. Zur auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlten Lsg. wurde Propiolsäureethylester (991 mg, 10.0 mmol) in 10 min zugetropft ($\text{IT} \leq -70\text{ }^{\circ}\text{C}$) und die resultierende gelbe Lsg. 45 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nun wurde Acetaldehyd (0.6 mL, 11 mmol) in THF (3 mL) bei $\text{IT} \leq -65\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft, das RG 16 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nachgerührt und anschliessend mit AcOH (0.6 mL, 11 mmol) in THF (4 mL) gequencht. Das auf RT erwärmen gelassene RG wurde mit Wasser (25 mL) und 2 M Salzsäure (25mL) versetzt und mit TBME (50 und $2 \times 25\text{ mL}$) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (25 mL) und mit ges. Kochsalz-Lsg. ($2 \times 20\text{ mL}$) neutral gewaschen, vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet und bei $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch FC (ESTP:HXF 15:85 bis 50:50) gereinigt und ergab **22a** (1.05, 74 % d.T.) und *N,N*-Diisopropyl-4-hydroxy-pent-2-inamid **23a** (60 mg, 3 % d.T.) als gelbe Öle.

$R_f(\mathbf{22a}, \text{ESTP:HXF } 15:85) = 0.26.$

$R_f(\mathbf{23a}, \text{ESTP:HXF } 15:85) = 0.07.$

22a $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1\text{ Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.53 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.7\text{ Hz}$, H_3C^5), 2.36 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=4.6\text{ Hz}$, OH), 4.24 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1\text{ Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.61-4.67 (m, 1 H, HC^4).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.4 (C^5), 58.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 62.2 (C^4), 75.9 ($\equiv\text{C}^2$), 88.4 ($\text{C}^3\equiv$), 153.2 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3408 [m, $\nu(\text{O-H})$], 2987 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2245 [m, $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$], 1713 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1449 [w, $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1249 [s, $\nu(\text{C-O Ester})$], 1061 [s, $\nu(\text{C-O})$].

GC-EI-MS: m/z 43 (100) [MeC=O^+], 53 (93), 71 (68), 81 (32), 97 (91) [M-OEt^+], 127 (26) [M-Me^+].

23a $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.25 [d, 6 H, $J=6.8$ Hz, $^i\text{PrNCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.37 [d, 6 H, $J=6.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}^i\text{Pr}$], 1.51 (d, 3 H, $J=6.6$ Hz, H_3C^5), 2.50 (d, 1 H, $J=4.9$ Hz, OH), 3.58-3.67 (m, 1 H, $^i\text{PrNCHMe}_2$), 4.45-4.54 (m, 1 H, $\text{Me}_2\text{CHN}^i\text{Pr}$), 4.63-4.71 (m, 1 H, H_3C^4).

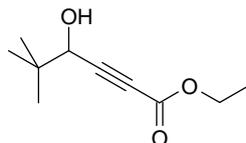
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125.6 MHz, CDCl_3): δ 20.0 [$^i\text{PrNCH}(\text{CH}_3)_2$], 20.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}^i\text{Pr}$], 23.5 (C^5), 45.7 ($\text{Me}_2\text{CHNCHMe}_2$), 58.0 (C^4), 77.7 ($\equiv\text{C}^2$), 91.5 ($\text{C}^3\equiv$), 153.2 (CON^iPr_2).

IR (Film): cm^{-1} 3668 [m, $\nu(\text{O-H})$], 2977 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2876 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 2232 [m, $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$], 1610 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1067 [m, $\nu(\text{C-OH})$].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 220.1308, gef. 220.1307; [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ber. 198.1489, gef. 198.1489.

TMP (74.16 g, 0.525 mol) wurde in THF (600 mL) gelöst und auf -45 °C vorgekühlt. Zur entstandenen gelblichen Lsg. wurde unter Rühren $^n\text{BuLi}$ (2.19 mmol g^{-1} in Hexan, 228.31 g, 0.500 mol) rasch zugegeben und die resultierende gelbe Lsg. auf -10 °C erwärmen gelassen. Zum auf -70 °C abgekühlten, trüben, gelben RG wurde Propiolsäureethylester (49.05 g, 0.500 mol) in 25 min bei $\text{IT} \leq -66$ °C zugetropft und die entstandene braune Lsg. 70 min bei -72 °C nachgerührt. Dann wurde Acetaldehyd (23.35 g, 0.530 mol) in kaltem THF (0 °C, 30 mL) unter Rühren in 30 min bei $\text{IT} \leq -67$ °C zugetropft. Nach 1 h bei -72 °C wurde das RG mit 2 M Salzsäure (200 mL) gequenchet. Das RG wurde zusätzlich mit 2 M Salzsäure (500 mL) versetzt und mit TBME (650 und 400 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (200 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (3×125 mL) neutral gewaschen, vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde mit TBME:HPTF (0.5 L) und TBME (0.3 L) über SiO_2 (SICAM 05, 150 g) filtriert und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. **22a** (67.44 g, HPLC: 93 F%, 90 % d.T.) wurde als braunes Öl erhalten und ohne Reinigung weiter verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ und GC entsprechen dem Produkt aus dem Ansatz mit LDA.

4-Hydroxy-5,5-dimethylhex-2-ensäureethylester (22b)

Diisopropylamin (1.06 g, 10.5 mmol) wurde in THF (10 mL) gelöst und auf ca. $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. $n\text{BuLi}$ (2.16 mmol g^{-1} in Hexan, 4.63 g, 10.0 mmol) wurde unter Rühren zugetropft und die entstandene hellgelbe Lsg. auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen gelassen. Zur auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlten Lsg. wurde Propiolsäureethylester (970 mg, 9.9 mmol) in 10 min zugetropft ($\text{IT} \leq -70\text{ }^{\circ}\text{C}$) und die resultierende gelbe Lsg. 45 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nun wurde Pivalaldehyd (870 mg, 9.9 mmol) zugetropft ($\text{IT} \leq -65\text{ }^{\circ}\text{C}$), das gelborange RG 2.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nachgerührt und anschliessend mit 2 M Salzsäure (12 mL) gequenchet. Die entstandene braune Emulsion wurde mit Wasser (25 mL) versetzt und mit TBME (75 und $2 \times 35\text{ mL}$) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser (25 mL) und mit ges. Kochsalz-Lsg. ($2 \times 25\text{ mL}$) neutral gewaschen, vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet und bei $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch FC (TBME:HXF 1:9 bis 1:2) gereinigt und ergab **22b** (1.51 g, 83 % d.T.) und *N,N*-Diisopropyl-4-hydroxy-5,5-dimethylhex-2-inamid **23b** (47 mg, 2 % d.T.) als gelbe Öle.

$R_f(\mathbf{22b}, \text{TBME:HXF } 1:2) = 0.33$.

$R_f(\mathbf{23b}, \text{TBME:HXF } 1:2) = 0.09$.

22b $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.04 [s, 9 H, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$], 1.32 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1\text{ Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.30 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.1\text{ Hz}$, OH), 4.13 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.1\text{ Hz}$, C^4H), 4.24 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1\text{ Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.4 [$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$], 36.2 (Me_3C^5), 62.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 71.0 (C^4), 77.5 ($\equiv\text{C}^2$), 86.8 ($\text{C}^3\equiv$), 153.2 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3414 [m, $\nu(\text{O-H})$], 2966 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2872 [m, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 2233 [m, $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$], 1714 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1393 {m, $\delta[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$ }, 1253/1236/1045/1013 [s/s/m/m, $\nu(\text{C-O})$].

GC-EI-MS: m/z 42 (33), 57 (65) [^tBu] $^+$, 82 (32), 100 (70) [$\text{M-CO}_2\text{Et}$] $^+$, 128 (100) [$\text{M-}^t\text{Bu}$] $^+$, 139 (24) [M-OEt] $^+$, 169 (1) [M-Me] $^+$, 185 (1) [M+H] $^+$.

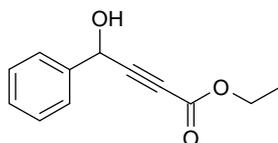
23b $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.02 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.24 [d, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8\text{ Hz}$, $^i\text{PrNCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.38 [d, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8\text{ Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}^i\text{Pr}$], 3.11 (s br, 1 H, OH), 3.58-3.61 (m, 1 H, $^i\text{PrNCHMe}_2$), 4.17 (s, 1 H, H_3C^4), 4.52-4.59 (m, 1 H, $\text{Me}_2\text{CHN}^i\text{Pr}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 20.1 [$^i\text{PrNCH}(\text{CH}_3)_2$], 20.9 [$(\text{CH}_3)_2\text{CHN}^i\text{Pr}$], 25.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 36.1 (C^5), 45.7 ($^i\text{PrNCHMe}_2$), 50.6 ($\text{Me}_2\text{CHN}^i\text{Pr}$), 71.0 (C^4), 79.5 ($\equiv\text{C}^2$), 90.0 ($\text{C}^3\equiv$), 153.4 (CON^iPr_2).

IR (Film): cm^{-1} 3371 [m, $\nu(\text{O-H})$], 2970 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2872 [m, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 2232 [w, $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$], 1610 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1373 {m, $\delta[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$ }, 1076 [m, $\nu(\text{C-OH})$].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 262.1778, gef. 226.1777; [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ber. 240.1958, gef. 240.1958.

4-Hydroxy-4-phenylbut-2-ensäureethylester (22c)



Diisopropylamin (1.06 g, 10.5 mmol) wurde in THF (10 mL) gelöst und auf ca. $-35\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. $^n\text{BuLi}$ (2.16 mmol g^{-1} in Hexan, 4.63 g, 10.0 mmol) wurde unter Rühren zuge tropft und die entstandene hellgelbe Lsg. auf $5\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen gelassen. Zur auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlten Lsg. wurde Propiolsäureethylester (978 mg, 10.0 mmol) in 10 min zuge tropft ($\text{IT} \leq -70\text{ }^\circ\text{C}$) und die resultierende gelbe Lsg. 45 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nun wurde Benzaldehyd (1.06 g, 10.0 mmol) zuge tropft ($\text{IT} \leq -65\text{ }^\circ\text{C}$), das RG 1.7 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nachgerührt und anschliessend mit 2 M Salzsäure (10 mL) gequenchet. Die entstandene braune Emulsion wurde mit Wasser (25 mL) versetzt und mit TBME (60 und $2 \times 30\text{ mL}$) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) und mit ges. Kochsalz-Lsg. (20 mL) neutral gewaschen, vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet und bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch FC (TBME:TO 5:95) gereinigt und ergab **22c** (1.53 g, 77 % d.T.) als gelbes Öl.

$R_f(\text{TBME:TO } 20:80) = 0.29$.

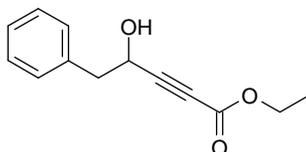
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1\text{ Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.86 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=5.9\text{ Hz}$, OH), 4.25 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1\text{ Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.56 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=5.5\text{ Hz}$, C^4H), 7.33-7.41 (m, 3 H, *m-/p-H* Ph), 7.50-7.52 (m, 2 H, *o-H* Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 62.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 64.3 (C^4), 77.9 ($\equiv\text{C}^2$), 86.1 ($\text{C}^3\equiv$), 126.5/128.6/128.7 (Ph), 138.3 (CCHOH Ph), 153.1 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3402 [m, $\nu(\text{O-H})$], 3065/3034 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2985 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H aliph.})$], 2237 [m, $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$], 1713 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1602/1494/1455 [w, $\nu(\text{Ph})$], 1252 [s, $\nu(\text{C-O Ester})$], 1018 [m, $\nu(\text{C-OH})$], 752 [m, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 699 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

GC-EI-MS: m/z 51 (27), 77 (56) $[\text{Ph}]^+$, 105 (100) $[\text{PhC=O}]^+$, 129 (38) $[\text{M-CO}_2\text{Et}]^+$, 157 (29) $[\text{M-OEt}]^+$, 175 (54) $[\text{M-Et}]^+$, 204 (32) M^+ .

4-Hydroxy-5-phenylpent-2-ensäureethylester (**22d**)



Diisopropylamin (1.08 g, 10.7 mmol) wurde in THF (10 mL) gelöst und auf ca. $-10\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. $n\text{BuLi}$ (2.12 mmol g^{-1} in Hexan, 4.81 g, 10.2 mmol) wurde unter Rühren zugetropft und die entstandene hellgelbe Lsg. auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen gelassen. Zur auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlten Lsg. wurde Propiolsäureethylester (998 mg, 10.2 mmol) in 10 min zugetropft ($\text{IT} \leq -70\text{ }^\circ\text{C}$) und die resultierende gelbe Lsg. 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nun wurde Phenylacetaldehyd (2.46 g, 20.4 mmol) in THF (3 mL) bei $\text{IT} \leq -65\text{ }^\circ\text{C}$ zugetropft, das RG 1.5 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nachgerührt und anschliessend mit AcOH (1.2 mL, 21.0 mmol) in THF (5 mL) gequenchet. Das auf RT erwärmen gelassene RG wurde mit Wasser (25 mL) versetzt und mit TBME (70 und 2×40 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser (3×20 mL) und mit ges. Kochsalz-Lsg. (2×20 mL) neutral gewaschen, vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet und bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ unter vermindertem Druck eingedampft. Der überschüssige Phenylacetaldehyd konnte durch FC (TBME:HXF 25:75) nur unvollständig abgetrennt werden und ergab reines **22d** (1.03, 46 % d.T.) als gelbes Öl.

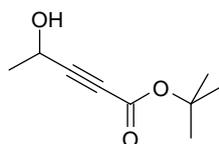
$R_f(\text{TBME:TO } 10:90) = 0.25$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.39 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.1$ Hz, OH), 3.02-3.12 (m, 2 H, PhCH_2), 4.24 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.68 (m, 1 H, C^4H), 7.27-7.35 (m, 4 H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 43.1 (PhC), 62.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 62.8 (C^4), 77.2 ($\equiv\text{C}^2$), 86.9 ($\text{C}^3\equiv$), 127.0 ($p\text{-C Ph}$), 128.4/129.5 ($o\text{-}/m\text{-C Ph}$), 135.3 ($\text{CCH}_2\text{COH Ph}$) 153.0 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3402 [m, $\nu(\text{O-H})$], 3064 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2984 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H aliph.})$], 2238 [m, $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$], 1711 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1604/1496/1455 [m, $\nu(\text{C-H Ph})$], 1246 [s, $\nu(\text{C-O Ester})$], 1045 [m, $\nu(\text{C-OH})$], 748 [m, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 700 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

GC-EI-MS: m/z 65 (16), 91 (100) $[\text{PhCH}_2]^+$, 116 (32), 144 (14) $[\text{M-CO}_2\text{Et}]^+$ 155 (8), 172 (19) $[\text{M-OEt}]^+$, 189 (7) $[\text{M-Et}]^+$, 218 (15) $[\text{M}]^+$.

4-Hydroxypent-2-ensäure-*tert*-butylester (22e)

TMP (5.61 g, 39.7 mmol) wurde in THF (35 mL) gelöst und die gelbliche Lsg. auf ca. -70 °C abgekühlt. Unter Rühren wurde rasch n BuLi (2.18 mmol g^{-1} in Hexan, 17.4 g, 37.9 mmol) zugegeben und die entstandene gelbe Lsg. auf 0 °C erwärmen gelassen. Nachdem das RG auf -70 °C abgekühlt worden war, wurde Propiolsäure-*tert*-butylester (4.60 g, 36.1 mmol) bei $IT \leq -65$ °C innert 10 min zugetropft und die resultierende gelbe Susp. 100 min bei -75 °C gerührt. Dann wurde Acetaldehyd (2.39 g, 3.97 mmol) in kaltem THF (0 °C, 5 mL) bei $IT \leq -65$ °C in 10 min zugetropft und die entstandene braune Lsg. 1 h bei -70 °C nachgerührt. Das RG wurde mit 2 M Salzsäure (250 mL) gequench und mit TBME (600 und 300 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (50 mL) und mit ges. Kochsalz-Lsg. (2×50 mL) neutral gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. **22e** (5.77 g, 94 % d.T.) wurde als braunes Öl erhalten und ohne Reinigung weiter verwendet.

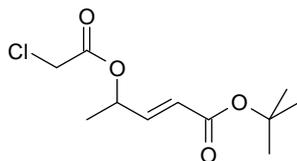
Zur Analyse wurde eine Probe des Rohproduktes durch FC (IPK:HPTF 7.5:92.5) gereinigt. R_f (IPK:HPTF 7.5:92.5) = 0.17.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.50-1.51 (m, 12 H, $C(CH_3)_3$), 1.53 (d, 3 H, $^3J_{H,H}=6.7$ Hz, H_3C^5), 2.03 (d, 1 H, $^3J_{H,H}=5.7$ Hz, OH), 4.62 (dq, 1 H, $^3J_{H,H}=6.7, 5.7$ Hz, C^4H).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 22.9 (C^5), 27.5 [$C(CH_3)_3$], 57.6 (C^4), 76.6 ($\equiv C^2$), 83.4 [$C(CH_3)_3$], 85.7 ($C^3\equiv$), 165.5 (CO_2^tBu).

IR (Film): cm^{-1} 3400 [m, br, $\nu(O-H)$], 2984 [m, $\nu_{as}(CH_3)$], 2232 [m, $\nu(C\equiv C)$], 1709 shl [s, $\nu(C=O)$], 1396 {m, $\delta[(CH_3)_3]$ }, 1277/1259 [s, $\nu(C-O$ Ester)] 1159 [s, $\nu(C-O)$].

GC-EI-MS: m/z 96.8 (100) [$M-EtOH$] $^+$, 57.1 (50) [$M-tBu$] $^+$.

(2E)-4-(Chloracetoxy)pent-2-ensäure-*tert*-butylester (25a)

DMAP (73.3 mg, 0.60 mmol) wurden in Toluol (18 mL) gelöst, dann wurden Pyridin (0.73 mL, 9 mmol) und **17e** (517 mg, 3.0 mmol) zugegeben und das RG auf 0 °C abgekühlt. Zur resultierenden gelben Lsg. wurde Chloracetylchlorid (0.48 mL, 6.0 mmol) in THF (2 mL) in 15 min zugegeben ($IT \leq 4$ °C) und 45 min nachgerührt. Die entstandene gelbe Suspension wurde auf Wasser (50 mL) ausgegossen und mit TBME (150 und 75 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure (25 mL) extrahiert und anschliessend mit Wasser (15 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (2×15 mL) neutral gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Na₂SO₄ getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene gelbe Öl wurde durch FC (TBME:HPTF 20:80) gereinigt und ergab **25a** (680 mg, 91 % d.T.) als gelbliches Öl.

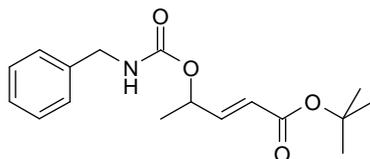
R_f (TBME:HPTF 25:75) = 0.38.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.41 (d, 3 H, ³ $J_{H,H}$ =6.8 Hz, H₃C⁵), 1.49 [s, 9 H, CO₂C(CH₃)₃], 4.09 (s, 2 H, ClCH₂), 5.52-5.58 (m, 1 H, C⁴H), 5.92 (dd, 1 H, ³ $J_{H,H}$ =15.8 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ =1.5 Hz, =C²H), 6.75 (dd, 1 H, ³ $J_{H,H}$ =15.6, 5.3 Hz, HC³=).

¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ ppm 19.6 (C⁵), 28.1 [CO₂C(CH₃)₃], 40.9 (ClCH₂), 71.1 (C⁴), 81.0 [CO₂C(CH₃)₃], 123.7 (=C²), 143.7 (C³=), 165.1 [CO₂C(CH₃)₃], 166.4 [ClCH₂CO₂].

IR (Film): cm⁻¹ 2981 [m, ν_{as} (CH₃)], 1761 [m, ν (C=O Chloracetat)], 1715 [s, ν (C=O Ester)], 1662 [m, ν (C=C)], 1369 [m, δ (CH₃)₃], 1305 [s, ν (C-O)], 1155 [s, ν (C-O Ester)], 973 [m, δ (C-H trans-C=C)].

HR-MS: m/z [M+NH₄]⁺ ber. 266.1154, gef. 266.1154; [M+Na]⁺ ber. 271.0708, gef. 271.0707; [M+K]⁺ ber. 287.0447, gef. 287.0447.

(2E)-4-(N-Benzylaminocarbonyloxy)pent-2-ensäure-tert-butylester (25b)

17e (1.03 g, 6.0 mmol) und Benzylisocyanat (1.04 g, 7.8 mmol) wurden in Toluol (5 mL) gelöst und unter Rühren während 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das RG wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck eingeeengt. Der EDR wurde durch FC (ESTP:HPTF 15:85) gereinigt und ergab **25b** (1.65 g, 90 %) als gelbes Öl.

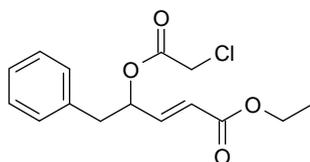
$R_f(\text{ESTP:HPTF } 25:75) = 0.29$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.28 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, H_3C^5), 1.43 [s, 9 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 4.19 (d, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.0$ Hz, BnCH_2), 5.26-5.31 (m, 1 H, C^4H), 5.85 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.77 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$, 4.5 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.21-7.33 (m, 5 H, Ph), 7.82 (t, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.0$ Hz, NH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 19.6 (C^5), 27.7 [$\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 43.7 (PhC), 68.4 (C^4), 80.0 [$\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 121.1 ($=\text{C}^2$), 126.7 (*p*-C Ph), 126.9 (*m*-C Ph), 128.2 (*o*-C Ph), 139.6 (CCH₂N Ph), 147.2 ($\text{C}^3=$), 155.5 [NCO_2], 164.7 [$\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

IR (Film): cm^{-1} 3345 [m, br, $\nu(\text{N-H})$], 3032 [w, $\nu(\text{C-H Benzyl})$], 2980 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1713 [s, $\nu(\text{C=O Ester und Carbamat})$], 1661 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1531 [m, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 1606/1499/1456 [w/m/m, $\nu(\text{Ph})$], 1368 {m, $\delta[(\text{CH}_3)_3]$ }, 1256/1152 [s, $\nu(\text{C-O})$], 974 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 741 [m, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 700 [m, γ (Ph monosub.)].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ ber. 328.1519, gef. 328.1519; [$\text{M}+\text{K}$]⁺ ber. 344.1259, gef. 344.1259.

(2E)-4-(Chloracetoxyl)-5-phenylpent-2-ensäureethylester (26a)

17d (roh, HPLC: 69 F%; 15.96 g, 50 mmol), Pyridin (8.1 mL, 0.10 mol) und DMAP (1.22 g, 10.0 mmol) wurden in THF (250 mL) gelöst und unter Rühren auf 0 °C abgekühlt. Zur entstandenen gelben Lsg. wurde Chloracetylchlorid (8.0 mL, 0.10 mol) in THF (50 mL) unter Rühren in 10 min zugetropft ($\text{IT} \leq 3$ °C) und die entstandene gelbe Susp. wurde 40 min bei 0 °C nachgerührt. Dann wurde das RG auf Wasser (250 mL) ausgegossen und mit TBME (1 L) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden

mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (150 mL), 1 M Salzsäure (2 × 150 mL), Wasser (3 × 150 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (2 × 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der gelbe EDR wurde durch FC (TBME:HXF 10:90) gereinigt und ergab **26a** (13.57 g, 91 % d.T.; Ausbeute über zwei Stufen: 63 % d.T. bzg. auf **19**) als gelbliches Öl.

R_f (TBME:HXF 20:80) = 0.24.

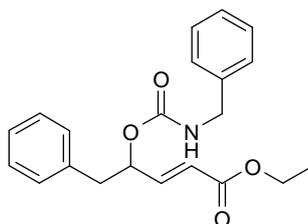
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (t, 3 H, ³J_{H,H}=7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 2.96-3.07 (m, 2 H, PhCH₂), 3.99-4.07 (m, 2 H, ClCH₂CO₂), 4.20 (q, 2 H, ³J_{H,H}=7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.65-5.70 (m, 1 H, C⁴H), 5.95 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.5 Hz, =C²H), 6.87 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.7, 5.5 Hz, HC³=), 7.20-7.32 (m, 5 H, Ph).

¹³C{¹H}-NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (CO₂CH₂CH₃), 40.2 (PhC), 40.7 (ClCH₂CO₂), 60.7 (CO₂CH₂Me), 74.9 (C⁴), 122.7 (=C²), 127.1 (*p*-C Ph), 128.6 (*m*-C Ph), 129.4 (*o*-C Ph), 135.4 (CCH₂COH Ph), 143.2 (C³=), 165.7/166.2 (CO₂).

IR (Film): cm⁻¹ 3064/3031 [w, ν(C–H Ph)], 2983 [s, ν_{as}(C–H aliph.)], 1762/1720 [m/s, ν(C=O)], 1663 [m, ν(C=C)], 1604/1496/1455 [w, ν(Ph)], 1280/1178 [m, ν(C–O Ester)], 1041 [w, ν(C–O)], 982 [w, δ(C–H *trans*-C=C)], 749 [m, γ(C–H Ph monosub.)], 701 [m, γ(Ph monosub.)].

HR-MS: m/z [M+Na]⁺ ber. 319.0708, gef. 317.0707.

(*2E*)-4-(*N*-Benzylaminocarbonyloxy)-5-phenylpent-2-ensäureethylester (**26b**)



17d (roh, HPLC: 69 F%, 2.23 g, 7.00 mmol) und Benzylisocyanat (1.29 mL, 10.5 mmol) wurden in Toluol (5 mL) gelöst. Das RG wurde unter Rühren während 4 h unter Rückfluss erhitzt. Die resultierende dunkelbraune Lsg. wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck eingengt. Der EDR wurde durch FC (TBME:HPTF 25:75) gereinigt und ergab **26b** (2.13 g, 86 % d.T.) als viskoses, gelbes Öl.

R_f (TBME:HXF 30:70) = 0.18.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.95 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=6.4$ Hz, PhCHHC), 3.00 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, PhCHHC), 4.18 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.31 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=14.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=5.8$ Hz, PhCHHN), 4.37 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=15.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=6.1$ Hz, PhCHHN), 4.84 (s br, 0.14 H, NH Rotamer), 5.04-5.05 (m, 0.86 H, NH), 5.58-5.61 (m, 1 H, C^4H), 5.80 (d br, 0.15 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.2$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$ Rotamer), 5.94 (d, 0.84 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.9$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.90 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$, 4.9 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.14 (s br, 0.29 H, Ph Rotamer), 7.19-7.34 (m, 10 H, Ph).

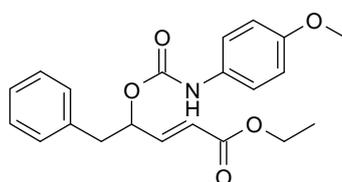
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150.9 MHz, CDCl_3): δ 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 40.6 (Ph CH_2C), 45.0 (Ph CH_2N), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 73.5 (C^4), 121.5 ($=\text{C}^2$), 126.8/127.4/127.5/128.5/128.7/129.5 (o-/m-/p-C Ph), 136.1 (CCH $_2\text{N}$ Ph), 138.1 (CCH $_2\text{C}$ Ph), 145.2 ($\text{C}^3=$), 155.4 (NCO), 166.0 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3349 [w, $\nu(\text{N-H})$], 3064/3030 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2982 [w, $\nu(\text{C-H aliph.})$], 1718 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1662 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1604/1497/1455 [w/m/m, $\nu(\text{Ph})$], 1525 [m, $\nu(\text{N-C=O})$], 1249/1179/1044 [m, $\nu(\text{C-O})$], 981 [w, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 749 [w, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 700 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 376.1519, gef. 376.1518; [$\text{M}+\text{K}$] $^+$ ber. 392.1259, gef. 392.1258.

(2E)-4-[N-(4-Methoxyphenyl)aminocarbonyloxy]-5-phenylpent-2-ensäureethylester

(26c)



17d (roh, HPLC: 69 %, 2.23 g, 7.00 mmol) und 4-Methoxyphenylisocyanat (1.18 mL, 9.1 mmol) wurden in Toluol (5 mL) gelöst. Das RG wurde unter Rühren während 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach der Zugabe von 4-Methoxyphenylisocyanat (0.18 mL, 1.4 mmol) wurde weitere 4 h unter Rückfluss erhitzt. Die resultierende dunkelbraune Lsg. wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch FC (TBME:HPTF 25:75 bis 40:60) gereinigt und ergab **26c** (2.37 g, 92 % d.T.) als viskoses, gelbes Öl.

$R_f(\text{TBME:HXF } 30:70) = 0.14$.

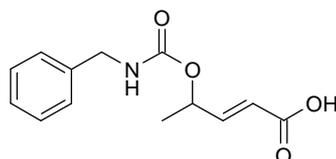
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.97 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=6.6$ Hz, PhCHH), 3.05 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, PhCHH), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 4.18 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.60-5.65 (m, 1 H, C⁴H), 5.96 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$ Hz, =C²H), 6.59 (s br, 1 H, NH), 6.82-6.86 (m, 2 H, *m*-H PhOMe), 6.91 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$, 5.0 Hz, HC³=), 7.11-7.33 (m, 7 H, Ph/*o*-H PhOMe).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 40.5 (PhCH₂), 55.5 (OCH₃), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 73.7 (C⁴), 114.3 (*m*-C PhOMe), 120.7 (*o*-C PhOMe), 121.9 (=C²), 126.9 (*p*-C Ph), 128.5/129.5 (*o*-/*m*-C Ph), 130.5 (CNH PhOMe), 135.9 (CCH₂ Ph), 144.8 (C³=), 152.7 (NCO), 156.2 (*p*-C PhOMe), 166.0 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3330 [w, $\nu(\text{N-H})$], 3064/3030 [w, $\nu(\text{C-H Bn})$], 2982 [w, $\nu(\text{C-H aliph.})$], 2836 [w, $\nu_s(\text{C-H OMe})$], 1717 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1662 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1602/1515/1455 [w/s/w, $\nu(\text{Ph})$], 1538 [s, $\nu(\text{N-C=O})$], 1221/1179/1034 [s/m/m, $\nu(\text{C-O})$], 979 [w, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 830 [m, $\nu(\text{C-H Ph } p\text{-subst.})$], 740 [w, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 701 [w, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 392.1469, gef. 392.1467; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ber. 387.1915, gef. 387.1914; $[2\text{M}+\text{Ca}]^{2+}$ ber. 389.1384, gef. 389.1384; $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 370.1649, gef. 370.1649.

(2*E*)-4-(*N*-Benzylaminocarbonyloxy)pent-2-ensäure (27)



17e (1.03 g, 6.00 mmol) und Benzylisocyanat (1.60 g, 12.0 mmol) wurden in Toluol (10 mL) gelöst und mit $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1.13 mL, 9.0 mmol) versetzt. Die entstandene hellgelbe Lsg. wurde 20 h bei RT gerührt und dann mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (10 mL) gequenchet. Die resultierende Emulsion wurde während 1.5 h stark gerührt, anschliessend mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (40 mL) versetzt und mit TBME (100 und 75 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalz-Lsg. (2×15 mL) gewaschen und verworfen (Produktgemisch). Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 10 %iger Salzsäure (25 mL) sauer gestellt und mit TBME (300 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch Umkristallisation (IPA:HPTF 1.5:2, 80°C) gereinigt und ergab **27** (305 mg, 21 % d.T.) als weissen Feststoff.

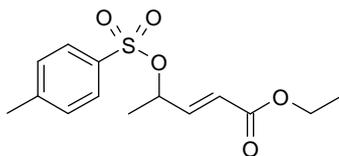
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.30 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.6$ Hz, H_3C^5), 4.20 (d, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.2$ Hz, BnCH_2), 5.28-5.31 (m, 1 H, C^4H), 5.87 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.4$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.80 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$, 4.4 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.20-7.32 (m, 5 H, Ph), 7.82 (t, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.1$ Hz, NH), 12.35 (s br, 1 H, CO_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 19.7 (C^5), 43.6 (PhC), 68.3 (C^4), 120.2 ($=\text{C}^2$), 126.4 (*p*-C Ph), 126.9 (*m*-C Ph), 127.9 (*o*-C Ph), 139.2 ($\text{CCH}_2\text{N Ph}$), 147.2 ($\text{C}^3=$), 155.1 (NCO_2), 166.3 (CO_2H).

IR (Film): cm^{-1} 3319 [m, $\nu(\text{N-H})$], 1693 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1659 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1530 [m, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 969 [w, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 748 [w, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 697 [w, γ (Ph monosub.)].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 272.0893, gef. 272.0893; $[\text{M}-\text{H}+2\text{Na}]^+$ ber. 294.0713, gef. 294.0712.

(2E)-4-Tosyloxypent-2-ensäureethylester (28)



TsCl (4.77 g, 25 mmol) und DMAP (244 mg, 2.0 mmol) wurden in Pyridin (8 mL) gelöst und unter Rühren auf 2 °C abgekühlt. Zur entstandenen gelben Lsg. wurde **17a** (2.88 g, 20 mmol) in 5 min zugegeben. Die resultierende violette Susp. wurde während 22 h bei 2 °C und während 1 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit 2 M Salzsäure (50 mL) und TBME (250 und 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure (2 × 40 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der rötliche EDR wurde durch FC (ESTP:HPTF 15:85 bis 20:80) gereinigt und ergab **28** (2.63 g, 44 % d.T.) als hellgelbes Öl und (2E)-4-Chlorpent-2-ensäureethylester **29** (0.72 g, 22 % d.T.) als blassorange Flüssigkeit.

$R_f(\mathbf{28}, \text{TBME:HPTF } 30:70) = 0.19$.

$R_f(\mathbf{29}, \text{TBME:HPTF } 30:70) = 0.45$.

28 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.27 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.41 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.6$ Hz, H_3C^5), 2.44 (s, 3 H, H_3CPh), 4.17 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.11-5.19 (m, 1 H, C^4H), 5.89 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.70 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$, 5.5 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.32-7.35 (m, 2 H, *m-H* Ph), 7.77-7.80 (m, 2 H, *o-H* Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.8 (C^5), 21.6 (H_3CPh), 60.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 76.7 (C^4), 122.4 ($=\text{C}^2$), 127.8 (*o-C* Ph), 129.8 (*m-C* Ph), 133.8 (*CS* Ph), 143.9 ($\text{C}^3=$), 144.9 (*p-C* Ph), 165.5 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 2985 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2937 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 2874 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1721 [s, $\nu(\text{C}=\text{O})$], 1665 [m, $\nu(\text{C}=\text{C})$], 1598 [m, $\nu(\text{Ph})$], 1368 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$], 1190/1178 [s, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2) + \nu(\text{C}-\text{O}$ Ester)], 1096 [m, $\nu(\text{Ph}-\text{S})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 321.0767, gef. 321.0767; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ber. 316.1213, gef. 316.1213.

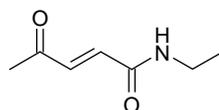
29 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.30 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.65 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, H_3C^5), 4.22 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.56-4.66 (m, 1 H, C^4H), 6.01 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.1$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.94 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.4$, 7.0 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 24.2 (C^5), 54.7 (C^4), 60.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 121.7 ($=\text{C}^2$), 147.0 ($\text{C}^3=$), 165.9 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 2983 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2933 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 2873 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1722 [s, $\nu(\text{C}=\text{O})$], 1660 [m, $\nu(\text{C}=\text{C})$], 1272/1181 [s, $\nu(\text{C}-\text{O})$], 976 [s, $\delta(\text{C}-\text{H}$ trans- $\text{C}=\text{C})$].

GC-EI-MS: m/z 53 (100), 71 (21), 81 (39), 89 (88), $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$, 99 (85) $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}]^+$, 117 (68) $[\text{M}-\text{OEt}]^+$, 127 (26) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 134 (44) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$, 162 (1) $[\text{M}]^+$.

(2E)-N-Ethyl-4-oxo-pent-2-enamid (46)



(2E)-4-Oxopent-2-ensäure (9.41 g, 80 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (250 mL) suspendiert und auf 5 °C abgekühlt. Nun wurde EtNH_2 (2 M in THF, 40 mL) zugegeben und die entstandene gelbe Lsg. auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde DMAP (1.47 g, 12 mmol) zugegeben. Als dieses gelöst war, wurde EDCI (15.34 g, 80 mmol) zugegeben. Die resultierende gelbbraune Susp. wurde 17 h bei 0 °C gerührt. Das RG wurde auf 2 M Salzsäure (100 mL) ausgegossen und mit MED (2 × 1 L) extrahiert. Die organischen

Phasen wurden mit 2 M Salzsäure (50 mL), ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (50 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (100 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. **46** (5.74 g, 51 % d.T.) wurde als braunroter Feststoff erhalten.

$T_M = 69\text{--}70$ °C.

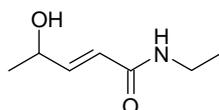
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_3): δ ppm 1.05 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 2.28 (s, 3 H, H_3C^5), 3.17 (qd, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$, 5.8 Hz, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 6.72 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$, =CH), 6.81 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$, =CH), 8.46 (s br, 1 H, NH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.4 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 28.0 (C^5), 33.8 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 135.4 (=C), 135.5 (=C), 163.2 (CONEt_2), 198.2 (CH_3CO).

IR (Film): cm^{-1} 3313 [m, $\nu(\text{N-H})$], 2985 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1697/1643/1629 [m/s/s $\nu(\text{C=C/C=O})$], 1546 [s, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 987 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 142.0863, gef. 142.0863; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 164.0682, gef. 164.0683.

(2E)-N-Ethyl-4-hydroxy-pent-2-enamid (**47**)



46 (5.18 g, 36.7 mmol) wurde in MeOH (6 mL) und Wasser (54 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zur entstandenen trüben, braunroten Lsg. wurde unter Rühren NaBH_4 (426 mg, 11.3 mmol) in Portionen während 15 min eingetragen und 30 min bei 0 °C nachgerührt. Das RG wurde mit 2 M Salzsäure (1.15 mL) sauer gestellt und mit IPA (2×1 L) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. Kochsalz-Lsg. (2×5 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 50 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch FC (MY:MED 5:95 bis 7.5:92.5) gereinigt und ergab **47** (4.60 g, 88 % d.T.) als braunes, viskoses Öl.

$R_f(\text{MY:MED } 20:80) = 0.55$.

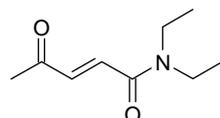
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_3): δ ppm 1.01 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 1.13 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, H_3C^5), 3.07-3.14 (m, 2 H, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 4.20-4.28 (m, 1 H, C^4H), 4.93 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=4.8$ Hz, OH), 5.97 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.6$ Hz, = C^2H), 6.57 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.3$, 4.5 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.94 (s br, 1 H, CONHEt).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.7 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 23.1 (C^5), 33.3 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 65.3 (C^4), 121.9 (=C 2), 146.4 (C $^3=$), 164.7 (CONEt_2).

IR (Film): cm^{-1} 3292 [s, $\nu(\text{O-H, N-H})$], 2976 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2935 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1671 [s $\nu(\text{C=C})$], 1621 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1556 [s, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 1068 [m, $\nu(\text{C-OH})$], 978 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$].

HR-MS: m/z $[\text{M+H}]^+$ ber. 144.1019, gef. 144.1018; $[\text{M+Na}]^+$ ber. 166.0839, gef. 166.0837.

(2E)-N,N-Diethyl-4-oxopent-2-enamid (48)



(2E)-4-Oxopent-2-ensäure (7.06 g, 60 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (150 mL) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde Et_3N (8.7 mL, 63 mmol) zugegeben. Zur entstandenen gelblichen Lsg. wurde unter Rühren Chlorameisensäureisobutylester (8.8 mL, 67 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) bei $\text{IT} \leq 4$ °C während 10 min zugetropft und 25 min bei 0 °C nachgerührt. Zur resultierenden gelben Susp. wurde Et_2NH (7.5 mL, 72 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) bei $\text{IT} \leq 4$ °C während 10 min zugetropft und 1.5 h bei 0 °C nachgerührt. Zur braunorangen Lsg. wurde Et_2NH (3.8 mL, 36 mmol) zugegeben und 3 h bei 0 °C nachgerührt. Das RG wurde auf 2 M Salzsäure (100 mL) ausgegossen und mit TBME (750 und 2×250 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 2 M Salzsäure (100 mL), ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (100 und 50 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (2×50 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit ESTP (500 mL) extrahiert und das ESTP-Extrakt mit ges. Kochsalz-Lsg. gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch FC (ESTP:HPTF 50:50 bis 60:40) gereinigt und ergab **48** (7.16 g, 71 % d.T.) als blassoranges Öl und ein Gemisch aus 4-Oxopent-2-ensäureisobutylester **49** ($^1\text{H-NMR}$: 8 % d.T.) und N,N-Diethylisobutylcarbammat.

$R_f(\mathbf{48}, \text{ESTP:HPTF } 60:40) = 0.18$.

$R_f(\mathbf{49}, \text{ESTP:HPTF } 60:40) = 0.61$.

48 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.18 [t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_3$], 1.23 [t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{Et}$], 2.35 (s, 3 H, H_3C^5), 3.42 [q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_3$], 3.47 [q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{Et}$], 7.07 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.3$ Hz, $\text{HC}^3=$), 7.17 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.3$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.0/15.0 [$\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 29.4 (C^5), 41.0/42.5 [$\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 131.6 ($=\text{C}^2$), 137.1 ($\text{C}^3=$), 164.3 (CONEt_2), 197.6 (MeC=O).

IR (Film): cm^{-1} 2978 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2963 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1645 [s, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Keton)], 1615 [s, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Amid)], 977 [m, $\delta(\text{C}-\text{H trans}-\text{C}=\text{C})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 170.1176, gef. 170.1175; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 192.0995, gef. 192.0994; $[\text{2M}+\text{Ca}]^{2+}$ ber. 189.0910, gef. 189.0910.

49 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.97 [d, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.95-2.05 (m, 1 H, $\text{COCH}_2\text{CHMe}_2$), 2.37 (s, 3 H, H_3C^5), 4.00 (d, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CHMe}_2$), 6.67 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=16.3$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 7.02 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=16.1$ Hz, $\text{HC}^3=$)
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 18.9 [$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 27.6 ($\text{COCH}_2\text{CHMe}_2$), 27.9 (C^5), 71.4 ($\text{COCH}_2\text{CHMe}_2$), 131.5 ($=\text{C}^2$), 139.8 ($\text{C}^3=$), 165.4 (CO_2), 197.4 ($\text{MeC}=\text{O}$).

IR (Film): cm^{-1} 1726 [m, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Ester)], 1701 [s, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Keton)], 980 [w, $\delta(\text{C}-\text{H trans}-\text{C}=\text{C})$].

GC-EI-MS: m/z 56 (78) $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$, 69 (19), 82 (5), 97 (100) $[\text{M}-\text{O}^i\text{Bu}]^+$, 115 (33) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7]^+$, 155 (5) $[\text{M}-\text{Me}]^+$.

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 193.0835, gef. 193.0836.

***N,N*-Diethylisobutylcarbamat** ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0.94 [d, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.12 [t, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 1.89-1.98 (m, 1 H, $\text{COCH}_2\text{CHMe}_2$), 3.28 [q, 4 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 3.86 (d, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CHMe}_2$).

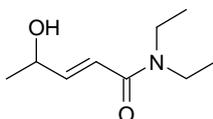
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.8 [br, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 19.1 [$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 28.0 ($\text{COCH}_2\text{CHMe}_2$), 41.3 [br, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 71.1 ($\text{COCH}_2\text{CHMe}_2$), 156.1 (CON).

IR (Film): cm^{-1} 1701 [s, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Carbamat)].

GC-EI-MS: m/z 57 (100) $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$, 72 (28) $[\text{EtNH}=\text{CHMe}]^+$, 102 (39) $[\text{OCO}^i\text{Bu}]^+$, 118 (41) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7]^+$, 158 (10) $[\text{M}-\text{Me}]^+$.

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 196.1308, gef. 196.1308.

(2*E*)-*N,N*-Diethyl-4-hydroxypent-2-enamid (50)



48 (5.92 g, 35 mmol) wurde in MeOH (14 mL) und Wasser (56 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zur entstandenen gelblichen Lsg. wurde unter Rühren NaBH_4 (0.50 g,

13.1 mmol) in Portionen während 5 min eingetragen und 15 min bei 0 °C nachgerührt. Die resultierende gelbliche Susp. wurde mit 2 M Salzsäure (30 mL) sauer gestellt und mit ESTP (1 und 2 × 0.75 L) extrahiert. Die organischen Phasen wurde mit Wasser (100 mL), ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (100 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (100 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. **50** (5.66 g, 94 % d.T.) wurde als blassgelbes Öl erhalten.

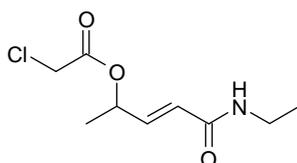
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.15 [t, 3 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, CON(Et)CH₂CH₃], 1.20 [t, 3 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, CON(CH₂CH₃)Et], 1.33 (d, 3 H, ³J_{H,H}=6.5 Hz, H₃C⁵), 2.84 (s br, 1 H, OH), 3.39 [q, 2 H, ³J_{H,H}=7 Hz, CON(Et)CH₂CH₃], 3.43 [q, 2 H, ³J_{H,H}=7 Hz, CON(CH₂CH₃)Et], 4.46-4.51 (m, 1 H, C⁴H), 6.42 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.1 Hz, ⁴J_{H,H}=1.8 Hz, =C²H), 6.89 (d, 1 H, ³J_{H,H}=15.2, 4.6 Hz, HC³=).

¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.0/14.8 [CON(CH₂CH₃)₂], 23.0 (C⁵), 40.1/42.2 [CON(CH₂CH₃)₂], 67.3 (C⁴), 118.5 (=C²), 148.5 (C³=), 165.8 (CONEt₂).

IR (Film): cm⁻¹ 3390 [s, ν(O-H)], 2975 [s, ν_{as}(CH₃)], 2934 [m, ν_{as}(CH₂)], 1661 [s ν(C=C)], 1605 [s, ν(C=O Amid)], 1462/1450/1436 [s, ν(C-N)], 1075 [m, ν(C-OH)], 976 [m, δ(C-H *trans*-C=C)].

HR-MS: *m/z* [M+Na]⁺ ber. 194.1152, gef. 194.1151; [M+H]⁺ ber. 172.1332, gef. 172.1332; [M+K]⁺ ber. 210.0891, gef. 210.0890.

(2E)-N-Ethyl-4-(chloroacetoxy)pent-2-enamid (**51a**)



47 (886 mg, 6.0 mmol), DMAP (147 mg, 1.2 mmol) und Pyridin (0.969 mL, 12 mmol) wurden in Toluol:THF (75:25, 40 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren bei IT ≤ 2 °C wurde Chloroacetylchlorid (0.954 mL, 12 mmol) in Toluol (4 mL) in 15 min zugegeben. Die resultierende gelbliche Susp. wurde 2.5 h bei 0 °C gerührt und dann auf RT erwärmen gelassen. Das RG wurde auf 2 M Salzsäure (25 mL) ausgegossen und mit TBME (250 und 150 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 2 M Salzsäure (25 mL), ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (25 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (25 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und bei

40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. **51a** (1.26 g, 95 % d.T.) wurde als beiger Feststoff erhalten.

$T_M = 85.9-87.1$ °C.

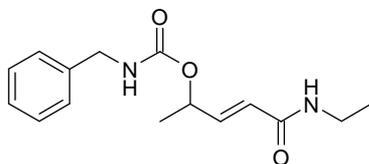
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.02 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 1.31 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, H_3C^5), 3.12 (qd, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$, 5.5 Hz, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 4.41 (s, 2 H, ClCH_2), 5.41-5.48 (m, 1 H, C^4H), 6.03 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.4$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.55 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$, 5.3 Hz, $\text{HC}^3=$), 8.06 (t, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=4.9$ Hz, CONHEt).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 14.6 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 19.4 (C^5), 33.4 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 41.1 (ClCH_2), 70.8 (C^4), 124.6 ($=\text{C}^2$), 139.5 ($\text{C}^3=$), 163.8 (CONHEt), 166.5 (CO_2).

IR (Film): cm^{-1} 3291 [m, $\nu(\text{N-H})$], 2979 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2935 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1749 [s, $\nu(\text{C=O}$ Ester)], 1678 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1624 [s, $\nu(\text{C=O}$ Amid)], 1566 [m, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 1189/1178/1042 [m, $\nu(\text{C-O})$], 977 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 242.0554, gef. 242.0553; $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 220.0735, gef. 220.0734; $[\text{M-H}+\text{Ca}]^+$ ber. 258.0204, gef. 258.0205.

(2E)-N-Ethyl-4-(N'-benzylaminocarbonyloxy)pent-2-enamid (51b)



47 (590.5 mg, 4.0 mmol) und Benzylisocyanat (789 μL , 6.4 mmol) wurden in Toluol (3.5 mL) gelöst und unter Rühren während 9.5 h unter Rückfluss erhitzt. Das bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampfte RG wurde durch Umkristallisation (Toluol, 90 °C) gereinigt und ergab **51b** (637 mg, 57 % d.T.) als gräulichen Feststoff. Durch FC (IPA:HPTF 40:60 bis 80:20) der Mutterlauge konnte (2E)-N-Ethyl-N-(N'-benzylaminocarbonyloxy)-4-(N''-benzylaminocarbonyloxy)pent-2-enamid **53** (378 mg, 23 %) als viskoses, gelbes Öl erhalten werden.

$T_M(\mathbf{51b}) = 149.2-149.6$ °C.

$R_f(\mathbf{53}, \text{IPK:IPA } 5:95) = 0.64$.

51b $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.01 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, NCH_2CH_3), 1.18 [s br, 0.34 H, H_3C^5 Rotamer], 1.26 [d, 2.7 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.6$, H_3C^5], 3.09-3.14 (m, 2 H, $\text{NCH}_2\text{C}_3\text{H}$), 4.14-4.21 (m, 2 H, PhCH_2), 5.24-5.28 (m, 1 H, C^4H), 5.98 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.5$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.56 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.5$, 5.1 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.21-7.24 (m, 3 H, *o*-/*p*-*H* Ph), 7.29-7.32 (m, 2 H, *m*-*H* Ph), 7.41 (s br, 0.17 H, BnNH Rotamer), 7.77-7.79 (m, 0.89 H, BnNH), 8.01 (s br, 0.12 H, NHEt Rotamer), 8.08-8.10 (m, 0.89 H, NHEt).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150.9 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 14.7 (NCH_2CH_3), 20.0 (C^5), 33.4 (NCH_2CH_3), 43.8 (PhCH_2N), 68.7 (C^4), 123.7 ($=\text{C}^2$), 126.8 (*p*-*C* Ph), 127.0 (*o*-*C* Ph), 128.3 (*m*-*C* Ph), 139.7 ($\text{CCH}_2\text{N Ph}$), 141.4 ($\text{C}^3=$), 155.7 (NCO), 164.1 (CONEt_2).

IR (Film): cm^{-1} 3310 [s, $\nu(\text{N-H})$], 3088/3029 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2971 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2930 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1686 [s, $\nu(\text{C=O Carbamat})$], 1628 [s, $\nu(\text{C=O Amid})$], 1534 [m, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 1253/1047 [m, $\nu(\text{C-O})$], 966 [w, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 753 [w, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 697 [w, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

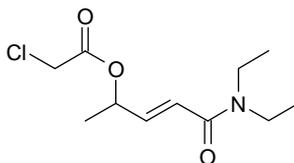
HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 299.1366, gef. 299.1366; $[\text{M}+\text{K}]^+$ ber. 315.1106, gef. 315.1105; $[2\text{M}+\text{Ca}]^{2+}$ ber. 296.1281, gef. 296.1281; $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 277.1547, gef. 277.1546

53 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.16 (s br, 0.42 H, NCH_2CH_3 Rotamer), 1.24 (t, 2.7 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, NCH_2CH_3), 1.39 [d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.6$ Hz, H_3C^5], 3.76 (s br, 0.29 H, NCH_2CH_3 Rotamer), 3.86 (m, 1.8 H, NCH_2CH_3), 4.38 (d, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=5.8$ Hz, $\text{PhCH}_2\text{NHCO}_2$), 4.51 (d, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=5.6$ Hz, $\text{PhCH}_2\text{NHCON}$), 4.92 (s br, 0.13 H, NHCO_2 Rotamer), 5.09 (s br, 0.89 H, NHCO_2), 5.48-5.51 (m, 1 H, C^4H), 6.39 (d, 0.11 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.5$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$ Rotamer), 6.47 (d, 0.90 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.0$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.92 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.0$, 5.2 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.26-7.36 (m, 10 H, Ph), 9.67 (s br, 1 H, NHCON).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150.9 MHz, CDCl_3): δ ppm 15.2 (NCH_2CH_3), 20.1 (C^5), 39.7 (NCH_2CH_3), 44.5 ($\text{PhCH}_2\text{NHCON}$), 45.1 ($\text{PhCH}_2\text{NHCO}_2$), 69.9 (C^4), 121.2 ($=\text{C}^2$), 127.3/127.5/127.6/127.7/128.6/128.8 (Ph), 138.2/138.3 ($\text{CCH}_2\text{N Ph}$), 147.8 ($\text{C}^3=$), 154.8 (NCON), 155.4 (NCO_2), 169.0 (CONEt).

IR (Film): cm^{-1} 3314 [m, $\nu(\text{N-H})$], 3064/3031 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2981 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2933 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1697 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1630 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1528 [m, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 1455 [m, $\nu(\text{Ph})$], 1391 [m, $\nu(\text{C-N})$], 1248 [m, $\nu(\text{C-O})$], 971 [w, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 737 [w, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 700 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 432.1895, gef. 432.1894; $[\text{M}+\text{K}]^+$ ber. 448.1635, gef. 448.1633; $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 410.2076, gef. 410.2074.

(2E)-N,N-Diethyl-4-(chloracetoxy)pent-2-enamid (52a)

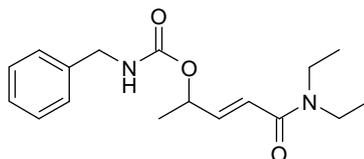
50 (1.05 g, 6.0 mmol), DMAP (147 mg, 1.2 mmol) und Pyridin (0.969 mL, 12 mmol) wurden in Toluol (36 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren bei $IT \leq 2$ °C wurde Chloracetylchlorid (0.954 mL, 12 mmol) in Toluol (4 mL) in 15 min zugetropft. Die resultierende weiße Susp. wurde 2.5 h bei 0 °C gerührt und dann auf RT erwärmen gelassen. Das RG wurde auf Wasser (50 mL) ausgegossen und mit TBME (150 und 75 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure (50 mL), Wasser (50 mL), ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (50 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde mit TBME (50 mL) und TBME:ESTP (50:50, 300 mL) über SiO_2 (15 g, TBME-feucht) filtriert und ergab **52a** (1.46 g, 98 % d.T.) als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.02 [t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_3$], 1.08 [t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{Et}$], 1.34 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, H_3C^5), 3.30 [q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_3$], 3.36 [q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{Et}$], 4.39 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=15.1$ Hz, ClCHH), 4.47 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=15.0$ Hz, ClCHH), 5.49 (m, 1 H, C^4H), 6.50 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.1$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.89 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.3$, 5.3 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13.0/14.9 [$\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 19.6 (C^5), 40.1/41.5 [$\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 41.2 (ClCH_2), 71.1 (C^4), 121.4 ($=\text{C}^2$), 141.8 ($\text{C}^3=$), 163.8 (CONEt_2), 166.5 (CO_2).

IR (Film): cm^{-1} 2980 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2936 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1755 [s, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Ester)], 1667 [s, $\nu(\text{C}=\text{C})$], 1620 [s, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Amid)], 1449/1434 [m, $\nu(\text{C}-\text{N})$], 1279/1186/1041 [m, $\nu(\text{C}-\text{O})$], 960 [m, $\delta(\text{C}-\text{H trans-C}=\text{C})$].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ber. 248.1048, gef. 248.1047; [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 270.0867, gef. 270.0867.

(2E)-N,N-Diethyl-4-(N'-benzylaminocarbonyloxy)pent-2-enamid (52b)

50 (874 mg, 5.0 mmol) und Benzylisocyanat (801 μ L, 6.5 mmol) wurden in Toluol (4 mL) gelöst und unter Rühren während 9.5 h unter Rückfluss erhitzt. Das bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampfte RG wurde durch FC (ESTP:HPTF 50:50 bis 60:40) gereinigt und ergab **52b** (1.40 g, 92 % d.T.) als viskoses, hellgelbes Öl.

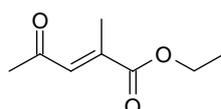
R_f (ESTP:HPTF 60:40) = 0.22.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.01 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NEt}$), 1.05 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{EtNCH}_2\text{CH}_3$), 1.22 (s br, 0.3 H, H_3C^5 Rotamer), 1.28 (d, 2.8 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.6$ Hz, H_3C^5), 3.19 [s br, 0.3 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ Rotamer], 3.26-3.31 [m, 3 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 4.14-4.21 (m, 2 H, PhCH_2), 5.27-5.31 (m, 1 H, C^4H), 6.24 (d, 0.1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.2$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$ Rotamer), 6.42 (d, 0.9 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.1$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.57 (s br, 0.1 H, $\text{HC}^3=$ Rotamer), 6.62 (s br, 0.9 H, $\text{HC}^3=$), 7.21-7.24 (m, 3 H, *o*-/*p*-H Ph), 7.29-7.31 (m, 2 H, *m*-H Ph), 7.45 (s br, 0.1 H, NH Rotamer), 7.82-7.84 (t, 0.9 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.1$ Hz, NH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150.9 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 13.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NEt}$), 14.9 ($\text{EtNCH}_2\text{CH}_3$), 20.1 (C^5), 40.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NEt}$), 41.5 ($\text{EtNCH}_2\text{CH}_3$), 43.7 (PhCH_2N), 69.1 (C^4), 120.0 ($=\text{C}^2$), 126.8 (*p*-C Ph), 126.9 (*o*-C Ph), 128.3 (*m*-C Ph), 139.7 ($\text{CCH}_2\text{N Ph}$), 143.9 ($\text{C}^3=$), 155.7 (NCO), 164.0 (CONEt_2).

IR (Film): cm^{-1} 3300 [m, $\nu(\text{N-H})$], 3064/3032 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2978 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2934 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1720 [s, $\nu(\text{C=O Carbamat})$], 1665 [s, $\nu(\text{C=C})$], 1613 [s, $\nu(\text{C=O Amid})$], 1537 [m, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 1454 [m, $\nu(\text{C-N Amid})$], 1254/1043 [s/m, $\nu(\text{C-O})$], 974 [w, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 745 [w, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 700 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 327.1679, gef. 327.1679; $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 305.1860, gef. 305.1859.

(2E)-2-Methyl-4-oxopent-2-ensäureethylester^[73, 95] (58)

57 (74.40 g, 0.193 mol) und MnO_2 (5 μm , getrocknet, 190.7 g, 1.93 mol) wurden in CH_2Cl_2 (1 L) gelöst/susp. Dann wurde Hydroxyaceton (10.6 g, 0.135 mol) unter Kühlung zugegeben und das RG wurde 1.5 h bei RT gerührt. Das RG wurde über CEFOK (75 g,

Et₂O-feucht) filtriert, mit Et₂O (1 L) nachgewaschen und bei 40 °C und 300 mbar eingedampft. Der EDR wurde mit *n*-Pentan (250 mL) versetzt und die entstandene Susp. wurde geklärt. Das Filtrat wurde bei 40 °C und 200 mbar eingedampft. Es wurde ein Gemisch (24.74 g) aus **58** (69 %, 57 % d.T., *E:Z* = 97:3), (2*E*)-2,3-Dimethylbut-2-en-1,4-disäureethylester **59** (18 %), Ph₃PO (7 %) und Et₂O (6 %) als gelbe Flüssigkeit erhalten und ohne Reinigung weiter verwendet.

Ein Ansatz wurde bei 5-10 °C und mit portionenweiser Zugabe von MnO₂ (5 Äq. bzgl. **57**) zur Lsg. aus **57** und Hydroxyaceton durchgeführt. Es wurde jedoch keine Verbesserung bzgl. Selektivität und Ausbeute erreicht.

Zur Analyse wurde eine Probe des Rohproduktes durch FC (IPA:HPTF 8:92 bis 50:50) gereinigt.

$R_f(\mathbf{58}, \text{IPA:HPTF } 30:70) = 0.38.$

$R_f(\mathbf{59}, \text{IPA:HPTF } 30:70) = 0.52.$

58 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.33 (t, 3 H, ³*J*_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 2.22 (d, 3 H, ⁴*J*_{H,H}=1.5 Hz, =CCH₃), 2.32 (s, 3 H, H₃C⁵), 4.26 (q, 2 H, ³*J*_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 7.08 (d, 1 H, ⁴*J*_{H,H}=1.5 Hz, HC³=).

¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ ppm 14.4 (CO₂CH₂CH₃), 14.5 (=CCH₃), 32.2 (C⁵), 61.7 (CO₂CH₂Me), 132.1 (C³=), 140.6 (=C²), 167.3 (CO₂Et), 199.0 (MeC=O).

IR (Film): cm⁻¹ 2985 [m, ν_{as}(CH₃)], 1720 [s, ν(C=O Ester)], 1695 [s, ν(C=O Keton)], 1623 [m, ν(C=C)], 1256/1124/1029 [s, ν(C-O)].

HR-MS: *m/z* [M+Na]⁺ ber. 179.0679, gef. 179.0679.

In DMSO-d₆ fand bei RT eine *E/Z*-Isomerisierung statt (~ 19 % in 4 d):

58 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.24 (t, 3 H, ³*J*_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 2.07 (d, 3 H, ⁴*J*_{H,H}=1.5 Hz, =CCH₃), 2.27 (s, 3 H, H₃C⁵), 4.19 (q, 2 H, ³*J*_{H,H}=7.0 Hz, CO₂CH₂CH₃), 7.03 (s, 1 H, HC³=); ROESY H₃C⁵ ↔ HC³=.

(*Z*)-**58** ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.19 (t, 3 H, ³*J*_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.93 (d, 3 H, ⁴*J*_{H,H}=1.5 Hz, =CCH₃), 2.15 (s, 3 H, H₃C⁵), 4.13 (q, 2 H, ³*J*_{H,H}=7.0 Hz, CO₂CH₂CH₃), 6.38 (d, 1 H, ⁴*J*_{H,H}=1.5 Hz, HC³=); ROESY H₃CC= ↔ HC³=.

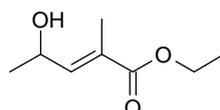
59 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.32 (t, 3 H, ³*J*_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 2.05 (s, 3 H, =CCH₃), 4.25 (q, 2 H, ³*J*_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃).

¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ ppm 14.4 (CO₂CH₂CH₃), 17.5 (=CCH₃), 60.9 (CO₂CH₂Me), 133.1 (C=C), 168.7 (CO₂Et).

IR (Film): cm^{-1} 2984 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2937 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1720 [s, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Ester)], 1647 [w, $\nu(\text{C}=\text{C})$], 1448/1367 [w, $\delta(\text{C}-\text{H})$], 1244/1086 [s, $\nu(\text{C}-\text{O})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 223.0941, gef. 223.0939.

(2E)-4-Hydroxy-2-methylpent-2-ensäureethylester (60)



58 (roh, HPLC: 84 F%, 16.73 g, 90 mmol) wurde in MeOH (500 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. NaBH_4 (1.04 g, 27.5 mmol) wurde in Portionen während 30 min unter Rühren zugegeben. Nachdem das RG 3 h bei 0 °C gerührt worden war, wurde mit 2 M Salzsäure (12 mL) auf pH 5 gestellt und das RG unter vermindertem Druck bei RT auf 50 mL eingedampft. Das Konzentrat wurde mit Wasser (250 mL) versetzt, mit ges. 2 M Salzsäure auf pH 1 gestellt und mit TBME (1 und 0.5 L) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser (100 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (2×100 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch FC (IPA:HPTF 20:80 bis 40:60) gereinigt und ergab **60** (11.26 g, 79 % d.T.) als gelbliches Öl.

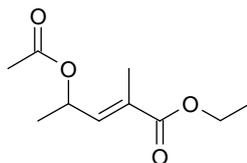
$R_f(\text{ESTP:HPTF } 25:75) = 0.14$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.30 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.32 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.4$ Hz, H_3C^5), 1.75 (s, 1 H, OH), 1.87 (d, 3 H, $^4J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, $=\text{CCH}_3$), 4.20 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.68 (dq, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=8.3$, 6.4 Hz, HC^4OH), 6.68 (dq, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=8.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.4$ Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.7 ($=\text{CCH}_3$), 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.7 (C^5), 60.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 64.8 (C^4), 127.5 ($=\text{C}^2$), 143.6 ($\text{C}^3=$), 167.6 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3424 [m, br, $\nu(\text{O}-\text{H})$], 2987 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1714 [s, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Ester)], 1653 [m, $\nu(\text{C}=\text{C})$], 1249/1063 [s, $\nu(\text{C}-\text{O}$ Ester)].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 181.0835, gef. 181.0835; $[\text{M}-\text{H}]^-$ ber. 157.0870, gef. 157.0870.

(2E)-4-Acetoxy-2-methylpent-2-ensäureethylester (61a)

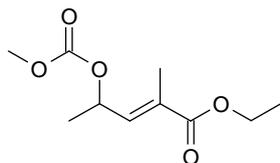
DMAP (147 mg, 12 mmol), Pyridin (1 mL) und **60** (0.99 g, 6.0 mmol) wurden in Toluol (46 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde Acetylchlorid (0.85 mL, 12 mmol) in Toluol (2 mL) unter Rühren in 15 min bei $IT \leq 4$ °C zugegeben und die entstandene Suspension wurde 1.5 h bei 0 °C gerührt. Aufgrund unvollständigen Umsatzes wurde im Abstand von 1 h dreimal Acetylchlorid (je 0.42 mL, je 6.0 mmol) bei $IT \leq 4$ °C zugegeben. Nach 1 h wurde das RG auf 1 M Salzsäure (50 mL) ausgegossen und mit *n*-Hexan extrahiert (200 und 150 mL). Die organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure (50 mL), Wasser (50 mL), ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (25 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (2 × 25 mL) neutral gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck bei 30 °C eingeeengt. **61a** (1.11 g, 93 % d.T.) wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.30 (t, 3 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.33 (d, 3 H, ³J_{H,H}=6.5 Hz, H₃C⁵), 1.91 (d, 3 H, ⁴J_{H,H}=1.5 Hz, =CCH₃), 2.05 (s, 3H, H₃CCO₂), 4.20 (q, 2 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.62 (dq, 1 H, ³J_{H,H}=8.5, 6.6 Hz, C⁴H), 6.60 (dq, 1 H, ³J_{H,H}=8.5 Hz, ⁴J_{H,H}=1.3 Hz, HC³=).

¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.8 (=CCH₃), 14.2 (CO₂CH₂CH₃), 19.7 (C⁵), 21.9 (H₃CCO₂), 60.9 (CO₂CH₂Me), 67.6 (C⁴), 129.5 (=C²), 139.6 (C³=), 167.8 (CO₂Et), 170.3 (MeCO₂).

IR (Film): cm⁻¹ 2984 [m, ν_{as}(CH₃)], 2936 [m, ν_{as}(CH₂)], 2875 [w, ν_s(CH₃)], 1744 [s, ν(C=O Acetat)], 1717 [s, ν(C=O Ethylester)], 1660 [m, ν(C=C)], 1447 [m, δ_{as}(CH₃)], 1371 [s, δ(CH₃ Acetat)], 1238/1156/1049 [s, ν(C–O)].

HR-MS: *m/z* [M+Na]⁺ ber. 223.0941, gef. 223.0940; [M+K]⁺ ber. 239.0680, gef. 239.0680.

(2E)-4-(Methoxycarbonyloxy)-2-methylpent-2-ensäureethylester (61b)

DMAP (14.7 mg, 0.12 mmol) und Et_3N (0.5 mL, 3.6 mmol) wurden in Pyridin (5 mL) gelöst. Dann wurden OBtCO_2Me (1.74 g, 9.0 mmol) und **60** (0.99 g, 6.0 mmol) zugegeben und die entstandene Susp. wurde 5 h bei RT gerührt. Das RG wurde auf 1 M Salzsäure (50 mL) ausgegossen und mit *n*-Hexan extrahiert (2 × 200 mL). Die organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure (50 mL), Wasser (50 mL), ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (25 mL), Wasser (25 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (25 mL) neutral gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck bei 30 °C eingengt. Der gelbliche EDR wurde durch FC (TBME:HPTF 15:85 bis 20:80) gereinigt. **61b** (1.14 g, 88 % d.T.) wurde als schwach gelbliches Öl erhalten.

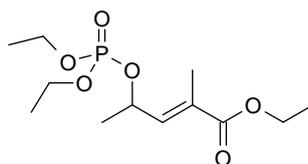
$R_f(\text{TBME:HPTF } 30:70) = 0.38$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.30 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.39 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, H_3C^5), 1.93 (d, 3 H, $^4J_{\text{H,H}}=1.3$ Hz, $=\text{CCH}_3$), 3.78 (s, 3 H, H_3COCO_2), 4.20 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.50 (dq, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=8.5$, 6.5 Hz, HC^4), 6.64 (dq, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=8.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.4$ Hz, HC^3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.8 ($=\text{CCH}_3$), 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.7 (C^5), 54.8 (H_3COCO_2), 60.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 71.6 (C^4), 130.0 ($=\text{C}^2$), 138.8 (C^3), 155.1 (MeOCO_2), 167.5 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 2985 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2937 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1749 [s, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Carbonat)], 1717 [s, $\nu(\text{C}=\text{O}$ Ester)], 1660 [w, $\nu(\text{C}=\text{C})$], 1444 [m, $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1269/1156/1041 [s/m/s, $\nu(\text{C}-\text{O})$]

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 239.0890, gef. 239.0889.

(2E)-4-(Diethoxyphosphinyloxy)-2-methylpent-2-ensäureethylester (61c)

60 (0.99 g, 6.0 mmol) wurde in Pyridin (1.6 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zur entstandenen farblosen Lsg. wurde Diethylchlorphosphat (1.1 mL, 7.5 mmol) unter Rühren in 20 min bei $\text{IT} \leq 3$ °C zugegeben und während 4.5 h bei 0 °C gerührt. Die resultierende

weisse Susp. wurde mit 1 M Schwefelsäure (100 mL) versetzt und mit TBME (300 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. Kochsalz-Lsg. (50 mL), ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (50 mL) und Kochsalz-Lsg. (50 mL) neutral gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (IPA:HPTF 50:50 bis 60:40) gereinigt und ergab **61c** (1.56 g, 88 % d.T.) als gelbliche Flüssigkeit.

$R_f(\text{IPA:HPTF } 70:30) = 0.16$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.30 (t, 3 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.31 [dt, 3 H, ³J_{H,H}=7.1 Hz, ⁴J_{P,H}=1.0 Hz, (H₃CCH₂O)(EtO)P], 1.34 [dt, 3 H, ³J_{H,H}=7.1 Hz, ⁴J_{P,H}=1.0 Hz, (EtO)(H₃CCH₂O)P], 1.43 [d, 3 H, ³J_{H,H}=6.3 Hz, H₃C⁵], 1.90 (d, 3 H, ⁴J_{H,H}=1.3 Hz, =CCH₃), 4.04-4.13 [m, 4 H, (MeCH₂O)₂P], 4.21 (q, 2 H, ³J_{H,H}=7.0 Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.22-5.30 (m, 1 H, C⁴H), 6.69 (dq, 1 H, ³J_{H,H}=8.6 Hz, ⁴J_{H,H}=1.3 Hz, HC³=); ROESY: C⁴H ↔ H₃CC=.

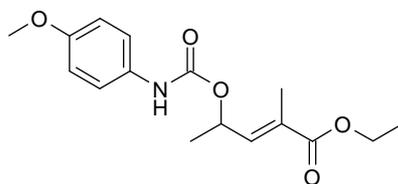
¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.8 (=CCH₃), 14.2 (CO₂CH₂CH₃), 16.05/16.12 [(H₃CCH₂O)₂P], 21.6 (d, ³J_{C,P}=5 Hz, C⁵), 60.9 (CO₂CH₂Me), 63.69/63.71/63.75/ 63.77 [2 × d, (H₃CCH₂O)₂P], 71.6 (d, ²J_{C,P}=5 Hz, C⁴), 129.2 (=C²), 139.8 (d, ³J_{C,P}=5 Hz, C³=), 167.5 (CO₂Et).

³¹P-NMR (162.0 MHz, CDCl₃): δ -1.12.

IR (Film): cm⁻¹ 2985 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2935 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1717 [s, $\nu(\text{C}=\text{O})$], 1659 [w, $\nu(\text{C}=\text{C})$], 1447 [m, $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1259 [s, $\nu(\text{C}-\text{O}$ und $\text{P}=\text{O})$], 1158 [m, $\nu(\text{C}-\text{O}$ Ester)], 1036 [s, $\nu(\text{P}-\text{O})$].

HR-MS: m/z [M+Na]⁺ ber. 317.1125, gef. 317.1124; [M+K]⁺ ber. 333.0864, gef. 333.0864.

(2E)-4-[N-(4-Methoxyphenyl)aminocarbonyloxy]-2-methylpent-2-ensäureethylester (61d)



60 (0.99 g, 6.0 mmol) und 4-Methoxyphenylisocyanat (1.17 mL, 9.0 mmol) wurden in Toluol (4.5 mL) gelöst. Die resultierende hellgelbe Lsg. wurde unter Rühren während 4.5 h unter Rückfluss erhitzt. Das RG wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck

eingengt. Der EDR wurde durch FC (IPA:HPTF 20:80 bis 25:75) gereinigt und ergab **61d** (1.62 g, 88 % d.T.) als viskoses, oranges Öl.

$R_f(\text{IPA:HPTF } 35:65) = 0.38$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.30 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.38 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, H_3C^5), 1.94 (d, 3 H, $^4J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, $=\text{CCH}_3$), 3.78 (s, 3 H, H_3CO), 4.20 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.30-5.67 (m, 1 H, HC^4), 6.49 (s br, 1 H, NH), 6.65 (dq, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=8.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.3$ Hz, $\text{HC}^3=$), 6.82-6.86 (m, 2 H, *m-H* Ar), 7.26-7.28 (m, 2 H, *o-H* Ar); ROESY: $\text{C}^4\text{H} \leftrightarrow \text{H}_3\text{CC}=\text{}$.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.8 ($=\text{CCH}_3$), 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.9 (C^5), 55.5 (H_3CO), 60.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 68.4 (C^4), 114.3 (*m-C* Ar), 120.8 (*o-C* Ar), 129.5 ($=\text{C}^2$), 130.8 (*C-N* Ar), 139.8 ($\text{C}^3=$), 153.2 (NCO_2), 156.1 (MeOC Ar), 167.7 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3334 [m, $\nu(\text{N-H})$], 2982 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2836 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{C-H OMe})$], 1713 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1657 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1537 [s, $\nu(\text{N-C=O})$], 1515 [s, $\nu(\text{Ph})$], 1248 [s, $\nu(\text{Ph-O})$], 1221/1055/1032 [s, $\nu(\text{C-O})$], 830 [m, $\gamma(\text{C-H para-subst. Ph})$].

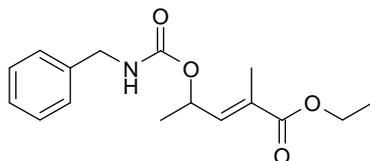
HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 330.1312, gef. 330.1311; $[\text{M}+\text{K}]^+$ ber. 346.1051, gef. 346.1051

Bei der Messung des ROESY-Spektrums in DMSO-d_6 fand eine Zyklisierung zu *trans*-[3-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]essigsäureethylester statt:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.03 [d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$], 1.08 [t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 1.42 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.4$ Hz, H_3CHCO), 2.73 (qd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$, 3.1 Hz, $\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$], 3.74 (s, 3 H, OCH_3), 3.88 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.32-4.34 (m, 1 H, NCH), 4.56-4.60 (m, 1 H, MeHCO), 6.93-6.97 (m, 2 H, *m-H* Ar), 7.34-7.40 (m, 2 H, *o-H* Ar); ROESY: schwaches Singal $\text{MeC}(\text{H})\text{O} \leftrightarrow \text{HCN}$, kein Singal $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et} \leftrightarrow \text{CH}_3\text{C}(\text{H})\text{O}$ und $\text{CHCO}_2\text{Et} \leftrightarrow \text{MeHCO}$.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 11.6 [$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$] 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.0 (H_3CHCO), 39.5 [$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$], 64.8 (HCN), 55.7 (OCH_3), 60.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 72.1 (MeHCO), 114.5 (*m-C* Ar), 125.6 (*o-C* Ar), 129.9 (CN Ar), 155.2 (NCO), 157.4 (MeOC Ar), 172.8 (CO_2Et).

HPLC-MS (ES+): m/z 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(2E)-4-(N-Benzylaminocarbonyloxy)-2-methylpent-2-ensäureethylester (61e)

60 (1.21 g, 7.42 mmol) und Benzylisocyanat (1.28 g, 9.64 mmol) wurden in Toluol (6 mL) gelöst. Die resultierende gelbliche Lsg. wurde unter Rühren während 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das RG wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck eingeeengt. Der EDR wurde durch FC (ESTP:HPTF 15:85) gereinigt und ergab **61e** (1.85 g, 86 % d.T.) als gelbliches Öl.

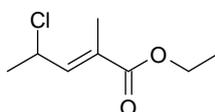
$R_f(\text{ESTP:HPTF } 25:75) = 0.25$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.31 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.34 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, H_3C^5), 1.93 (d, 3 H, $^4J_{\text{H,H}}=1$ Hz, $=\text{CCH}_3$), 4.20 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.30-4.40 (m, 2 H, PhCH_2), 5.05 (s, 1 H, NH), 5.59 (dq, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=8.3$, 6.4 Hz, HC^4), 6.62 (dq, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=8.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.4$ Hz, HC^3), 7.24-7.35 (m, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.3 ($=\text{CCH}_3$), 13.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.5 (C^5), 44.5 (PhC), 60.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 67.6 (C^4), 109.2 ($=\text{C}^2$), 126.7/127.8/128.2 (*o*-/*m*-/*p*-C Ph), 137.5 ($\text{CCH}_2\text{N Ph}$), 139.3 (C^3), 154.9 (NCO_2), 166.7 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3355 [m, br, $\nu(\text{N-H})$], 3032 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2982 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2873 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1714 [s, $\nu(\text{C=O Ester und Carbamat})$], 1658 [w, $\nu(\text{C=C})$], 1606/1498/1455 [w/m/m, $\nu(\text{Ph})$], 1528 [m, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 1251 [s, $\nu(\text{C-O Ester})$], 1154/1138/1047 [m, $\nu(\text{C-O})$], 748 [w, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 700 [w, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 314.1363, gef. 314.1362; $[\text{M}+\text{K}]^+$ ber. 330.1102, gef. 330.1102.

(2E)-4-Chlor-2-methylpent-2-ensäureethylester (61f)

TsCl (3.05 g, 16.0 mmol), LiCl (0.17 g, 4.0 mmol) und DMAP (98 mg, 0.80 mmol) wurden unter leichtem Erwärmen in Pyridin (5 mL) gelöst. Die entstandene trübe, gelbe Lsg. wurde auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde unter Rühren **60** (1.32 g, 8.0 mmol) und Pyridin (0.25 mL) zugegeben und auf RT erwärmen gelassen. Die resultierende beige Susp. wurde 26 h bei RT gerührt, anschliessend auf 2 M Salzsäure (50 mL) ausgegossen

und mit TBME (300 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit 2 M Salzsäure (50 mL), ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (50 mL), Wasser (50 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und bei RT unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch FC (MED:*n*-Pentan 20:80 bis 40:60) gereinigt und ergab **61f** (1.02 g, 72 % d.T.) als gelbe Flüssigkeit.

$R_f(\text{MED}:\textit{n}\text{-Pentan } 30:70) = 0.23$.

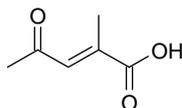
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.31 (t, 3 H, ³ $J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.63 (d, 3 H, ³ $J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, H₃C⁵), 1.91 (d, 3 H, ⁴ $J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, =CCH₃), 4.22 (q, 2 H, ³ $J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, CO₂CH₂CH₃), 4.81 (dq, 1 H, ³ $J_{\text{H,H}}=10.0$, 6.5 Hz, C⁴H), 6.71 (dq, 1 H, ³ $J_{\text{H,H}}=10.0$ Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, HC³=).

¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.5 (=CCH₃), 14.2 (CO₂CH₂CH₃), 25.0 (C⁵), 52.3 (C⁴), 61.0 (CO₂CH₂Me), 129.2 (=C²), 140.8 (C³=), 167.5 (CO₂Et).

IR (Film): cm⁻¹ 2983 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2931 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 2873 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1717 [s, $\nu(\text{C}=\text{O})$], 1652 [m, $\nu(\text{C}=\text{C})$], 1266/1151/1024 [s, $\nu(\text{C}-\text{O})$], 751 [s, $\nu(\text{C}-\text{Cl})$].

GC-EI-MS: m/z 53 (18), 67 (84), 95 (39), 97 (37), 113 (100) [M-CH₃CHCl]⁺, 131 (34) [M-OEt]⁺, 141 (41) [M-Cl]⁺, 149 (11) [M-C₂H₄]⁺, 176 (7) [M]⁺.

(2E)-2-Methyl-4-oxo-pent-2-ensäure (**64**)



MeOH (210 mL) und Wasser (160 mL) wurden auf -5 °C abgekühlt. Dann wurde **58** (69 %, 23.77 g, 105 mmol) zugegeben und 5 min gerührt. Zur entstandenen trüben Lsg. wurde unter Rühren LiOH·H₂O (4.85 g, 115.5 mmol) in Wasser (50 mL) zugegeben und die resultierende gelbe Lsg. 20 min bei 0 °C nachgerührt. Das RG wurde mit 2 M Salzsäure (15 mL) und ges. Natriumbicarbonat-Lsg. auf pH 8 gestellt und mit TBME (2 × 1 L) extrahiert. Die organischen Phasen wurden verworfen. Die wässrige Phase wurde mit 10 %iger Salzsäure (80 mL) sauer gestellt und mit TBME (2 × 1 L) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Die erhaltene gelbe, ölige Susp. wurde durch Umkristallisation (Toluol, 50 °C) gereinigt und ergab **64** (6.20 g, 46 % d.T.) als gelbstichige Kristalle.

$T_M = 93.4\text{-}95.2$ °C.

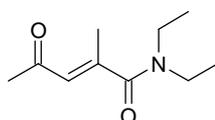
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2.04 (d, 3 H, $^4J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, $=\text{CCH}_3$), 2.26 (s, 3 H, H_3C^5), 7.02 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, $\text{HC}^3=$), 13.0 (s, br, 1 H, CO_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 14.0 ($=\text{CCH}_3$), 31.8 (C^5), 132.5 ($\text{C}^3=$), 139.7 ($=\text{C}^2$), 168.6 (CO_2H), 199.8 (MeC=O).

IR (Film): cm^{-1} 2988 [m br, $\nu(\text{O-H})$], 1719 [m, $\nu(\text{C=O Keton})$], 1667 [s, $\nu(\text{C=O Säure})$], 1617 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1389 [m, $\delta(\text{CH})$], 1224 [s, $\nu(\text{C-O})$].

HR-MS: m/z $[\text{M-H}]^-$ ber. 127.0401, gef. 127.0401.

(2E)-N,N-Diethyl-2-methyl-4-oxo-pent-2-enamid (65)



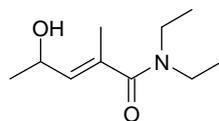
64 (5.13 g, 40.0 mmol), Et_2NH (4.2 mL, 40 mmol) und HOBt (0.92 g, 6.0 mmol) wurde in CH_2Cl_2 gelöst. Die entstandene farblose Lsg. wurde auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde EDCI (7.67 g, 40.0 mmol) zugegeben und die resultierende gelbe Lsg. 6 h bei 0 °C gerührt. Das RG wurde auf RT erwärmen gelassen und 0.5 h nachgerührt. Dann wurde Wasser (100 mL) zugegeben und mit ESTP (1 L und 2 \times 0.7 L) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 2 M Salzsäure (100 und 50 mL), ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (100 und 50 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch FC (ESTP:HPTF 50:50 bis 60:40) gereinigt und ergab **65** (5.96 g, 81 % d.T.) als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.17 [t, br, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 2.24 (s, 3 H, H_3C^5), 2.29 (d, 3 H, $^4J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, $=\text{CCH}_3$), 3.27 [q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.9$ Hz, $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_3$], 3.42 [q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{Et}$], 6.16 (d, 1 H, $^4J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.7/14.3 [$\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 17.0 ($=\text{CCH}_3$), 31.9 (C^5), 38.6/42.5 [$\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 124.1 ($\text{C}^3=$), 149.7 ($=\text{C}^2$), 171.1 (CONEt_2), 198.6 (MeC=O).

IR (Film): cm^{-1} 2977 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2937 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1689 [m, $\nu(\text{C=O Keton})$], 1631 [s, $\nu(\text{C=O Amid})$], 1474 [m, $\delta(\text{CH}_3)$], 1432 [s, $\nu(\text{C-N})$].

HR-MS: m/z $[\text{M+Na}]^+$ ber. 206.1152, gef. 206.1151; $[\text{M+H}]^+$ ber. 184.1332, gef. 184.1332.

(2E)-N,N-Diethyl-4-hydroxy-2-methylpent-2-enamid (66)

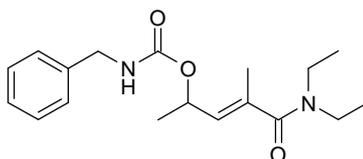
65 (5.50 g, 30 mmol) wurden in MeOH (12 mL) und Wasser (48 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren wurde NaBH₄ (1.70 g, 45 mmol) in Portionen während 10 min eingetragen und 2.5 h bei 0 °C nachgerührt. Das RG wurde mit 2 M Salzsäure (100 mL) versetzt und 3 h bei RT gerührt (die Hydrolyse der Borsäureesters benötigt längere Zeit). Die Lsg. wurde mit ESTP (1.5 und 3 × 0.7 L) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (100 mL), ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (100 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (100 und 50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. **66** (5.12 g, 92 % d.T.) wurde als hellgelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.04 [t, 6 H, ³J_{H,H}=6.9 Hz, CON(CH₂CH₃)₂], 1.10 (d, 3 H, ³J_{H,H}=6.3 Hz, H₃C⁵), 1.73 (d, 3 H, ⁴J_{H,H}=1.5 Hz, =CCH₃), 3.26 [q, 2 H, ³J_{H,H}=6.8 Hz, CON(Et)CH₂CH₃], 3.26 [q, 2 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, CON(CH₂CH₃)Et], 4.35-4.43 (m, 1 H, C⁴H), 4.74 (d, 1 H, ³J_{H,H}=4.3 Hz, OH), 5.28 (dq, 1 H, ³J_{H,H}=8.2 Hz, ⁴J_{H,H}=1.5 Hz, HC³=).

¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.9/13.9 [br, CON(CH₂CH₃)₂], 14.3 (=CCH₃), 23.2 (C⁵), 38.1/42.1 [br, CON(CH₂CH₃)₂], 62.3 (C⁴), 127.4 (=C²), 133.4 (C³=), 171.6 (CONEt₂).

IR (Film): cm⁻¹ 3393 [m, ν(O-H)], 2973 [m, ν_{as}(CH₃)], 2935 [m, ν_{as}(CH₂)], 2877 [w, ν_s(CH₃)], 1606 [s, ν(C=O Amid)], 1478 [m, δ_{as}(CH₃)], 1436 [m, ν(C-N)], 1383 [m, δ(CH)], 1068 [m, ν(C-OH)].

HR-MS: *m/z* [M+Na]⁺ ber. 208.1308, gef. 208.1307; [M+H]⁺ ber. 186.1489, gef. 186.1488.

(2E)-N,N-Diethyl-4-(N'-benzylaminocarbonyloxy)-2-methylpent-2-enamid (67a)

66 (567.2 mg, 3.0 mmol) und Benzylisocyanat (481 μL, 3.9 mmol) wurden in Toluol (2.5 mL) gelöst und unter Rühren während 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das bei 40 °C unter

vermindertem Druck eingedampfte RG wurde durch FC (IPA:HPTF 60:40 bis 75:25) gereinigt und ergab **67a** (921 mg, 96 % d.T.) als viskoses, gelbliches Öl.

$R_f(\text{IPA:HPTF } 80:20) = 0.14$.

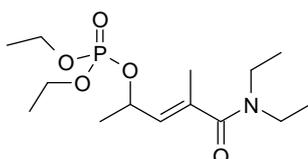
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.99 [s br, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 1.18 [s br, 0.31 H, H_3C^5 Rotamer], 1.23 [d, 2.8 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$, H_3C^5], 1.74 (s, 0.28 H, $=\text{CCH}_3$ Rotamer), 1.79 (d, 2.7 H, $^4J_{\text{H,H}}=1.1$ Hz, $=\text{CCH}_3$), 3.21 [s br, 4 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 4.11-4.18 (m, 2 H, PhCH_2), 5.18 (s br, 0.10 H, $\text{HC}^3=$ Rotamer), 5.26 (dd, 0.88 H, $^3J_{\text{H,H}}=8.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.2$ Hz, $\text{HC}^3=$), 5.32-5.36 (m, 1 H, C^4H), 7.20-7.22 (m, 3 H, *o*/*p*-H Ph), 7.28-7.30 (m, 2 H, *m*-H Ph), 7.34 (s br, 0.16 H, NH Rotamer), 7.66-7.68 (m, 0.89 H, NH); ROESY: $\text{C}^4\text{H} \leftrightarrow =\text{CCH}_3$.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150.9 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12.7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NEt}$), 14.1 ($\text{EtNCH}_2\text{CH}_3$), 14.6 ($=\text{CCH}_3$), 20.2 (C^5), 38.0 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NEt}$), 42.1 ($\text{EtNCH}_2\text{CH}_3$), 43.6 (PhCH_2N), 66.5 (C^4), 126.7 (*p*-C Ph), 126.9 (*o*-C Ph), 128.1 ($=\text{C}^2$), 128.2 (*m*-C Ph), 133.8 ($\text{C}^3=$), 139.8 ($\text{CCH}_2\text{N Ph}$), 155.9 (NCO), 171.1 (CONEt_2).

IR (Film): cm^{-1} 3312 [m, $\nu(\text{N-H})$], 3063/3031 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2977 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2934 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1718 [s, $\nu(\text{C=O Carbamat})$], 1617 [s, $\nu(\text{C=O Amid})$], 1529 [m, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 1435 [m, $\nu(\text{C-N Amid})$], 1382 [m, $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1254/1049 [m, $\nu(\text{C-O})$], 743 [w, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 700 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 341.1836, gef. 341.1834; $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 319.2016, gef. 319.2015.

(2E)-N,N-Diethyl-4-(diethoxyphosphinyloxy)-2-methylpent-2-enamid (67b)



66 (1.13 g, 6.0 mmol) wurde in Pyridin (1.6 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zur entstandenen farblosen Lsg. wurde Diethylchlorphosphat (1.11 mL, 7.5 mmol) unter Rühren in 30 min zugegeben ($IT \leq 3$ °C) und während 30 h bei 0 °C gerührt. Die resultierende hellbeige Susp. wurde mit Wasser (50 mL) versetzt und mit TBME (250 und 150 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 2 M Schwefelsäure (25 mL), ges. Kochsalz-Lsg. (25 mL), ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (25 mL) und Kochsalz-Lsg. (25 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und unter

vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (ESTP:TBME 30:70 bis 60:40) gereinigt und ergab **67b** (1.00 g, 52 % d.T.) als gelbe Flüssigkeit.

$R_f(\text{ESTP:TBME } 60:40) = 0.07$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.04 [t br, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 1.21 [dt, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $^4J_{\text{H,P}}=0.8$ Hz, $(\text{H}_3\text{CCH}_2\text{O})(\text{EtO})\text{P}$], 1.23 [dt, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $^4J_{\text{H,P}}=0.8$ Hz, $(\text{EtO})(\text{H}_3\text{CCH}_2\text{O})\text{P}$], 1.32 [d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.3$ Hz, H_3C^5], 1.80 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, $=\text{CCH}_3$), 3.26 [q, 4 H, $J=7.2$ Hz, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 3.93-4.02 (m, 4 H, $(\text{MeCH}_2\text{O})_2\text{P}$), 5.07-5.16 (m, 1 H, C^4H), 5.37 (dq, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=8.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, $\text{HC}^3=$); ROESY: $\text{C}^4\text{H} \leftrightarrow =\text{CCH}_3$.

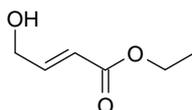
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.7/14.1 [br, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 14.5 ($=\text{CCH}_3$), 15.83/15.84/15.89/15.90 [$2 \times$ d, $(\text{H}_3\text{CCH}_2\text{O})_2\text{P}$], 21.8 (d, $^3J_{\text{C,P}}=5$ Hz, C^5), 38.1/42.0 [br, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 63.0 [d, $^3J_{\text{C,P}}=6$ Hz, $(\text{H}_3\text{CCH}_2\text{O})_2\text{P}$], 70.5 (d, $^2J_{\text{C,P}}=6$ Hz, C^4), 127.5 ($=\text{C}^2$), 134.5 (d, $J=5$ Hz, $\text{C}^3=$), 170.7 (CONEt_2).

^{31}P -NMR (162.0 MHz, CDCl_3): δ -0.87.

IR (Film): cm^{-1} 2981 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2935 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1627 [s, $\nu(\text{C}=\text{O})$], 1476 [m, $\delta(\text{CH})$], 1434 [m, $(\text{C}-\text{N})$], 1382 [m, $\delta(\text{CH}_3)$], 1273 [m, $\nu(\text{P}=\text{O})$], 1035/994 [s, $\nu(\text{P}-\text{O})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 322.1778, gef. 322.1778; $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 344.1597, gef. 344.1597.

(2E)-4-Hydroxybut-2-ensäureethylester (75)



19 (3.78 g, 28 mmol) wurde in MeOH (200 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. In die resultierende gelbe Lsg. wurde unter Rühren NaBH_4 (320 mg, 8.4 mmol) während 30 min eingetragen und 1.5 h bei 0 °C gerührt. Das RG wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C auf ca. ein Viertel eingedampft. Das Konzentrat wurde mit 2 M Salzsäure (100 mL) versetzt und mit ESTP (500 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. Kochsalz-Lsg. (50 mL), ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (50 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (50 mL) gewaschen. Die mit Na_2SO_4 getrocknete organische Phase wurde bei RT unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch FC (IPA:HPTF 30:70 bis 50:50) gereinigt und ergab **75** (3.33 g, 92 % d.T.) als farbloses Öl.

$R_f(\text{ESTP:HPTF } 50:50) = 0.21$.

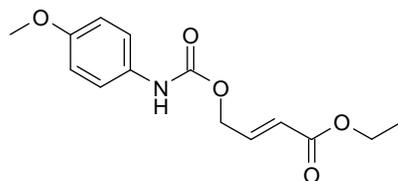
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.29 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.90 (s, 1 H, OH), 4.21 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.35 (dd, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=4.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=2.0$ Hz, H_2C^4), 6.10 (dt, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=2.1$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 7.03 (dt, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$, 4.0 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 61.9 (C^4), 120.3 ($=\text{C}^2$), 146.8 ($\text{C}^3=$), 166.5 (CO_2Et).

IR (CH_2Cl_2): cm^{-1} 3610/3497 [m/w, $\nu(\text{O-H})$], 2985 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2940 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 2981 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2875 [m, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1716 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1663 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1177/1095 [s, $\nu(\text{C-O})$], 959 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$].

GC-EI-MS: m/z 55 (86), 57 (69), 73 (96) [$\text{M-CO}_2\text{Et}$] $^+$, 85 (100) [M-OEt] $^+$, 101 (96) [M-CHO] $^+$.

(2E)-4-[N-(4-Methoxyphenyl)aminocarbonyloxy]but-2-ensäureethylester (76)



75 (781 mg, 6.0 mmol) und 4-Methoxyphenylisocyanat (1.01 mL, 7.8 mmol) wurden in Toluol (4.5 mL) gelöst. Die resultierende gelbliche Lsg. wurde unter Rühren während 8.5 h unter Rückfluss erhitzt. Das RG wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck eingengt. Der EDR wurde durch FC (TBME:HPTF 30:70 bis 40:60) gereinigt und ergab **76** (1.55 g, 92 % d.T.) als braunen Feststoff.

$R_f(\text{TBME:HPTF } 50:50) = 0.27$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.29 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 4.21 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.82 (dd, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=4.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=2.0$ Hz, H_2C^4), 6.06 (d br, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$, Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.62 (s br, 1 H, NH), 6.84-6.88 (m, 2 H, *m-H* Ar), 6.97 (dt, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$, 4.5 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.28-7.30 (m, 2 H, *o-H* Ar).

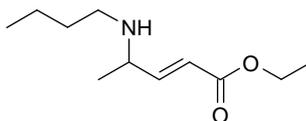
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.5 (OCH_3), 60.6 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 63.2 (C^4), 114.4 (*o-C* Ar), 120.8 (*m-C* Ar), 122.1 ($=\text{C}^2$), 130.5 (CN Ar), 141.6 ($\text{C}^3=$), 153.1 (NCO), 156.3 (MeOC Ar), 165.9 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3325 [m, $\nu(\text{N-H})$], 2982 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2838 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{C-H OMe})$], 1708 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1658 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1537 [m, $\nu(\text{N-C=O})$], 1235 [m, $\nu(\text{Ph-O})$], 1036 [m, $\nu(\text{C-O})$], 964 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 832 [m, $\gamma(\text{C-H para-subst. Ph})$].

HR-MS: m/z $[M+Na]^+$ ber. 302.0999, gef. 302.0998; $[M+K]^+$ ber. 318.0738, gef. 318.0738.

8.4 Racemische Produkte der allylischen Aminierung

rac-(2*E*)-*N*-Butyl-4-aminopent-2-ensäureethylester (**32a**)



$[Pd_2(dba)_3] \cdot CHCl_3$ (41.4 mg, 0.040 mmol) und PPh_3 (52.5 mg, 0.200 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und während 10 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangen Lsg. wurden **16c** (280.3 mg, 1.0 mmol) und *n*-Butylamin (198 μ L, 2.0 mmol) zugegeben und das RG während 1 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit Wasser (5 mL) versetzt und die Emulsion mit TBME (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit TBME (200 mL) über SiO_2 (5 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (ESTP:HPTF 50:50 bis 55:45) gereinigt und ergab **32a** (130.2 mg, 65 % d.T.) als gelbes Öl.

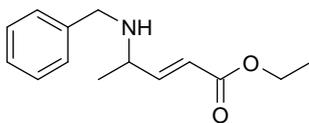
$R_f(NH_3\text{-kond.}, ESTP:HPTF 60:40) = 0.15$.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0.91 [t, 3 H, $^3J_{H,H}=7.3$ Hz, $H_3C(CH_2)_3N$], 1.22 (d, 3 H, $^3J_{H,H}=6.5$ Hz, H_3C^5), 1.29 (t, 3 H, $^3J_{H,H}=7.2$ Hz, $CO_2CH_2CH_3$), 1.32-1.40 [m, 2 H, $H_3CCH_2(CH_2)_2N$], 1.41-1.52 (m, 2 H, $EtCH_2CH_2N$), 2.47-2.62 (m, 2 H, nPrCH_2N), 3.31-3.40 (m, 1 H, C^4H), 4.20 (q, 2 H, $^3J_{H,H}=7.3$ Hz, $CO_2CH_2CH_3$), 5.90 (dd, 1 H, $^3J_{H,H}=15.8$ Hz, $^4J_{H,H}=1.0$ Hz, $=C^2H$), 6.80 (dd, 1 H, $^3J_{H,H}=15.8, 7.5$ Hz, $HC^3=$).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 14.0 [$H_3C(CH_2)_3N$], 14.3 ($CO_2CH_2CH_3$), 20.5 ($EtCH_2CH_2N$), 21.1 (C^5), 32.3 ($EtCH_2CH_2N$), 47.3 (nPrCH_2N), 54.9 (C^4), 60.4 (CO_2CH_2Me), 120.9 ($=C^2$), 151.8 ($C^3=$), 166.6 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3323 [w, $\nu(N-H)$], 2961 [s, $\nu_{as}(CH_3)$], 2931 [s, $\nu_{as}(CH_2)$], 2873 [m, $\nu_s(CH_3)$], 1719 [s, $\nu(C=O)$], 1655 [m, $\nu(C=C)$], 1465 [m, $\delta_{as}(CH_3)$], 1269/1182/1037 [m, $\nu(C-O)$], 984 [m, $\delta(C-H \text{ trans-}C=C)$].

HR-MS: m/z $[M+H]^+$ ber. 200.1645, gef. 200.1644.

***rac*-(2*E*)-4-(*N*-Benzylamino)pent-2-ensäureethylester (32b)**

[Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (124.2 mg, 0.120 mmol) und PPh₃ (125.9 mg, 0.480 mmol) wurden in Toluol (80 mL, nicht entgast) gelöst und während 20 min bei 40 °C gerührt. Zur resultierenden rotorangen Lsg. wurden **16b** (982.7 mg, 4.00 mmol) und Benzylamin (943 mg, 8.80 mmol) zugegeben und das RG während 2.2 h bei 40 °C gerührt. Das auf RT abgekühlte RG wurde durch FC (SiO₂ mit 1.1 % Et₃N deakt., TBME:HXF 20:80 bis 30:70) gereinigt und ergab **32b** (760 mg, 81 % d.T.) als gelbes Öl.

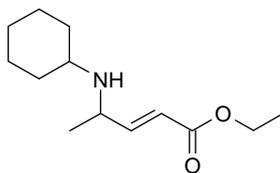
$R_f(\text{ESTP:HXF } 30:70) = 0.14$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.22 (d, 3 H, ³J_{H,H}=6.5 Hz, H₃C⁵), 1.30 (t, 3 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.48 (s br., 1 H, NH), 3.35-3.42 (m, 1 H, C⁴H), 3.68 (d, 1 H, ²J_{H,H}=13.1 Hz, PhCHHN), 3.80 (d, 1 H, ²J_{H,H}=13.3 Hz, PhCHHN), 4.21 (q, 2 H, ³J_{H,H}=7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.94 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.6 Hz, ⁴J_{H,H}=1.0 Hz, =C²H), 6.84 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.7, 7.4 Hz, HC³=), 7.22-7.28 (m, 1 H, *p*-CH Ph), 7.30-7.32 (m, 4 H, Ph).

¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ ppm 14.3 (CO₂CH₂CH₃), 21.1 (C⁵), 51.5 (PhCH₂N), 54.0 (C⁴), 60.4 (CO₂CH₂Me), 121.0 (=C²), 127.0 (*p*-C Ph), 128.1/128.5 (*o*/*m*-C Ph), 140.1 (CCH₂N), 151.7 (C³=), 166.6 (CO₂Et).

IR (Film): cm⁻¹ 3326 [w, ν(N-H)], 3063/3028 [w, ν(C-H Ph)], 2978 [m, ν_{as}(CH₃)], 2931 [w, ν_{as}(CH₂)], 1717 [s, ν(C=O)], 1653 [m, ν(C=C)], 1604/1495/1454 [w/w/m, ν(Ph)], 1269/1179/1037 [m, ν(C-O)], 984 [m, δ(C-H *trans*-C=C)], 699 [m, γ(Ph monosub.)].

HR-MS: m/z [M+H]⁺ ber. 234.1489, gef. 234.1488.

***rac*-(2*E*)-*N*-Cyclohexyl-4-aminopent-2-ensäureethylester (32c)**

[Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (25.9 mg, 0.025 mmol) und PPh₃ (32.8 mg, 0.125 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (8 mL) gelöst und während 10 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangen Lsg. wurden **16c** (280 mg, 1.00 mmol) und Cyclohexylamin (228 μL, 2.00 mmol) zugegeben und das RG während 1 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit TBME

(250 mL) über SiO₂ (5 g, mit 1.5 mL Et₃N deakt., TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (SiO₂ mit 1.4 % NH₃ deakt., ESTP:HPTF 30:70) gereinigt und ergab **32c** (169 mg, 75 % d.T.) als gelbes Öl.

$R_f(\text{NH}_3\text{-kond.}, \text{ESTP:HPTF } 50:50) = 0.16.$

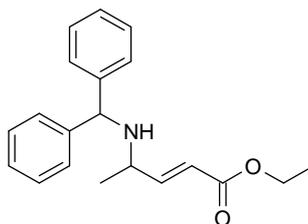
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.93-1.28 (m, 5 H, Cy), 1.18 (d, ³J_{H,H}=6.5 Hz, 3 H, H₃C⁵), 1.30 (t, 3 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.58-1.61 (m, 1 H, Cy), 1.69-1.79 (m, 3 H, Cy), 1.88-1.91 (m, 1 H, Cy), 2.39-2.46 [m, 1 H, CHN(H)C⁴], 3.49-3.55 (m, 1 H, C⁴H), 4.20 (q, 2 H, ³J_{H,H}=7.0 Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.88 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.7 Hz, ⁴J_{H,H}=0.9 Hz, =C²H), 6.79 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.6, 7.5 Hz, HC³=).

¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ ppm 14.2 (CO₂CH₂CH₃), 21.7 (C⁵), 24.9/25.1/26.1/29.7/33.3/34.5 (Cy), 51.2 (C⁴), 53.8 (C¹ Cy), 60.3 (CO₂CH₂Me), 120.3 (=C²), 152.7 (C³=), 166.7 (CO₂Et).

IR (Film): cm⁻¹ 3317 [w, ν (N-H)], 2977 [m, ν_{as} (CH₃)], 2928 [s, ν_{as} (CH₂)], 2854 [m, ν_{s} (CH₂)], 1719 [s, ν (C=O)], 1653 [w, ν (C=C)], 1449 [m, δ_{as} (CH₃)], 1268/1176/1038 [m, ν (C-O)], 981 [m, δ (C-H *trans*-C=C)].

HR-MS: m/z [M+H]⁺ ber. 226.1802, gef. 226.1801.

***rac*-(2*E*)-*N*-Benzhydryl-4-aminopent-2-ensäureethylester (32d)**



[Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (41.4 mg, 0.040 mmol) und PPh₃ (52.5 mg, 0.20 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und während 30 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangen Lsg. wurden **16b** (220.7 mg, 1.0 mmol) und Benzhydrylamin (383 μ L, 2.0 mmol) zugegeben und das RG während 1 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit TBME (200 mL) über SiO₂ (5 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde mit 1 M Salzsäure (20 mL) versetzt und mit TBME (100 und 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurde mit 1 M Salzsäure (20 mL) gewaschen und verworfen. Die mit 2 M Natronlauge (25 mL) basisch gestellten, vereinigten wässrigen Phasen wurden mit TBME:*n*-Hexan (50:50, 100 mL) und *n*-Hexan

(50 mL) extrahiert und mit ges. Kochsalz-Lsg. (25 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Anschliessende Reinigung durch FC (MY:ESTP:HPTF 1:4:95) ergab **32d** (188.0 mg, 61 % d.T.) als gelblichen Feststoff.

$R_f(\text{MY:ESTP:HPTF } 1:5:94) = 0.18$.

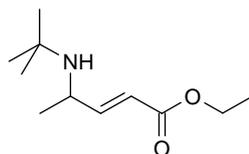
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.17 [d, 3 H, ³J_{H,H}=6.6 Hz, H₃C⁵], 1.23 (t, 3 H, ³J_{H,H}=7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 2.79 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=7.4, 5.3 Hz, NH), 3.08-3.14 (m, 1 H, C⁴H), 4.13 (q, 2 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 4.79 (d, 1 H, ³J_{H,H}=4.9 Hz, Ph₂CH), 5.79 (d, 1 H, ³J_{H,H}=15.7 Hz, =C²H), 6.79 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.7, 7.3 Hz, HC³=), 7.17-7.21 (m, 2 H, *p*-H Ph), 7.26-7.33 (m, 4 H, *m*-H Ph), 7.40-7.45 (m, 4 H, *o*-H Ph).

¹³C{¹H}-NMR (125.8 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 14.2 (CO₂CH₂CH₃), 20.6 (C⁵), 51.5 (C⁴), 59.8 (CO₂CH₂Me), 63.5 (Ph₂CH), 119.8 (=C²), 126.6/126.7 (*p*-C Ph), 127.0/127.1 (*m*-C Ph), 128.2/128.4 (*o*-C Ph), 144.3/144.7 [C(C)CHN Ph], 152.7 (C³=), 165.8 (CO₂Et).

IR (Film): cm⁻¹ 3300 [w, ν(N-H)], 3059/3025 [w, ν(C-H Ph)], 2968 [w, ν_{as}(CH₃)], 2850 [w, ν_s(CH₃)], 1706 [s, ν(C=O)], 1647 [w, ν(C=C)], 1598/1493/1453 [w/m/m, ν(Ph)], 1180 [s, ν(C-O)], 987 [m, δ(C-H *trans*-C=C)], 703 [m, γ(Ph monosub.)].

HR-MS: *m/z* [M+H]⁺ ber. 310.1802, gef. 310.1802; [M+Na]⁺ ber. 332.1621, gef. 332.1623.

rac-(2*E*)-*N*-(*Tert*-butyl)-4-aminopent-2-ensäureethylester (**32e**)



[Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (51.8 mg, 0.050 mmol) und PPh₃ (65.6 mg, 0.250 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und während 10 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangen Lsg. wurden **16b** (278.6 mg, 1.25 mmol) und *tert*-Butylamin (265 µL, 2.5 mmol) zugegeben und das RG während 1 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit 2 M Natronlauge (3 mL) versetzt und die Emulsion mit TBME (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit TBME (150 mL) über SiO₂ (5 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (SiO₂ mit 1.25 % NH₃ deakt., ESTP:HPTF 40:60) gereinigt und ergab **32e** (114.2 mg, 46 % d.T.) als gelbliche Flüssigkeit.

$R_f(\text{NH}_3\text{-kond.}, \text{ESTP:HPTF } 40:60) = 0.15$.

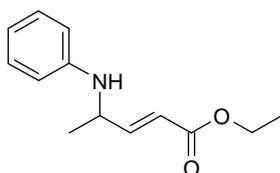
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.09 (s, 9 H, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$), 1.19 (d, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, 3 H, H_3C^5), 1.29 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.51-3.58 (m, 1 H, C^4H), 4.18 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.92 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.1$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.92 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$, 7.0 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.6 (C^5), 30.0 [$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$], 49.1 (C^4), 51.3 [$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$], 60.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 119.2 ($=\text{C}^2$), 155.3 ($\text{C}^3=$), 166.9 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3338 [w, $\nu(\text{N-H})$], 2966 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2931 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 2870 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1718 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1654 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1449 [m, $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1389 [m, $\delta(\text{CH}_3)_3$], 1271/1176 [m, $\nu(\text{C-O})$], 1038 [m, $\nu(\text{C-O})$], 981 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 200.1645, gef. 200.1644.

rac-(2*E*)-*N*-Phenyl-4-aminopent-2-ensäureethylester (**32f**)



$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$ (20.7 mg, 0.020 mmol) und PPh_3 (26.2 mg, 0.10 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und während 15 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangen Lsg. wurden **16b** (110.3 mg, 0.50 mmol) und Anilin (57 μL , 0.625 mmol) zugegeben und das RG während 1.5 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (2 mL) versetzt und die Emulsion mit TBME (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit TBME (150 mL) über SiO_2 (2.5 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (TBME:HPTF 10:90 bis 25:75) gereinigt und ergab **32f** (90.1 mg, 82 % d.T.) als gelbes Öl.

$R_f(\text{TBME:HPTF } 20:80) = 0.20$.

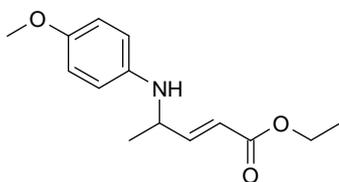
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DSMO-d_6): δ ppm 1.18 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.27 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.7$ Hz, H_3C^5), 4.08 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.11-4.17 (m, 1 H, C^4H), 5.77 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.8$ Hz, NH), 5.91 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.3$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.51-6.56 (m, 3 H, *o/p-H* Ph), 6.83 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$, 5.7 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.04-7.07 (m, 2 H, *m-H* Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, DSMO-d_6): δ ppm 14.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.3 (C^5), 50.0 (C^4), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 113.1 (*o*-C Ph), 117.6 (*p*-C Ph), 120.5 ($=\text{C}^2$), 129.1 (*m*-C Ph), 146.4 (CN Ph), 150.3 ($\text{C}^3=$), 166.2 (CO_2Et); ROESY: $\text{C}^4\text{H} \leftrightarrow =\text{C}^2\text{H}$.

IR (Film): cm^{-1} 3391 [w, $\nu(\text{N-H})$], 3056/3022 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2980 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2932 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1711 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1655 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1603/1506 [s, $\nu(\text{Ph})$], 1275/1181 [s, $\nu(\text{C-O})$], 982 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 750 [m, $\gamma(\text{C-H Ph monosubst.})$], 693 [m, $\gamma(\text{Ph monosubst.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 220.1332, gef. 220.1331; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 242.1152, gef. 242.1151; $[\text{M}+\text{K}]^+$ ber. 258.0891, gef. 258.0890; $[\text{2M}+\text{Ca}]^{2+}$ ber. 239.1067, gef. 239.1066.

rac-(2*E*)-*N*-(4-Methoxyphenyl)-4-aminopent-2-ensäureethylester (**32g**)



$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$ (25.9 mg, 0.025 mmol), PPh_3 (32.8 mg, 0.125 mmol) und *p*-Anisidin (246.3 mg, 2.0 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und während 10 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangenen Lsg. wurde **16c** (280.3 mg, 1.0 mmol) zugegeben und das RG während 1 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit Wasser (5 mL) versetzt und die Emulsion mit TBME (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit TBME (200 mL) über SiO_2 (5 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (IPA:HPTF 20:80) gereinigt und ergab **32g** (216.8 mg, 87 % d.T.) als braungelbe Kristalle.

$R_f(\text{IPA:HPTF } 40:60) = 0.37$.

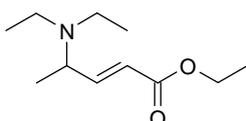
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.27 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.36 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, H_3C^5), 3.74 (s, 3 H, H_3CO), 4.00-4.09 (m, 1 H, C^4H), 4.17 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.97 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.51-6.59 (m, 2 H, *m*-H Ar), 6.73-6.79 (m, 2 H, *o*-H Ar), 6.93 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$, 5.4 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.1 (C^5), 51.1 (C^4), 55.8 (H_3CO), 60.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 114.9 (*o*-C Ar), 115.0 (*m*-C Ar), 120.8 ($=\text{C}^2$), 140.5 (CN Ar), 150.6 ($\text{C}^3=$), 152.6 (MeOC Ar), 166.5 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3388 [m, $\nu(\text{N-H})$], 2980 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2934 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 2833 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{C-H OMe})$], 1713 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1655 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1619/1513 [m/s, $\nu(\text{Ph})$], 1273/1235/1179/1037 [s, $\nu(\text{C-O})$], 982 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 820 [m, $\gamma(\text{C-H Ph para-subst.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 250.1438, gef. 250.1437; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 272.1257, gef. 272.1257.

***rac*-(2*E*)-*N,N*-Diethyl-4-aminopent-2-ensäureethylester (32h)**



$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$ (41.4 mg, 0.040 mmol) und PPh_3 (52.5 mg, 0.200 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und während 10 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangen Lsg. wurden **16c** (280.3 mg, 1.0 mmol) und Diethylamin (209 μL , 2.0 mmol) zugegeben und das RG während 1 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit Wasser (5 mL) versetzt und die Emulsion mit TBME (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit TBME (200 mL) über SiO_2 (5 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (ESTP:HPTF 25:75) gereinigt und ergab **32h** (133.1 mg, 67 % d.T.) als gelbe Flüssigkeit.

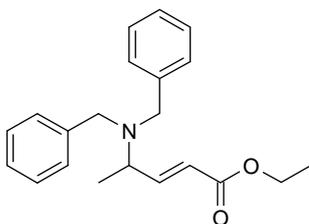
$R_f(\text{NH}_3\text{-kond.}, \text{ESTP:HPTF } 40:60) = 0.15$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.04 [t, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $(\text{H}_3\text{CCH}_2)_2\text{N}$], 1.18 [d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, H_3C^5], 1.29 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.47-2.62 [m, 4 H, $(\text{H}_3\text{CCH}_2)_2\text{N}$], 3.44-3.55 (m, 1 H, C^4H), 4.20 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.88 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.3$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.96 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$, 6.9 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.3 [$(\text{H}_3\text{CCH}_2)_2\text{N}$], 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 16.0 (C^5), 43.7 [$(\text{H}_3\text{CCH}_2)_2\text{N}$], 56.3 (C^4), 60.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 121.5 ($=\text{C}^2$), 150.9 ($\text{C}^3=$), 166.5 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 2973 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2935 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 2874 [m, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 2814 [m, $\nu(\text{C-H NCH}_2)$], 1721 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1653 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1450 [m, $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1269/1176 [m, $\nu(\text{C-O})$], 985 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 200.1645, gef. 200.1645; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 222.1465, gef. 222.1465.

***rac*-(2*E*)-*N,N*-Dibenzyl-4-aminopent-2-ensäureethylester (**32i**)**

[Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (41.4 mg, 0.040 mmol) und PPh₃ (52.5 mg, 0.20 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und während 30 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangen Lsg. wurden **16b** (220.7 mg, 1.0 mmol) und Dibenzylamin (383 µL, 2.0 mmol) zugegeben und das RG während 1 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit TBME (200 mL) über SiO₂ (5 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (ESTP:HPTF 5:95) gereinigt und ergab **32i** (227.4 mg, 70 % d.T.) als farbloses Öl mit wachsartigem Anteil.

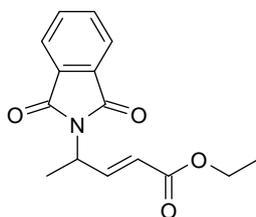
R_f (ESTP:HPTF 20:80) = 0.47.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.23 [d, 3 H, ³J_{H,H}=7.0 Hz, H₃C⁵], 1.31 (t, 3 H, ³J_{H,H}=7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 3.43-3.52 (m, 1 H, C⁴H), 3.55-3.66 [m, 4 H, (PhCH₂)₂N], 4.21 (q, 2 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.90 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.9 Hz, ⁴J_{H,H}=1.6 Hz, =C²H), 7.05 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.9, 5.9 Hz, HC³=), 7.19-7.24 (m, 2 H, *p*-H Ph), 7.28-7.33 (m, 4 H, *m*-H Ph), 7.37-7.39 (m, 4 H, *o*-H Ph).

¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ ppm 14.3 (C⁵), 14.5 (CO₂CH₂CH₃), 53.8 [C⁴, (PhCH₂)₂N], 60.4 (CO₂CH₂Me), 121.7 (=C²), 126.7 (*p*-C Ph), 128.1 (*m*-C Ph), 128.3 (*o*-C Ph), 139.7 [(CCH₂)₂N], 150.0 (C³=), 166.2 (CO₂Et).

IR (Film): cm⁻¹ 3063/3028 [w, ν(C-H Ph)], 2975 [m, ν_{as}(CH₃)], 2930 [w, ν_{as}(CH₂)], 2804 [w, ν(C-H NCH₂)], 1719 [s, ν(C=O)], 1651 [w, ν(C=C)], 1603/1494/1454 [w/m/m, ν(Ph)], 1269/1183/1030 [m/s/m, ν(C-O)], 983 [w, δ(C-H *trans*-C=C)], 699 [m, γ(Ph monosub.)].

HR-MS: m/z [M+H]⁺ ber. 324.1958, gef. 324.1958; [M+Na]⁺ ber. 346.1778, gef. 346.1778.

rac-(2E)-4-Phthalimidopent-2-ensäureethylester (32j)

[Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (20.7 mg, 0.020 mmol), PPh₃ (21.0 mg, 0.080 mmol), Phthalimid (147 mg, 1.00 mmol) und Cs₂CO₃ (40.7 mg, 0.125 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (5 mL) bei RT gelöst/susp. und während 20 min gerührt. Zur resultierenden orangen Susp. wurde **16a** (104 mg, 0.500 mmol) zugegeben und das RG während 18 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit TBME (200 mL) über SiO₂ (5 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (ESTP:HPTF 25:75) gereinigt und ergab **32j** (123.5 mg, 90 % d.T.) als gelblichen Feststoff.

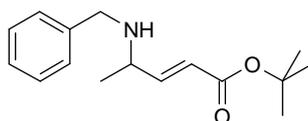
R_f(ESTP:HPTF 35:65) = 0.26.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.28 (t, 3 H, ³J_{H,H}=7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.66 (d, 3 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, H₃C⁵), 4.18 (q, 2 H, ³J_{H,H}=7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.06-5.10 (m, 1 H, C⁴H), 5.92 (dd, 1H, ³J_{H,H}=15.7 Hz, ⁴J_{H,H}=1.6 Hz, =C²H), 7.13 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.7, 5.8 Hz, HC³=), 7.70-7.74 (m, 2 H, 3-/4-H Ar), 7.81-7.86 (m, 2 H, 2-/5-H Ar).

¹³C{¹H}-NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ ppm 14.2 (CO₂CH₂CH₃), 17.6 (C⁵), 46.8 (C⁴), 60.6 (CO₂CH₂Me), 122.3 (=C²), 123.3 (2-/5-C Ar), 131.8 (1-/6-C Ar), 134.1 (3-/4-C Ar), 145.4 (C³=), 165.9 (CO₂Et), 167.6 (C=O Imid).

IR (Film): cm⁻¹ 2983 [w, ν_{as}(CH₃)], 2939 [w, ν_{as}(CH₂)], 1777 [m, ν_{as}(C=O Imid)], 1713 [s, ν(C=O)], 1659 [w, ν(C=C)], 1386 [s, ν(C-N)], 1270/1193/1030 [m, ν(C-O)], 979 [m, δ(C-H *trans*-C=C)], 720 [m, γ(C-H Ph *o*-disubst.)].

HR-MS: *m/z* [M+H]⁺ ber. 296.0893, gef. 296.0891.

rac-(2E)-N-Benzyl-4-aminopent-2-ensäure-tert-butylester (33)

[Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (31.3 mg, 0.030 mmol) und PPh₃ (39.9 mg, 0.150 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (7.5 mL) gelöst und während 20 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangen Lsg. wurden **25a** (192.3 mg, 0.75 mmol) und Benzylamin (164 μL, 1.50 mmol) zugegeben

und das RG während 30 min bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit Et₃N (0.25 mL) und TBME (200 mL) über SiO₂ (5 g, als Slurry mit 0.5 mL Et₃N in 10 mL TBME gepackt und mit 100 mL TBME kond.) filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (ESTP:HPTF 25:75) gereinigt und ergab **33** (156.8 mg, 80 % d.T.) als gelbes Öl.

$R_f(\text{ESTP:HPTF } 30:70) = 0.16$.

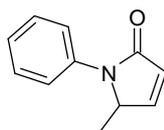
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.22 (d, 3 H, ³J_{H,H}=6.5 Hz, H₃C⁵), 1.49 [s, 9 H, CO₂C(CH₃)₃], 3.34-3.41 (m, 1 H, C⁴H), 3.69 (d, 1 H, ²J_{H,H}=13.0 Hz, PhCHH), 3.81 (d, 1 H, ²J_{H,H}=13.0 Hz, PhCHH), 5.85 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.6 Hz, ⁴J_{H,H}=1.0 Hz, =C²H), 6.74 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.7, 7.4 Hz, HC³=), 7.22-7.33 (m, 5 H, Ph).

¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ ppm 21.2 (C⁵), 28.2 [CO₂C(CH₃)₃], 51.5 (PhC), 54.0 (C⁴), 80.4 [CO₂C(CH₃)₃], 122.8 (=C²), 127.0 (*p*-C Ph), 128.1/128.5 (*o*-/*m*-C Ph), 140.1 (CCH₂N), 150.3 (C³=), 165.9 [CO₂C(CH₃)₃].

IR (Film): cm⁻¹ 3323 [w, ν (N-H)], 3004 [w, ν (C-H Ar)], 2977 [m, ν_{as} (CH₃)], 1712 [s, ν (C=O)], 1653 [m, ν (C=C)], 1605/1495/1454 [w/w/m, ν (Ph)], 1368 [m, δ (CH₃)₃], 1257/1153 [m/s, ν (C-O)], 982 [m, δ (C-H *trans*-C=C)], 736 [m, γ (C-H Ph monosub.)], 699 [m, γ (Ph monosub.)].

HR-MS: m/z [M+H]⁺ ber. 262.1802, gef. 262.1801.

***rac*-5-Methyl-1-phenyl-1,5-dihydropyrollidin-2-on (35)**



[Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (41.4 mg, 0.040 mmol) und PPh₃ (52.5 mg, 0.200 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und während 30 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangen Lsg. wurde **16b** (220.7 mg, 1.0 mmol) und Anilin (186.3 mg, 2.0 mmol) zugegeben und das RG während 18 h bei RT und während 31 h bei 40 °C gerührt. Dann wurde das RG mit 2 M Natronlauge (5 mL) versetzt und die Emulsion mit TBME (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit TBME (200 mL) über SiO₂ (5 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (IPA:HPTF 15:85 bis 50:50) gereinigt und ergab **35** (123.4 mg, 71 % d.T.) als braungelbe Kristalle.

$R_f(\text{IPA:HPTF } 40:60) = 0.08$.

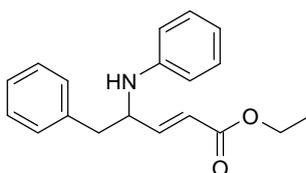
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.28 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, H_3C), 4.76-4.82 (m, 1 H, C^5H), 6.23 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=5.9$, $^4J_{\text{H,H}}=1.6$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 7.14 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.0$, 1.8 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.17-7.21 (m, 1 H, *p*-H Ph), 7.39-7.43 (m, 2 H, *m*-H Ph), 7.47-7.49 (m, 2 H, *o*-H Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 17.0 (CH_3), 59.0 (C^5), 122.5 (*o*-C Ph), 125.0 (*p*-C Ph), 127.1 ($=\text{C}^2$), 129.1 (*m*-C Ph), 136.8 (CN Ph), 148.8 ($\text{C}^3=$), 169.6 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (Film): cm^{-1} 1686 [s, $\nu(\text{C}=\text{O})$], 1597 [m, $\nu(\text{Ph})$], 1383 [s, $\nu(\text{C}-\text{N})$], 696 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 196.0733, gef. 196.0732; $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 174.0913, gef. 174.0913; $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 369.1574, gef. 369.1573.

***rac*-(2*E*)-5-Phenyl-4-(*N*-phenylamino)pent-2-ensäureethylester (36a)**



$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$ (29.0 mg, 0.028 mmol) und PPh_3 (36.7 mg, 0.14 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (7 mL) gelöst und während 10 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangen Lsg. wurden **26a** (212 mg, 0.70 mmol) und nach 30 min Anilin (64 μL , 0.70 mmol) zugegeben und das RG während 2.5 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (2 mL) versetzt und die Emulsion mit TBME (3×2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit TBME (200 mL) über SiO_2 (5 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR ($^1\text{H-NMR}$: **36a:37** = 64:36) wurde durch FC (TBME:HPTF 10:90) und präp. DC (TBME:*n*-Hexan 20:80) gereinigt und ergab **36a** (86.3 mg, 42 % d.T.) und **37** (46.8 mg, 33 % d.T.) als gelbe Öle.

$R_f(\mathbf{36a}, \text{TBME:HPTF } 10:90) = 0.11$.

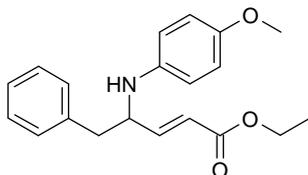
$R_f(\mathbf{37}, \text{TBME:HPTF } 10:90) = 0.24$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.92 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=14.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, PhCHH), 3.01 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=6.3$ Hz, PhCHH), 4.16 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.25-4.30 (m, 1 H, C^4H), 5.96 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.6$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.52-6.54 (m, 2 H, *o*-H PhN), (m, 1 H, *p*-H PhN), 6.97 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$, 5.1 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.11-7.33 (m, 7 H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 41.2 (PhC), 55.4 (C^4), 60.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 113.5 (*p*-C PhN), 118.0 (*p*-C PhN), 121.7 ($=\text{C}^2$), 127.0 (*p*-C PhC), 128.7/129.2/129.3 (*o*-/*m*-C PhC/*m*-C PhN), 136.7 (CCH_2CNH), 146.7 (CNH Ph), 148.8 ($\text{C}^3=$), 166.4 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3392 [w, $\nu(\text{N-H})$], 3056/3027 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2928 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H aliph.})$], 1714 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1655 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1602/1504/1454 [s/s/w, $\nu(\text{Ph})$], 1277/1178 [s/m, $\nu(\text{C-O})$], 981 [w, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 750 [m, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 695 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].
HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 318.1465, gef. 318.1464; $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 296.1645, gef. 296.1644.

***rac*-(2*E*)-5-Phenyl-4-[*N*-(4-methoxyphenyl)amino]pent-2-ensäureethylester (36b)**



$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$ (29.0 mg, 0.028 mmol), PPh_3 (36.7 mg, 0.14 mmol) und *p*-Anisidin (86.2 mg, 0.70 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (7 mL) gelöst und während 10 min bei RT gerührt. Zur resultierenden braunorangen Lsg. wurde **26a** (212 mg, 0.70 mmol) zugegeben und das RG während 2.5 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (2 mL) versetzt und die Emulsion mit TBME (3×2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit TBME (200 mL) über SiO_2 (5 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR ($^1\text{H-NMR}$: **36b**:**37** = 75:25) wurde durch zweimalige FC (TBME:HPTF 10:90 bis 20:80) gereinigt und ergab **36b** (129 mg, 57 % d.T.) und **37** (38.3 mg, 27 % d.T.) als gelbe Öle.

$R_f(\mathbf{36b}, \text{TBME:HPTF } 20:80) = 0.13$.

$R_f(\mathbf{37}, \text{TBME:HPTF } 20:80) = 0.37$.

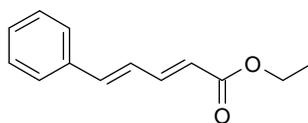
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.91 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, PhCHH), 2.99 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=6.1$ Hz, PhCHH), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 4.13-4.21 (m, 3 H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3/\text{C}^4\text{H}$), 5.95 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.5$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.49-6.52 (m, 2 H, *m-H* PhOMe), 6.71-6.75 (m, 2 H, *o-H* PhOMe), 6.96 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$, 5.3 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.11-7.33 (m, 5 H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 41.2 (Ph CH_2), 55.7 (OCH_3), 56.4 (C^4), 60.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 114.8/115.0 (*o-/m-C* PhOMe), 121.7 ($=\text{C}^2$), 126.9 (*p-C* Ph), 128.7/129.3 (*o-/m-C* Ph), 136.8 (CCH_2 Ph), 140.7 (CNH PhOMe), 149.2 ($\text{C}^3=$), 152.5 (*p-C* PhOMe), 166.4 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3388 [w, $\nu(\text{N-H})$], 3062/3028 [w, $\nu(\text{C-H Bn})$], 2832 [w, $\nu_s(\text{C-H OMe})$], 1715 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1655 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1603/1513/1455 [w/s/m, $\nu(\text{Ph})$], 1276/1239/1178/1038 [m/s/m/m, $\nu(\text{C-O})$], 981 [w, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 820 [m, $\nu(\text{C-H Ph para-subst.})$], 751 [w, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 701 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 348.1570, gef. 348.1570; [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ber. 326.1751, gef. 326.1751.

(2*E*,4*E*)-5-Phenylpent-2,4-diensäureethylester (37)



[$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$] $\cdot\text{CHCl}_3$ (41.4 mg, 0.040 mmol) und PPh_3 (52.5 mg, 0.200 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (10 mL) bei RT gelöst und während 15 min gerührt. Zur resultierenden orangen Lsg. wurde **26a** (303 mg, 1.00 mmol) und Benzylamin (219 μL , 2.00 mmol) zugegeben. Das RG wurde während 3 h bei RT gerührt und dann mit TBME (200 mL) über SiO_2 (5 g, TBME-feucht) filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (TBME:HPTF 5:95) gereinigt und ergab **37** (123.2 mg, 61 % d.T.) als gelblichen Feststoff.

$R_f(\text{TBME:HPTF } 10:90) = 0.24$.

^1H - und ^{13}C -NMR stimmen mit den Literaturangaben^[96] für das (2*E*,4*E*)-Isomer überein.

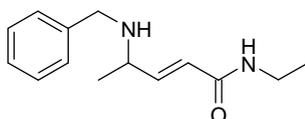
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.24 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.99 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.2$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.83-6.93 (m, 2 H, $=\text{C}^4\text{H}/\text{HC}^5=$), 7.28-7.38 (m, 3 H, *m-/p-H* Ph), 7.41-7.48 (m, 3 H, $\text{HC}^3=$ /*o-H* Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 121.2 ($=\text{C}^2$), 126.1 ($\text{PhC}=\text{C}$), 127.0 (*o*-C Ph), 128.6 (*m*-C Ph), 128.8 (*p*-C Ph), 135.8 ($\text{CC}^5=\text{Ph}$), 140.1 ($\text{PhC}=\text{C}$), 144.3 ($\text{C}^3=\text{C}$), 166.7 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3060/3028 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2982 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H aliph.})$], 1708 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1627 [s, $\nu(\text{C=C})$], 1596/1449 [w, $\nu(\text{Ph})$], 1240/1135 [s, $\nu(\text{C-O})$], 999 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 756 [m, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 690 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 225.0886, gef. 225.0886; $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 203.1067, gef. 203.1067.

***rac*-(2*E*)-*N*-Ethyl-4-(*N'*-benzylamino)pent-2-enamid (**54**)**



$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$ (16.6 mg, 0.016 mmol) und PPh_3 (21.0 mg, 0.080 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (4 mL) gelöst und während 10 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangen Lsg. wurden **51a** (179.3 mg, 0.80 mmol) und Benzylamin (92 μL , 1.05 mmol) zugegeben und das RG während 3.5 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit Wasser (10 mL) und 1 M Salzsäure (2 mL) versetzt und mit CH_2Cl_2 (2×25 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure (5 mL) gewaschen und verworfen. Die mit konz. Natronlauge (425 μL) basisch gestellten vereinigten wässrigen Phasen wurden mit CH_2Cl_2 (2×50 mL) extrahiert und mit ges. Kochsalz-Lsg. (10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft (HPLC: **54**:***l*-55**:***u*-55** = 73:15:12). Anschliessende Reinigung durch präp. DC (konz. NH_3 :MY:IPK:MED 0.5:5:10:84.5 und IPK:MED 15:85) ergab **54** (98.8 mg, 53 % d.T.), sowie die beiden *rac*-(2*E*,2'*E*)-4,4'-(Benzylimino)bis(*N*-ethylpent-2-enamid)-Diastereomere ***l*-55** (14.5 mg, 10 % d.T.) und ***u*-55** (10.0 mg, 7 % d.T.) als gelbe Öle.

$R_f(\mathbf{54}, \text{konz. } \text{NH}_3:\text{MY}:\text{IPK}:\text{MED } 0.5:5:10:84.5) = 0.44.$

$R_f(\mathbf{l}\text{-55}, \text{konz. } \text{NH}_3:\text{MY}:\text{IPK}:\text{MED } 0.5:5:10:84.5) = 0.67.$

$R_f(\mathbf{u}\text{-55}, \text{konz. } \text{NH}_3:\text{MY}:\text{IPK}:\text{MED } 0.5:5:10:84.5) = 0.63.$

54 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.02 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 1.10 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, H_3C^5), 3.07-3.22 (m, 5 H, $\text{C}^4\text{H}/\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 3.54 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.5$ Hz, PhCHH), 3.66 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.8$ Hz, PhCHH), 5.93 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=0.8$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.46 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.4$, 7.4 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.18-7.22 (m, 1 H, *p-H* Ph), 7.27-7.33 (m, 4 H, *o-/m-H* Ph), 7.94 (t, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=5.3$ Hz, CONHEt).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 14.7 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 21.0 (C^5), 33.3 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 50.3 (PhCH_2), 53.1 (C^4), 123.6 ($=\text{C}^2$), 126.4 (*p-C* Ph), 127.8/128.0 (*o-/m-C* Ph), 140.8 ($\text{CCH}_2\text{N Ph}$), 145.7 ($\text{C}^3=$), 164.6 (CONHEt).

IR (Film): cm^{-1} 3296 [s, $\nu(\text{N-H Amid})$], 3087 [w, $\nu(\text{C-H Benzyl})$], 2963 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2927 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1672 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1632 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1557 [s, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 1497/1453 [w/m, $\nu(\text{Ph})$], 987 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 734 [m, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 696 [m, γ (Ph monosub.)].

HR-MS: m/z $[\text{M+H}]^+$ ber. 233.1648, gef. 233.1648; $[\text{M+Na}]^+$ ber. 255.1468, gef. 255.1467

l-55 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.18 (t, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 1.19 (d, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, H_3C^5), 3.31-3.38 (m, 4 H, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 3.50-3.56 (m, 2 H, C^4H), 3.60 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=15.1$ Hz, PhCHH), 3.79 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=15.1$ Hz, PhCHH), 5.81 (dd, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.1$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 5.96 (s br, 2 H, CONHEt), 6.72 (dd, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$, 6.5 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.20-7.23 (m, 1 H, *p-H* Ph), 7.26-7.35 (m, 4 H, *o-/m-H* Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.8 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 18.3 (C^5), 34.5 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 49.9 (PhCH_2), 54.0 (C^4), 124.0 ($=\text{C}^2$), 126.8 (*p-C* Ph), 128.0/128.3 (*o-/m-C* Ph), 141.1 ($\text{CCH}_2\text{N Ph}$), 145.6 ($\text{C}^3=$), 166.2 (CONHEt).

IR (Film): cm^{-1} 3280 [m, $\nu(\text{N-H})$], 3081 [m, $\nu(\text{C-H Bn})$], 2973 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2933 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1665 [s, $\nu(\text{C=C})$], 1628 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1554 [s, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 1495/1453 [w/m, $\nu(\text{Ph})$], 980 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 735 [m, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 699 [m, γ (Ph monosub.)].

HR-MS: m/z $[\text{M+H}]^+$ ber. 358.2489, gef. 258.2489; $[\text{M+Na}]^+$ ber. 380.2309, gef. 380.2310.

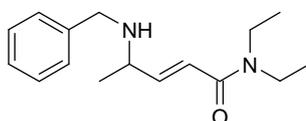
u-55 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.17 (t, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 1.19 (d, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, H_3C^5), 3.32-3.39 (m, 4 H, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 3.52-3.58 (m, 2 H, C^4H), 3.69 (s, 2 H, PhCH_2), 5.57 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=4.9$ Hz, CONHEt), 5.78 (dd, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.4$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.85 (dd, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.3$, 6.0 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.19-7.23 (m, 1 H, *p-H* Ph), 7.26-7.35 (m, 4 H, *o-/m-H* Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.8 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 17.7 (C^5), 34.4 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$), 50.1 (PhCH_2), 53.9 (C^4), 123.5 ($=\text{C}^2$), 126.8 ($p\text{-C Ph}$), 128.0/128.3 ($o\text{-}/m\text{-C Ph}$), 141.0 ($\text{CCH}_2\text{N Ph}$), 146.6 ($\text{C}^3=$), 165.7 (CONHEt).

IR (Film): cm^{-1} 3278 [m, $\nu(\text{N-H})$], 3080 [m, $\nu(\text{C-H Benzyl})$], 2973 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2933 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1665 [s, $\nu(\text{C=C})$], 1627 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1554 [s, $\nu_{\text{sy}}(\text{N-C=O})$], 1495/1453 [w/m, $\nu(\text{Ph})$], 982 [m, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 735 [m, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 699 [m, γ (Ph monosub.)].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 358.2489, gef. 258.2489; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 380.2309, gef. 380.2309.

rac-(2*E*)-*N,N*-Diethyl-4-(*N'*-benzylamino)pent-2-enamid (**56**)



$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$ (15.5 mg, 0.015 mmol) und PPh_3 (19.7 mg, 0.075 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst und während 15 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangen Lsg. wurden **52a** (190 mg, 0.75 mmol) und BnNH_2 (123 μL , 1.125 mmol) zugegeben und das RG während 2 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit Wasser (1 mL) versetzt und die Emulsion mit CH_2Cl_2 (3×2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (MeCN:TBME 5:95 bis 7.5:92.5) und präp. DC (IPK:TBME 15:85) gereinigt und ergab **56** (142 mg, 73 % d.T.) als gelbes Öl.

$R_f(\text{IPK:TBME 15:85}) = 0.26$.

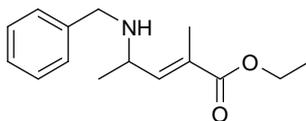
^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.03 [t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.9$ Hz, $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_3$], 1.08 [t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{Et}$], 1.11 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, H_3C^5), 3.23-3.68 [m, 5 H, $\text{C}^4\text{H}/\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 3.56 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.8$ Hz, PhCHH), 3.67 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.8$ Hz, PhCHH), 6.36 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=0.8$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.53 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.1$, 7.3 Hz, $\text{HC}^3=$), 7.17-7.22 (m, 1 H, $p\text{-H Ph}$), 7.26-7.33 (m, 4 H, $o\text{-}/m\text{-H Ph}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 13.1 [$\text{CONCH}_2\text{CH}_3(\text{Et})$], 14.9 [$\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_3$], 21.1 (C^5), 39.9 [$\text{CONCH}_2\text{CH}_3(\text{Et})$], 41.4 [$\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_3$], 50.4 (PhCH_2), 53.4 (C^4), 120.1 ($=\text{C}^2$), 126.4 ($p\text{-C Ph}$), 127.8/128.0 ($o\text{-}/m\text{-C Ph}$), 140.9 ($\text{CCH}_2\text{N Ph}$), 148.2 ($\text{C}^3=$), 164.5 (CONEt_2).

IR (Film): cm^{-1} 3302 [w, $\nu(\text{N-H})$], 3027 [w, $\nu(\text{C-H Bn})$], 2973 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2932 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1658 [s, $\nu(\text{C=C})$], 1615 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1482 [m, $\nu(\text{Ph})$], 1452/1432 [m, $\nu(\text{C-N})$], 980 [w, $\delta(\text{C-H trans-C=C})$], 738 [m, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 700 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 261.1961, gef. 261.1960; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 283.1781, gef. 283.1780.

***rac*-(2*E*)-*N*-Benzyl-4-amino-2-methylpent-2-ensäureethylester (**62a**)**



$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$ (15.5 mg, 0.015 mmol) und dppe (17.9 mg, 0.045 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (3.5 mL) gelöst und während 40 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangenen Lsg. wurden **61c** (188 mg, 0.60 mmol) und Benzylamin (131 μL , 1.2 mmol) zugegeben und das RG während 16.5 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR (HPLC: **62a**:**63a** = 88:22) wurde durch MPLC (TLC-Kieselgel 60H, 15 μm , Merck 1.11695, mit 5 % NH_3 deakt., ESTP:HPTF 20:80) und präp. DC (NH_3 -kond., ESTP:*n*-Hexan 50:50) gereinigt und ergab **62a** (98.7 mg, 67 % d.T.) und *rac*-1-Benzyl-3,5-dimethyl-1,5-dihydro-pyrrol-2-on **63a** (18.1 mg, 15 % d.T.) als gelbe Öle.

$R_f(\mathbf{62a}, \text{NH}_3\text{-kond.}, \text{ESTP:}n\text{-Hexan } 20:80) = 0.18.$

$R_f(\mathbf{63a}, \text{NH}_3\text{-kond.}, \text{ESTP:}n\text{-Hexan } 20:80) = 0.12.$

62a $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.08 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.4$ Hz, H_3C^5), 1.22 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.70 (d, 3 H, $^4J_{\text{H,H}}=1.1$ Hz, $=\text{CCH}_3$), 2.47 (s br., 1 H, NH), 3.45 (dq, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=9.2, 6.6$ Hz, C^4H), 3.52 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.8$ Hz, PhCHHN), 3.63 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.1$ Hz, PhCHHN), 4.12 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.50 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=9.3, ^4J_{\text{H,H}}=1.2$ Hz, $\text{HC}^3=$), 7.20-7.22 (m, 1 H, *p*-CH Ph), 7.29-7.30 (m, 4 H, Ph); ROESY CHN $\leftrightarrow =\text{CCH}_3$.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125.8 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.4 ($=\text{CCH}_3$), 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.5 (C^5), 50.0 (C^4), 50.7 (PhCH₂N), 60.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 126.5 (*p*-C Ph), 126.7 ($=\text{C}^2$), 127.8/128.0 (*o*/*m*-C Ph), 140.9 (CCH₂N), 146.5 ($\text{C}^3=$), 167.2 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3319 [w, $\nu(\text{N-H})$], 3063/3028 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2978 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1710 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1650 [w, $\nu(\text{C=C})$], 1605/1495/1454 [w/w/m, $\nu(\text{Ph})$], 1249/1140 [m, $\nu(\text{C-O})$], 749 [m, $\gamma(\text{C-H Ph monosub.})$], 700 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 248.1645, gef. 248.1645; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 270.1465, gef. 270.1465

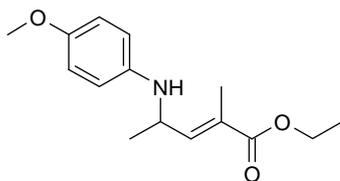
63a $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.18 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, H_3CHCN), 1.93 (s, 3 H, $=\text{CCH}_3$), 3.84 (q, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, MeHCN), 4.13 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=15.4$ Hz, PhCHH), 5.11 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=15.2$ Hz, PhCHH), 6.58 (s, 1 H, $\text{HC}=\text{C}$), 7.22-7.23 (m, 2 H, *m-H* Ph), 7.25-7.27 (m, 1 H, *p-H* Ph), 7.29-7.32 (m, 2 H, *o-H* Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150.9 MHz, CDCl_3): δ ppm 11.2 ($=\text{CCH}_3$), 16.7 (H_3CHCN), 43.7 (PhC), 55.2 (MeHCN), 127.3 (*p-C* Ph), 127.9 (*o-C* Ph), 128.6 (*m-C* Ph), 134.1 ($=\text{CMe}$), 137.7 (CCH_2 Ph), 142.0 ($\text{C}=\text{CMe}$), 171.6 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (Film): cm^{-1} 3064/3031 [w, $\nu(\text{C-H Ar})$], 2974 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2925 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1682 [s, $\nu(\text{C}=\text{O})$], 1648 [m, $\nu(\text{C}=\text{C})$], 1586/1496/1454 [w/w/m, $\nu(\text{Ph})$], 1412 [m, $\nu(\text{C-N})$], 760 [w, $\gamma(\text{C-H monosub. Ph})$], 703 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 224.1046, gef. 224.1046; $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 202.1226, gef. 202.1227.

***rac*-(2*E*)-*N*-(4-Methoxyphenyl)-4-amino-2-methylpent-2-ensäureethylester (62b)**



$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$ (15.5 mg, 0.015 mmol), dppe (17.9 mg, 0.045 mmol) und *p*-Anisidin (148 mg, 1.20 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (3.5 mL) gelöst und während 20 min bei RT gerührt. Zur resultierende braunen Lsg. wurde **61c** (188 mg, 0.60 mmol) zugegeben und das RG während 14.5 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit Wasser (5 mL) versetzt und die Emulsion mit TBME (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit TBME (200 mL) über SiO_2 (5 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde durch FC (IPA:HPTF 15:85 bis 20:80) gereinigt und ergab **62b** (144 mg, 91 % d.T.) als gelbes Öl.

$R_f(\text{IPA:HPTF } 40:60) = 0.37$.

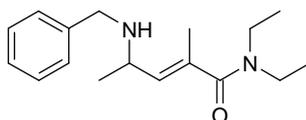
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.27 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.31 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, H_3C^5), 1.95 (d, 3 H, $^4J_{\text{H,H}}=1.3$ Hz, $=\text{CCH}_3$), 3.73 (s, 3 H, H_3CO), 4.11-4.23 (m, 3 H, $\text{HC}^4/\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.50-6.53 (m, 2 H, *o-H* Ar), 6.60 (dq, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=8.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.4$ Hz, $\text{HC}^3=\text{C}$), 6.73-6.77 (m, 2 H, *m-H* Ar); ROESY: $\text{C}^4\text{H} \leftrightarrow \text{H}_3\text{CC}=\text{C}$.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.7 ($=\text{CCH}_3$), 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.8 (C^5), 48.7 (C^4), 55.8 (H_3CO), 60.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 114.9/115.0 (*o-/m-C* Ar), 127.9 ($=\text{C}^2$), 141.3 (*C-N* Ar), 146.0 ($\text{C}^3=\text{C}$), 152.5 (MeOC Ar), 167.8 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3381 [w, $\nu(\text{N-H})$], 2980 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2833 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{C-H OMe})$], 1707 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1649 [m, $\nu(\text{C=C})$], 1515 [s, $\nu(\text{Ph})$], 1246/1235/1140/1037 [s, $\nu(\text{C-O})$], 819 [m, $\gamma(\text{C-H Ph para-subst.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 264.1594, gef. 264.1593; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 286.1414 gef. 286.1413.

***rac*-(2*E*)-*N,N*-Diethyl-4-(*N'*-benzylamino)-2-methylpent-2-enamid (68)**



$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$ (3.1 mg, 0.003 mmol) und PPh_3 (3.9 mg, 0.015 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (0.75 mL) gelöst und während 10 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangen Lsg. wurde **67b** (24.8 mg, 0.075 mmol) und BnNH_2 (8.2 μL , 0.075 mmol) zugegeben, das RG während 7 h bei RT und während 15 h bei 40 °C gerührt. Dann wurde das RG unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR (HPLC: *E:Z* = 64:36) wurde durch präp. DC (IPK:TBME 15:85) gereinigt und ergab **68** und (*Z*)-**68** als Gemisch (3.5 mg, $^1\text{H-NMR}$ und HPLC: *E:Z* = 65:35) sowie Edukt (4.2 mg) als gelbe Öle. Die Ausbeuten sind aufgrund eines Produktverlusts während der Reinigung nicht repräsentativ.

$R_f(\mathbf{68}/(\mathbf{Z})\text{-}\mathbf{68}, \text{IPA:TBME } 15:85) = 0.24$.

$R_f(\mathbf{67b}, \text{IPA:TBME } 15:85) = 0.32$.

Da das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Gemisch aufgenommen wurde, konnten nicht alle Signale zugeordnet werden. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum konnten aufgrund einer Zersetzung nicht alle Signale zugeordnet werden.

68 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.16 [t, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 1.19 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, H_3C^5), 1.82 (s, 3 H, $=\text{CCH}_3$), 3.39 [s br, 4 H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 3.56-3.61 (m, 1 H, C^4H), 3.69 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=12.9$ Hz, PhCHH), 3.81 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.1$ Hz, PhCHH), 5.39 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=8.9$ Hz, $\text{HC}=\text{C}$), 7.23-7.25 (m, 1 H, *p-H* Ph), 7.29-7.34 (m, 4 H, *o-/m-H* Ph); ROESY: $\text{C}^4\text{H} \leftrightarrow \text{HC}=\text{CCH}_3$.

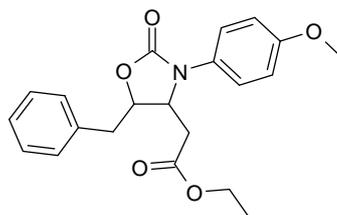
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 21.2 (C^5), 38.8 [$\text{CONCH}_2\text{CH}_3(\text{Et})$], 42.9 [$\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_3$], 51.6 (PhCH_2), 50.0 (C^4), 127.1 (*p-C* Ph), 128.2/128.5 (*o-/m-C* Ph), 139.9 ($\text{CCH}_2\text{N Ph}$), 133.1 ($\text{C}^3=\text{C}$), 172.7 (CONEt_2).

(*Z*)-**68** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.90 (s, 3 H, $=\text{CCH}_3$), 3.30-3.34 (m, 1 H, C^4H), 3.73 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.3$ Hz, PhCHH), 3.78 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.3$ Hz, PhCHH), 5.29 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=9.1$ Hz, $\text{HC}=\text{C}$); ROESY: kein Signal für $\text{C}^4\text{H} \leftrightarrow \text{HC}=\text{CCH}_3$.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 51.4 (PhCH $_2$), 52.3 (C 4), 132.3 (C $^3=$), 170.7 (CONEt $_2$).

8.5 Oxazolidinone

[5-Benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]ethansäureethylester (38)



[Pd(allyl)Cl] $_2$ (3.7 mg, 0.010 mmol), PPh $_3$ (13.1 mg, 0.050 mmol) und *p*-Anisidin (6.2 mg, 0.50 mmol) wurden in CH $_2$ Cl $_2$ (0.3 mL) gelöst. Die resultierende gelbe Lsg. wurde mit CH $_2$ Cl $_2$ (0.6 mL) zu einer Lsg. von **26c** (94.2 mg, 0.250 mmol) in CH $_2$ Cl $_2$ (1.1 mL) gegeben und während 0.5 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit TBME (100 mL) über SiO $_2$ (2.5 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR (^1H -NMR: *cis:trans* = 9:91) wurde durch FC (TBME:MED:HPTF 20:40:40) und präp. DC (TBME:MED:*n*-Hexan 20:40:40) gereinigt und ergab **38** (86.5 mg, 94 % d.T., ^1H -NMR: *cis:trans* = 9:91) als gelbes Öl.

R_f (TBME:MED:HPTF 20:40:40) = 0.35.

trans-38 ^1H -NMR (600 MHz, CDCl $_3$): δ ppm 1.22 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, CO $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 2.52 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=16.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=9.1$ Hz, HHCCO $_2$ Et), 2.63 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=16.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=3.8$ Hz, HHCCO $_2$ Et), 3.11 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=14.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=6.0$ Hz, PhCHH), 3.21 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=16.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=4.6$ Hz, PhCHH), 3.77 (s, 3 H, OCH $_3$), 4.02-4.10 (m, 2 H, CO $_2$ CH $_2$ Me), 4.29-4.32 (m, 1 H, HCN), 4.63-4.65 (m, 1 H, HCO), 6.83-6.85 (m, 2 H, *m-H* MeOPh), 6.91-7.00 (m, 2 H, *o-H* PhOMe), 7.27-7.30 (m, 1 H, *p-H* Ph), 7.34-7.36 (m, 4 H, *o-/m-H* Ph); ROESY: kein Signal PhCH $_2$ \leftrightarrow H $_2$ CCO $_2$ Et.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150.9 MHz, CDCl $_3$): δ ppm 14.1 (CO $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 37.4 (CH $_2$ CO $_2$ Et), 40.5 (PhCH $_2$ CO), 55.5 (OCH $_3$), 57.9 (CHN), 61.1 (CO $_2$ CH $_2$ Me), 78.7 (HCO), 114.5 (*m-C* PhOMe), 125.5 (*o-C* PhOMe), 127.3 (*p-C* Ph), 128.5 (CN PhOMe), 128.7 (*m-C* Ph), 129.9 (*o-C* Ph), 134.9 (CCH $_2$ CO Ph), 155.4 (NCO), 158.0 (MeOC Ar), 169.9 (CO $_2$ Et).

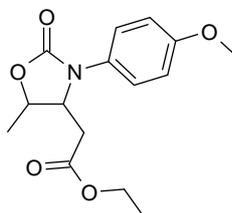
cis-38 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ ppm 2.65 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=16.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=4.5$ Hz, HHCCO_2Et), 2.72 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=16.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=8.9$ Hz, HHCCO_2Et), 2.94 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=14.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=3.6$ Hz, PhCHH), 3.05 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=14.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=9.9$ Hz, PhCHH), 4.83 (ddd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=8.8$, 7.6, 4.5 Hz, HCN), 5.01 (ddd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=10.2$, 7.2, 3.6 Hz, HCO), 6.91-6.93 (m, 2 H, *m-H* PhOMe); ROESY: $\text{PhCH}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{CCO}_2\text{Et}$.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150.9 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32.9 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 35.5 (PhCH_2CO), 55.5 (OCH_3), 57.5 (CHN), 61.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 77.4 (HCO), 114.6 (*m-C* PhOMe), 125.3 (*o-C* PhOMe), 127.0 (*p-C* Ph), 128.7 (*m-C* Ph), 129.2 (*o-C* Ph), 136.1 ($\text{CCH}_2\text{CO Ph}$), 155.5 (NCO), 157.9 (MeOC Ar), 170.4 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 3063/3030 [w, $\gamma(\text{C-H Ph})$], 2981 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2838 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{C-H OMe})$], 1755/1737 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1608/1585 [w, $\nu(\text{Ph})$], 1515 [s, $\nu(\text{para-subst. Ph})$], 1407 [m, $\nu(\text{C-N})$], 1249 [s, $\nu(\text{Ph-O})$], 1182/1032 [m, $\nu(\text{C-O})$], 833 [m, $\gamma(\text{C-H para-subst. Ph})$], 753 [m, $\gamma(\text{C-H monosub. Ph})$], 702 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 392.1469, gef. 392.1467; $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 370.1649, gef. 370.1468; $[\text{M}+\text{K}]^+$ ber. 408.1208, gef. 408.1208; $[\text{2M}+\text{Ca}]^{2+}$ ber. 389.1384, gef. 389.1384.

[5-Methyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]ethansäureethylester (**70b**)



$[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (1.4 mg, 3.75 μmol) und PPh_3 (4.3 mg, 16.5 μmol) wurden in CH_2Cl_2 (4 mL) gelöst. Zur resultierende schwach gelben Lsg. wurde **16j** (226.8 mg, 0.750 mmol) zugegeben und während 1 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit ESTP:TBME (50:50, 200 mL) über SiO_2 (2 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C eingedampft. Der EDR ($^1\text{H-NMR}$: *cis:trans* = 14:86) wurde durch FC (IPK:MED:HPTF 5:35:60) und präp. DC (IPK:MED:*n*-Hexan 5:35:60) gereinigt und ergab **70b** (204 mg, 93 % d.T., $^1\text{H-NMR}$: *cis:trans* = 12:88) als gelbes Öl.

$R_f(\text{IPK:MED:HPTF 5:35:60}) = 0.29$.

trans-70b $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.08 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.44 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.3$ Hz, H_3CCO), 2.56 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=16.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=4.3$ Hz, HHCCO_2Et), 2.66 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=16.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, HHCCO_2Et), 3.74 (s, 3 H, OCH_3), 3.93 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 4.28-4.31 (m, 1 H, HCN), 4.49-4.53 (m, 1 H, HCO), 6.94-6.95 (m, 2 H, *m-H* Ar), 7.31-7.32 (m, 2 H, *o-H* Ar); ROESY: $\text{H}_3\text{CCO} \leftrightarrow \text{HHCCO}_2\text{Et}$ (schwach), $\text{H}_3\text{CCO} \leftrightarrow \text{HCN}$ (stark).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150.9 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 13.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.2 (H_3CCO), 36.0 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 55.3 (OCH_3), 59.7 (CHN), 60.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 74.7 (HCO), 114.2 (*m-C* Ar), 125.5 (*o-C* Ar), 129.0 (*CN* Ar), 154.7 (*NCO*), 157.1 (*MeOC* Ar), 169.7 (CO_2Et).

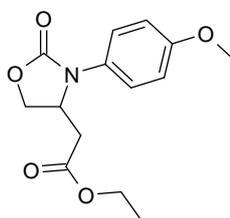
cis-70b $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.07 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.29 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.5$ Hz, H_3CHCO), 2.44 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=16.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=5.1$ Hz, HHCCO_2Et), 2.67 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=16.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=7.7$ Hz, HHCCO_2Et), 3.88 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 4.73-4.76 (m, 1 H, HCN), 4.90-4.94 (m, 1 H, HCO); ROESY $\text{H}_3\text{CHCO} \leftrightarrow \text{HHCCO}_2\text{Et}$ (stark), $\text{H}_3\text{CHCO} \leftrightarrow \text{HCN}$ (schwach).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150.9 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 13.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.7 (H_3CCO), 32.5 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 56.7 (CHN), 60.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 72.6 (HCO), 114.1 (*m-C* Ar), 125.9 (*o-C* Ar), 129.2 (*CN* Ar), 155.0 (*NCO*), 157.2 (*MeOC* Ar), 170.1 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 2982 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2838 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{C-H OMe})$], 1751/1737 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1611/1586 [w, $\nu(\text{Ph})$], 1515 [s, $\nu(\textit{para}$ -subst. Ph)], 1404 [m, $\nu(\text{C-N})$], 1249 [s, $\nu(\text{Ph-O})$], 1184/1032 [m, $\nu(\text{C-O})$], 832 [m, $\gamma(\text{C-H } \textit{para}$ -subst. Ph)].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 294.1336, gef. 294.1335; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 316.1156, gef. 316.1156; $[\text{2M}+\text{Ca}]^{2+}$ ber. 313.1071, gef. 313.1071; $[\text{M}+\text{K}]^+$ ber. 332.0895, gef. 332.0895.

[3-(4-Methoxyphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]ethansäureethylester (77)



$[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (0.9 mg, 0.0025 mmol), PPh_3 (2.6 mg, 0.010 mmol) und **76** (150 mg, 0.522 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst. Die resultierende braunorange Lsg. wurde während 1.5 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG mit TBME (100 mL) über SiO_2 (2 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck bei 40 °C

eingedampft. Der EDR wurde durch FC (IPA:HPTF 50:50) gereinigt und ergab **77** (121 mg, 83 % d.T.) als gelbes Öl.

$R_f(\text{IPA:HPTF } 60:40) = 0.19$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.23 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.48-2.57 (m, 1 H, HHCCO_2Et), 2.75-2.80 (m, 1 H, HHCCO_2Et), 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 4.11 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.18-4.23 (m, 1 H, OCHH), 4.63-4.71 (m, 2 H, OCHH/HCN), 6.90-6.94 (m, 2 H, *m-H* Ar), 7.27-7.31 (m, 2 H, *o-H* Ar).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ ppm 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 37.4 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 54.0 (CHN), 55.5 (OCH_3), 61.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 67.5 (H_2CO), 114.7 (*m-C* Ar), 125.1 (*o-C* Ar), 128.7 (CN Ar), 156.0 (NCO), 158.0 (MeOC Ar), 169.9 (CO_2Et).

IR (Film): cm^{-1} 2981 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 2839 [w, $\nu_{\text{s}}(\text{C-H OMe})$], 1749/1731 [s, $\nu(\text{C=O})$], 1514 [s, $\nu(\textit{para}\text{-subst. Ph})$], 1409 [m, $\nu(\text{C-N})$], 1248 [m, $\nu(\text{Ph-O})$], 1030 [m, $\nu(\text{C-O})$], 833 [m, $\gamma(\text{C-H } \textit{para}\text{-subst. Ph})$].

HR-MS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 302.0999, gef. 302.0998; $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. 280.1180, gef. 280.1179; $[\text{M}+\text{K}]^+$ ber. 318.0738, gef. 318.0738.

NMR-Experimente mit [Pd]

Die entsprechenden Mengen [Pd] und/oder PPh_3 wurden in CD_2Cl_2 (0.7 mL) gelöst und ggf. ein $^1\text{H-NMR}$ gemessen. Dann wurde **76** (8.4 mg, 30 μmol) oder **24e** (8.3 mg, 30 μmol) zugegeben, geschüttelt und in angemessenen zeitlichen Abständen ein $^1\text{H-NMR}$ aufgenommen.

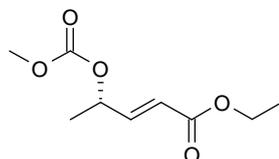
Unkatalysierte Zyklisierungen

Für die Analyse mit HPLC (LC2) wurde eine Lsg. der entsprechenden Verbindung in MeCN mit einer Konzentration von ~ 1 mg mL^{-1} hergestellt und bei RT stehen gelassen.

Für die Analyse mit $^1\text{H-NMR}$ wurde eine Lsg. der entsprechenden Verbindung in CD_3CN mit einer Konzentration von ~ 10 mg mL^{-1} hergestellt und bei RT stehen gelassen.

8.6 Enantiomerenreine Verbindungen

(2*E*,4*S*)-4-(Methoxycarbonyloxy)pent-2-ensäureethylester [(*S*)-16a]



DMAP (14.7 mg, 0.12 mmol) und Et_3N (0.5 mL, 3.6 mmol) wurden in Pyridin (5 mL) gelöst. Dann wurden OBtCO_2Me (1.74 g, 9 mmol) und (*S*)-**17a** (865 mg, 6 mmol) zugegeben und die entstandene Suspension wurde 2.5 h bei RT gerührt. Das RG wurde auf Wasser (50 mL) ausgegossen und mit TBME extrahiert (150 und 50 mL). Die organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure (50 mL), Wasser (25 mL), ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (25 mL) und Wasser (25 mL) neutral gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck bei 40 °C eingengt. Der EDR wurde in *n*-Hexan suspendiert, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene gelbe Öl wurde durch FC (TBME:HPTF 20:80 bis 30:70) gereinigt. Es wurden (*S*)-**16a** (0.95 g, 79 % d.T.) und (*S*)-**17a** (0.11 g, 13 % d.E.) als gelbliche Öle erhalten.

$R_f[(\text{S})\text{-16b}]$, TBME:HPTF 30:70] = 0.34.

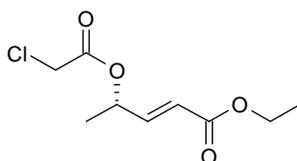
$R_f[(\text{S})\text{-17a}]$, TBME:HPTF 30:70] = 0.10.

(*S*)-**16b** HPLC CLC1: 98.4 % ee, $t_{\text{H},(\text{S})\text{-16a}}=8.2$, $t_{\text{N},(\text{R})\text{-16a}}=13.2$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -30.8$ ($c = 0.83$, THF).

$^1\text{H-NMR}$ und HPLC entsprechen denen der vollständig charakterisierten racemischen Verbindung.

(2*E*,4*S*)-4-(Chloracetoxy)pent-2-ensäureethylester [(*S*)-16b]



DMAP (147 mg, 0.200 mmol) wurde in Toluol (36 mL) gelöst. Dann wurden Pyridin (0.97 mL, 12.0 mmol) und (*S*)-**17a** (865 mg, 6.00 mmol) zugegeben und die Lsg. auf 0 °C abgekühlt. Nun wurde Chloroacetylchlorid (0.95 mL, 12.0 mmol) in THF (4 mL) in 15 min

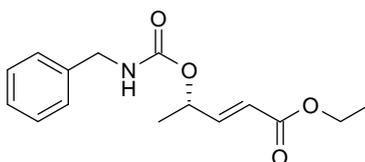
zugegeben ($IT \leq 4 \text{ }^\circ\text{C}$) und das RG während 45 min bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die entstandene gelbliche Suspension wurde auf Wasser (50 mL) ausgegossen und mit TBME (150 und 75 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure (25 mL) extrahiert und anschliessend mit Wasser (15 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. ($2 \times 15 \text{ mL}$) neutral gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck bei $30 \text{ }^\circ\text{C}$ eingeeengt. (**S**)-**16b** (1.32 g, 100 % d.T.) wurde als gelbe Flüssigkeit erhalten.

HPLC CLC1: 98.3 % ee, $t_{\text{H},(\text{S})-16\text{b}}=14.3$, $t_{\text{N},(\text{R})-16\text{b}}=11.5$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -30.5$ ($c = 0.78$, THF).

$^1\text{H-NMR}$ und HPLC entsprechen denen der vollständig charakterisierten racemischen Verbindung.

(2*E*,4*S*)-4-(*N*-Benzylaminocarbonyloxy)pent-2-ensäureethylester [(*S*)-**16e**]



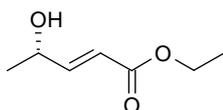
(**S**)-**17a** (0.865 g, 6 mmol) und Benzylisocyanat (1.04 g, 7.8 mmol) wurden in Toluol (5 mL) gelöst. Die erhaltene Lsg. wurde unter Rühren während 7.5 h unter Rückfluss erhitzt. Das RG wurde bei $40 \text{ }^\circ\text{C}$ unter vermindertem Druck eingeeengt. Der EDR wurde durch FC (TMBE:HPTF 30:70) gereinigt und ergab (**S**)-**16e** als weissen Feststoff (1.50 g, 90 % d.T.).

$R_f(\text{TBME:HPTF } 50:50) = 0.37$.

HPLC CLC1: 98.5 % ee, $t_{\text{H},(\text{S})-16\text{e}}=90$, $t_{\text{N},(\text{R})-16\text{e}}=43$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +17.9$ ($c = 0.91$, THF).

$^1\text{H-NMR}$ und HPLC entsprechen denen der vollständig charakterisierten racemischen Verbindung.

(2E,4S)-4-Hydroxypent-2-ensäureethylester [(S)-17a]

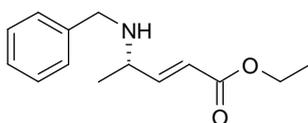
AlCl₃ (5.33 g, 40.0 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (65 mL) gelöst/susp. und auf –20 °C abgekühlt. Zur resultierenden gelben Suspension wurde (S)-**41** (4.78 g, 20.0 mmol) als Lsg. in *m*-Xylen (20 mL) zugegeben. Die entstandene gelbe Lsg. wurde 1.5 h bei –20 °C gerührt, auf Eiswasser (100 mL) ausgegossen und mit TBME (500 und 200 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurde mit ges. Kochsalz-Lsg. (2 × 50 mL) neutral gewaschen, vereinigt, mit Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck bei 40 °C eingengt. Der EDR wurde mittels FC (ESTP:HPTF 30:70) gereinigt. (S)-**17a** (2.65 g, 92 % d.T.) wurde als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

$R_f(\text{ESTP:HPTF } 35:65) = 0.16.$

HPLC CLC1: 98.5 % ee, $t_{H,(S)-17a}=22$, $t_{N,(R)-17a}=20.$

$[\alpha]_D^{25} = +33.2$ ($c = 0.91$, THF).

¹H-NMR und HPLC entsprechen denen der vollständig charakterisierten racemischen Verbindung.

(2E,4S)-N-Benzyl-4-aminopent-2-ensäureethylester [(S)-32b]

[Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (82.8 mg, 0.080 mmol) und dppe (95.6 mg, 0.24 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (12 mL) gelöst und während 50 min bei RT gerührt. Zur resultierenden orangen Lsg. wurden (S)-**16b** (454.9 mg, 2.0 mmol) und Benzylamin (383 µL, 3.5 mmol) zugegeben. Die entstandene gelbe Lsg. wurde 20 h bei RT gerührt. Dann wurde das RG in 50 mL TBME gelöst und mit 1 M Salzsäure (2 × 25 mL) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden mit TBME (25 mL) gewaschen und die organischen Phasen wurden verworfen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 32 %iger Natronlauge basisch gestellt (3 mL) und mit *n*-Hexan:TBME 90:10 (2 × 100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser (15 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (15 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem

Druck eingengt. Der EDR wurde durch FC (IPK:ESTP:HPTF 5:10:85) gereinigt und ergab (**S**)-**32b** (325 mg, 70 % d.T.) als gelbe Flüssigkeit.

$R_f(\text{IPK:ESTP:HPTF } 5:10:85) = 0.28$.

HPLC CLC1: 97.5 % ee, $t_{H,(S)\text{-}32b}=13.2$, $t_{N,(R)\text{-}32b}=8.7$.

$[\alpha]_D^{25} = -35.3$ ($c = 0.82$, THF).

$^1\text{H-NMR}$ und HPLC entsprechen denen der vollständig charakterisierten racemischen Verbindung.

(**S**)-**44** wurde in CH_2Cl_2 (25 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zur resultierenden gelben Lsg. wurde BnBr (891 μL , 7.5 mmol) und Cs_2CO_3 (4.89 g, 15.0 mmol) bei 0 °C zugegeben und die entstandene weisse Susp. unter Rühren während 14 h auf RT erwärmen gelassen. Das RG wurde 33 h bei RT nachgerührt und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde das RG auf Eiswasser (25 mL) ausgegossen und mit CH_2Cl_2 (50 und 2×25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalz-Lsg. (25 mL) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 30 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde durch dreimalige FC (MED:HPTF 50:50, MY:MED:HPTF 1:49.5:49.5 bis 5:47.5:47.5, MY:MED 0.25:99.75 bis 2:98) gereinigt und ergab (**S**)-**32b** (378 mg, 32 % d.T.) und (**S**)-**32i** (684 mg, 42 % d.T.) als gelbe Öle.

$R_f[(\text{S})\text{-}32b, \text{MY:MED:HPTF } 10:45:45] = 0.34$.

$R_f[(\text{S})\text{-}32i, \text{MY:MED:HPTF } 10:45:45] = 0.69$.

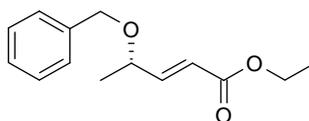
(**S**)-**32b** HPLC CLC1: 82 % ee, $t_{H,(S)\text{-}32b}=13.2$, $t_{N,(R)\text{-}32b}=8.7$.

(**S**)-**32i** HPLC CLC7: 78 % ee, $t_{H,(S)\text{-}32i}=5.9$, $t_{N,(R)\text{-}32i}=4.7$.

$[\alpha]_D^{25} = -110.1$ ($c = 0.98$, THF).

$^1\text{H-NMR}$ und HPLC beider Verbindungen entsprechen denen der vollständig charakterisierten racemischen Verbindungen.

(2*E*,4*S*)-4-(Benzyloxy)pent-2-ensäureethylester [(*S*)-**41**]



KOH (0.26 g, 4.63 mmol) wurde in EtOH (50 mL) gelöst. Zur auf 0 °C abgekühlten Lsg. wurde (**S**)-**40** (5.20 g, 23.6 mmol) zugegeben und die entstandene gelbe Lsg. 1.5 h bei

0 °C gerührt. Das RG wurde auf Eiswasser (100 mL) ausgegossen und mit TBME (500 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 × 50 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (50 mL) neutral gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck bei 40 °C eingengt. Um vollständigen Umsatz zu erreichen wurde die Reaktion und die Aufarbeitung mit dem EDR wiederholt. (**S**)-**41** (5.26 g, 95 % d.T.) wurde als gelbe Flüssigkeit erhalten.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -47.0 \quad (c = 1.07, \text{THF}).$$

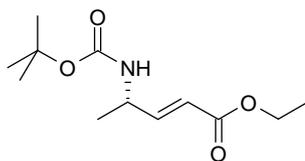
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (t, 3 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.33 (d, ³J_{H,H}=6.4 Hz, 3 H, H₃C⁵), 4.07-4.16 (m, 1 H, C⁴H), 4.22 (q, 2 H, ³J_{H,H}=7.2 Hz, CO₂CH₂Me), 4.43 (d, 1 H, ²J_{H,H}=11.9 Hz, PhCHH), 4.58 (d, 1 H, ²J_{H,H}=11.9 Hz, PhCHH), 6.02 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.8 Hz, ⁴J_{H,H}=1.3 Hz, =C²H), 6.89 (dd, 1 H, ³J_{H,H}=15.7, 6.1 Hz, HC³=), 7.27-7.40 (5 H, Ph).

¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.8 (H₃C⁵), 20.2 (CO₂CH₂CH₃), 59.9 (CO₂CH₂Me), 70.1 (PhC), 73.2 (C⁴), 120.5 (=C²), 126.7/126.8/127.6/137.3 (Ph), 148.3 (C³=), 165.4 (CO₂Et).

IR (Film): cm⁻¹ 3065/3032 [w, ν(C-H) Ph], 2980 [m, ν_{as}(CH₃)], 1720 [s, ν(C=O)], 1658 [w, ν(C=C)], 1605/1496/1455 [w, ν(Ph)], 1271 [m, ν(C-O) Ester], 1180/1094 [m, ν(C-O)], 982 [m, δ(C-H *trans*-C=C)], 737 [m, γ(C-H Ph monosub.)], 698 [m, γ(Ph monosub.)].

HR-MS: *m/z* [M+Na]⁺ ber. 257.1148, gef. 257.1147; [2M+Ca]²⁺ ber. 254.1063, gef. 254.1062.

(2E,4S)-4-[(Tert-butoxycarbonyl)amino]pent-2-ensäurethylester^[68] [(**S**)-**43**]



(**S**)-**42** (1.73 g, 10.0 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (40 mL) gelöst und auf ca. 10 °C abgekühlt. Dann wurde (Ethoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran (3.51 g, 10.0 mmol) zugegeben und das RG unter Rühren auf RT erwärmen gelassen. Die resultierende gelbliche Lsg. wurde 2 h nachgerührt. Das RG wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Dann wurde der EDR mit *n*-Hexan (75 mL) versetzt und die entstandene Susp. über Nacht bei 5 °C aufbewahrt. Die Susp. wurde abgenutscht und das Filtrat bei 40 °C eingedampft. Der EDR wurde mit *n*-Hexan:TBME 50:50 (200 mL) über SiO₂ (30 g,

n-Hexan-feucht) filtriert und das Eluat bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. (**S**)-**43** (2.25 g, 93 % d.T.) wurde als farbloses Öl erhalten.

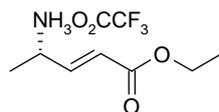
$R_f(\text{TBME}:\textit{n}\text{-Hexan } 50:50) = 0.40$.

$[\alpha]_D^{22} = -37.3$ ($c = 1.509$, MeOH), Lit. [69]: $[\alpha]_D^{22} = -31.4$ ($c = 1.463$, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (d, $^3J_{\text{H,H}}=6.7$ Hz, 3 H, H_3C^5), 1.29 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.45 [s, 9 H, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$], 4.19 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 4.40 (s br, 1 H, C^4H od. NH), 4.51 (s br, 1 H, C^4H od. NH), 5.90 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.8$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.87 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.7$, 4.9 Hz, $\text{HC}^3=$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.4 (C^5), 28.4 [$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$], 47.1 (C^4), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 79.8 [$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$], 120.2 ($=\text{C}^2$), 149.4 ($\text{C}^3=$), 154.9 (NCO), 166.4 (CO_2Et).

(2E,4S)-4-Ammoniumpent-2-ensäurethylester-triflat^[70] [**S**]-**44**]



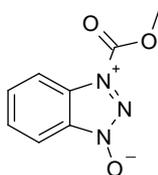
(**S**)-**43** (1.22 g, 5.00 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (11.5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zur entstandenen gelben Lsg. wurde unter Rühren TFA (11.5 mL, 150 mmol) in 2 min zugegeben und das RG auf RT erwärmen gelassen. Das RG wurde 30 min bei RT nachgerührt und dann bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der EDR wurde in CHCl_3 (10 mL) gelöst und erneut eingedampft. Dieser Vorgang wurde sechsmal wiederholt und ergab (**S**)-**44** als gelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.21 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.31 (d, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz, H_3C^5), 4.04 (s br, 1 H, C^4H), 4.14 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 6.08 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=1.4$ Hz, $=\text{C}^2\text{H}$), 6.83 (dd, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=15.8$, 6.0 Hz, $\text{HC}^3=$), 8.26 (s br, 3 H, NH_3^+).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ 14.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.1 (C^5), 46.8 (C^4), 60.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$), 116.3 (q, $^1J_{\text{C,F}}=295$ Hz, CF_3), 122.6 ($=\text{C}^2$), 144.8 ($\text{C}^3=$), 158.4 (q, $^2J_{\text{C,F}}=35$ Hz, F_3CCO_2), 165.0 (CO_2Et).

8.7 Reagenzien

3-(Methoxycarbonyl)-1*H*-benzotriazol-3-ium-1-olat^[40] (OBtCO₂Me)



HOBt·1.16 H₂O (100 g, 0.575 mol) wurde mit THF (3 × 0.7 L) bei 40 °C unter vermindertem Druck azeotrop getrocknet. HOBt (88 g) wurde dann in CH₂Cl₂ (1 L) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde Et₃N (95.5 mL, 0.689 mol) unter Rühren bei IT ≤ 5 °C zugetropft. Zur resultierenden gelben Lsg. wurde Methylchlorformiat (59.7 g, 0.632 mol) unter Rühren bei IT ≤ 5 °C zugetropft. Die entstandene weisse Susp. wurde 1 h bei 0 °C nachgerührt und dann auf RT erwärmen gelassen. Das RG wurde mit CH₂Cl₂ (300 mL) verdünnt und mit Wasser (350 und 300 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der gelbliche, feste EDR wurde in AcOEt (350 mL) suspendiert und mit N₂ während 3 h trockengepresst. OBtCO₂Me (109.5 g, 99 %) wurde als weisser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.17 (s, 3 H, CO₂CH₃), 7.55 (ddd, 1 H, ³J_{H,H}=8.3, 7.3 Hz, ⁴J_{H,H}=0.9 Hz, HC⁵ od. HC⁶), 7.78 (ddd, 1 H, ³J_{H,H}=8.4, 7.3 Hz, ⁴J_{H,H}=1.1 Hz, HC⁵ od. HC⁶), 8.02 (d, 1 H, ³J_{H,H}=8.3 Hz, HC⁴ od. HC⁷), 8.23 (d, 1 H, ³J_{H,H}=8.5 Hz, HC⁴ od. HC⁷).

¹³C{¹H}-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 55.3 (CO₂CH₃), 114.9 (C⁴ od. C⁷), 115.6 (C⁴ od. C⁷), 126.3 (C⁵ od. C⁶), 132.6 (C⁸ od. C⁹), 132.7 (C⁵ od. C⁶), 133.2 (C⁸ od. C⁹), 147.8 (CO₂Me).

IR (Film): cm⁻¹ 3087 [w, ν(C–H Ar)], 1761 [s, ν(C=O)], 1266 [s, ν(N–O)], 771 [m, γ(C–H *ortho*-subst. Ph)].

HR-MS: *m/z* [M+H]⁺ ber. 194.0560, gef. 194.0559; [M+Na]⁺ ber. 216.0380, gef. 216.0379.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 2 mg mL⁻¹): δ 4.10 (s, 3 H, CO₂CH₃), 7.64 (ddd, 1 H, ³J_{H,H}=8.3, 7.3 Hz, ⁴J_{H,H}=0.8 Hz, HC⁵ od. HC⁶), 7.90 (ddd, 1 H, ³J_{H,H}=8.5, 7.3 Hz, ⁴J_{H,H}=1.0 Hz, HC⁵ od. HC⁶), 8.03 (d, 1 H, ³J_{H,H}=8.3 Hz, HC⁴ od. HC⁷), 8.17 (d, 1 H, ³J_{H,H}=8.5 Hz, HC⁴ od. HC⁷).

In konzentrierterer Lsg. (60 mg mL⁻¹, DMSO-*d*₆) fand die beschriebene Umlagerung^[67] zum *O*-Carbomethoxyderivat statt (~ 10 %). Spektren der umgelagerten Verbindung (nicht alle Signale sichtbar):

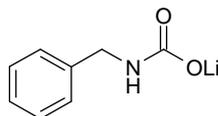
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.52 (t, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.6$ Hz, HC^5 od. HC^6), 7.68 (t, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.5$ Hz, HC^5 od. HC^6), 7.93 (d, 1 H, $^3J_{\text{H,H}}=8.5$ Hz, HC^4 od. HC^7).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: Entspricht der Lit.^[67]

Tetraethylammonium-hydrogencarbonat^[97] (**31**)

30 (25 % in MeOH, 11.8 mL, 20.0 mmol) wurde vorgelegt und unter Rühren bei RT wurde CO_2 während 45 min eingeleitet. Das RG wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft, in Toluol (15 mL) und MeOH gelöst und erneut eingedampft. Der EDR wurde bei 40 °C unter vermindertem Druck im Trockenschrank getrocknet. **31** (2 g, 100 % d.T.) wurde als gelblicher, stark hygroskopischer Feststoff erhalten.

Lithium-*N*-benzylcarbammat^[59] (**39a**)

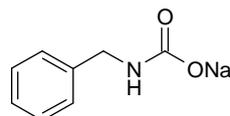


BnNH_2 (1.75 mL, 16.0 mmol) und $\text{LiBPh}_4 \cdot 3 \text{ MeO}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$ (4.77 g, 8.00 mmol) wurden in THF (156 mL) gelöst. Bei RT wurde unter Rühren während 1 h CO_2 eingeleitet. Zur entstandenen Susp. wurde *n*-Hexan (37 mL) zugegeben und weitere 15 min gerührt. Die Susp. wurde unter N_2 abgenutscht, mit THF (2 15 mL) nachgewaschen und 2 d bei 30 °C unter vermindertem Druck getrocknet. **39a** (1.02 g, 80 % d.T.) wurde als weisser Feststoff erhalten.

IR (Film): cm^{-1} 3386 [m, $\nu(\text{N-H})$], 3032 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2926 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1577 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$], 1501 [s, $\nu_{\text{s}}(\text{N-C=O})$], 1338 [m, $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$], 699 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

Anal. für $\text{C}_8\text{H}_8\text{LiNO}_2$: ber. C 61.2, H 5.13, Li 4.42, N 8.92, O 20.4; gef. C 59.9, H 4.96, Li 4.31, N 8.49, O 20.1.

Natrium-*N*-benzylcarbammat^[59] (**39b**)



BnNH_2 (3.0 mL, 27.45 mmol) und NaBPh_4 (4.70 g, 13.74 mmol) wurden in THF (67 mL) gelöst. Bei RT wurde unter Rühren während 1 h CO_2 eingeleitet. Zur entstandenen Susp. wurde *n*-Hexan (20 mL) zugegeben und weitere 15 min gerührt. Die Susp. wurde unter N_2

abgenutscht, mit THF (2×15 mL) nachgewaschen und 2 d bei 30 °C unter vermindertem Druck getrocknet. **39b** (2.38 g, 81 % d.T.) wurde als weisser Feststoff erhalten.

IR (Film): cm^{-1} 3389 [m, $\nu(\text{N-H})$], 3030 [w, $\nu(\text{C-H Ph})$], 2943 [w, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 1614 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$], 1488 [m, $\nu_s(\text{N-C=O})$], 1348 [m, $\nu_s(\text{CO}_2^-)$], 697 [m, $\gamma(\text{Ph monosub.})$].

Anal. für $\text{C}_8\text{H}_8\text{NNaO}_2$: ber. C 55.5, H 4.66, N 8.09, Na 13.3, O 18.5; gef. C 55.7, H 4.76, N 7.97, Na 13.1, O 18.4.

8.8 Asymmetrische Katalysen

Arbeitsvorschriften

- B [Pd] und Ligand wurden in einem Schlenkrohr vorgelegt und die Apparatur wurde inertisiert (drei Vakuum/Argon-Zyklen). Nach der Zugabe des entsprechenden Lsm. (1.25 mL) wurde gerührt bis eine Lsg. entstanden war (mind. 10 min). Dann wurden interner Standard (Abk.: IS, Phenylhexan ⁿHexPh ~ 15 μL oder Diphenylether Ph₂O ~ 11 μL) und Substrat (0.125 mmol) mittels einer Microliterspritze (Hamilton Gastight, Luft aus der Spritze entfernt) zugegeben, das RG auf Reaktionstemperatur gebracht und eine Probe entnommen. Bei Biphenyl (PhPh) als IS (~ 14 mg) und festen oder sehr viskosen Substraten wurden diese mit dem Katalysatorvorläufer und dem Liganden zusammen vorgelegt. Nach der Zugabe des Amins wurden weitere Proben entnommen.
- C Bei der Umsetzung der Penylcarbamate-Derivate wurden zwei durch einen PTFE-Schlauch miteinander verbundene Schlenkrohre verwendet. Zur Katalysatoraktivierung wurde in einem Schlenkrohr [Pd(allyl)Cl]₂ (1.8 mg, 5 μmol), **L1** (10.4 mg, 15 μmol) und Amin (25 μmol) vorgelegt und in CH₂Cl₂ (0.15 mL) bei RT unter Rühren gelöst (ca. 45 min). Im anderen Schlenkrohr wurden Substrat (125 μmol) und Biphenyl (~ 14 mg) in CH₂Cl₂ (0.8 mL) gelöst, entsprechend temperiert und eine Probe entnommen. Die Katalysator-Lsg. wurde ebenfalls auf die gewünschte Temperatur gebracht und dann mit CH₂Cl₂ (0.3 mL) via PTFE-Schlauch in das andere Schlenkrohr gespült. Nach der Zugabe wurden weitere Proben entnommen.

Probenvorbereitungen

- PV1 Eine Probe des RGs (20 μ L) wurde mit TBME (1 mL) über SiO₂ (0.1 g, mit 1 mL *n*-Hexan konditioniert) filtriert und das Filtrat zur Umsatzbestimmung mit HPLC analysiert. Zur *ee*-Bestimmung wurde das Filtrat unter einem Stickstoffstrom eingengt und im Eluenten der entsprechenden HPLC-Methode gelöst.
- PV2 Eine Probe des RGs (20 μ L) wurde mit TBME (1 mL) über SiO₂ (0.1 g, mit 25 μ L Et₃N und 1 mL *n*-Hexan konditioniert) filtriert und das Filtrat zur Umsatzbestimmung mit HPLC analysiert. Zur *ee*-Bestimmung wurde das Filtrat unter einem Stickstoffstrom eingengt und im Eluenten der entsprechenden HPLC-Methode gelöst.
- PV3 Eine Probe des RGs (20 μ L) wurde mit THF (1 mL, unstabilisiert, zur Peroxidentfernung jeden Tag neu über neutrales Al₂O₃ filtriert) über SiO₂ (0.1 g, mit 1 mL *n*-Hexan konditioniert) filtriert und das Filtrat zur Umsatzbestimmung mit HPLC analysiert. Zur *ee*-Bestimmung wurde das Filtrat unter einem Stickstoffstrom eingengt und im Eluenten der entsprechenden HPLC-Methode gelöst.
- PV4 Eine Probe des RGs (20 μ L) wurde mit THF (1 mL, unstabilisiert, zur Peroxidentfernung jeden Tag neu über neutrales Al₂O₃ filtriert) über SiO₂ (0.1 g, mit 25 μ L Et₃N und 1 mL *n*-Hexan konditioniert) filtriert und das Filtrat zur Umsatzbestimmung mit HPLC analysiert. Zur *ee*-Bestimmung wurde das Filtrat unter einem Stickstoffstrom eingengt und im Eluenten der entsprechenden HPLC-Methode gelöst.

Allylische Aminierung von 16b zu 32b (Schema 2.17 und Tab. 2.7)

Die entsprechenden Mengen [Pd(allyl)Cl]₂ oder [Pd₂(dba)₃] \cdot CHCl₃ und **L1** oder **L3** wurden vorgelegt und die Apparatur inertisiert (drei Vakuum/Argon-Zyklen). Lsm. (10 mL) wurde zugegeben und bei RT mind. 15 min gerührt. Dann wurden ⁿHexPh (40 μ L) als IS und **16b** (0.50 mmol, 112 mg) zugegeben und eine Probe entnommen. BnNH₂ (0.50 mmol, 54 mg) wurde zugegeben und das RG bei RT gerührt bis kein weiterer Umsatz mehr stattfand.

Analoge Ansätze mit 2 Äq. BnNH₂ ergab bei 100 % Umsatz racemisches **32b**.

Probenvorbereitung: Die Probe des RG (~ 0.07 mL) wurde mit TBME (1 ml) über SiO₂ (0.1 g, mit 2 mL *n*-Hexan konditioniert) filtriert und das Filtrat mit GC-Methode GC2

($t_{IS}=2.28$, $t_{16b}=3.32$, $t_{32b}=5.60$) analysiert. Zur *ee*-Bestimmung wurde das Filtrat unter einem Stickstoffstrom eingengt, im entsprechenden Eluenten gelöst und mit der HPLC-Methode CLC1 ($t_{H,(R)-32b}=8.7$, $t_{N,(R)-16b}=11.5$, $t_{N,(S)-32b}=13.2$, $t_{H,(S)-16b}=14.3$) analysiert.

***E/Z*-Isomerisierung von (Z)-16b und allylische Aminierung von (Z)-16b zu 32b (Schemas 2.18 und 2.19)**

Die Reaktion wurde analog der Arbeitsvorschrift B jedoch mit und ohne $BnNH_2$ durchgeführt. Es wurde kein IS zugegeben. Die RGs für die Reaktionen ohne $BnNH_2$ wurden mit TBME:*n*-Hexan 50:50 (100 mL) und für die Reaktion mit $BnNH_2$ mit TBME (100 mL) über SiO_2 (2.5 g, mit Eluent befeuchtet) filtriert und die Filtrate bei 30 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Die Resultate der HPLC-Analysen der Rohprodukte wurden durch 1H -NMR überprüft. Die Probenvorbereitung für die Reaktionskontrolle erfolgte nach PV1. Die Analyse wurde mit LC2 ($t_{(Z)-16b}=4.8$, $t_{16b}=5.2$) und CLC1 ($t_{N,(Z)-16b}=10.0$, $t_{H,(Z)-16b}=11.0$, $t_{N,(R)-16b}=11.5$, $t_{H,(S)-16b}=14.3$), für die Reaktion mit $BnNH_2$ nur mit CLC1 ($t_{N,(R)-16b}=11.5$, $t_{H,(S)-16b}=14.3$, $t_{H,(R)-32b}=8.7$, $t_{N,(S)-32b}=13.2$) durchgeführt.

Das *E/Z*-Verhältnis des Substrats (Z)-16b betrug 96.5:3.5 (HPLC und 1H -NMR). Zwischen der Herstellung (HPLC und 1H -NMR: *E/Z*=98.3:1.7) und der Verwendung (~ 2 a bei 5 °C im Kühlschrank aufbewahrt) von (Z)-16b fand demnach eine partielle Isomerisierung statt.

Tab. 8.1: Reaktion ohne $BnNH_2$ bei RT.

<i>t/h:min</i>	<i>E:Z</i> ^{a)}	<i>E:Z</i> ^{b)}	<i>ee</i> _{(S)-16b} /%	<i>ee</i> _{(Z)-16b} /%
0:10	37:63	41:49	11	2
0:20	44:56	47:43	10	2
0:30	47:53	49:51	10	2
1	50:50	52:48	10	3
2:10	52:48	54:46	10	3
16:20	57:43	58:42	10	3
Rohprod.	56:44	55:45	10	4

^{a)} LC2. ^{b)} CLC1.

Tab. 8.2: Reaktion ohne BnNH₂ bei 0°C.

<i>t/h:min</i>	<i>E:Z</i> ^{a)}	<i>E:Z</i> ^{b)}	<i>ee</i> _{(S)-16b} /%	<i>ee</i> _{(Z)-16b} /%
0:10	9:91	7:93	6	0
0:20	10:90	10:90	8	0
0:30	12:88	12:88	11	0
1	16:84	16:84	16	1
2:10	22:78	23:77	19	2
Rohprod.	26:74	27:73	18	2

^{a)} LC2. ^{b)} CLC1.

Tab. 8.3: Reaktion mit BnNH₂ bei 0°C.

<i>t/min</i>	<i>C</i> ^{a)} /%	<i>E:Z</i>	<i>ee</i> _{(S)-16b} /%	<i>ee</i> _{(Z)-16b} /%	<i>ee</i> _{(R)-32b} /%
0	0	10	-3	0	-
5	33	8	6	0	12
12	52	13	20	1	6
24	63	14	30	-1	2
Rohprod.	100	-	-	-	2

^{a)} Durch G11/15 mit *f*=1.3 (*f* aus Einpunktbestimmung) aus HPLC-Analyse mit CLC1 berechnet.

Allylische Aminierung von 16c mit BnNH₂ zu 32b (Schema 2.20)

Die Katalyse erfolgte nach Arbeitsvorschrift B mit ⁿHexPh als IS. Die Proben wurden nach PV4 vorbereitet und mit den HPLC-Methoden LC2 (*t*_{16c}=4.2, *t*_{32b}=5.5), CLC1 (keine Trennung für 16c; *t*_{H,(R)-32b}=8.7, *t*_{16c}=9.2, *t*_{N,(S)-32b}=13.2) und CLC2 (ungenügende Trennung für 32b; *t*_{32b}=7.8/8.3, *t*_{N,16c}=22, *t*_{H,16c}=24) analysiert.

Allylische Substitution von 16a mit BnNH₂ zu 16e und 32b (Schema 2.21)

Es wurden [Pd(allyl)Cl]₂ (7.3 mg, 20 μmol) und L1 (41.4 mg, 60 μmol) vorgelegt und unter Rühren bei RT in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst (30 min). Dann wurden ⁿHexPh (40 μL), 16a (104 mg, 500 μmol) und BnNH₂ (37.5 mg, 0.35 mmol) zugegeben. Nach 5 h wurde BnNH₂ (37.5 mg, 0.35 mmol) zugegeben und das RG wurde 22 h bei RT gerührt (GC2: *C*_{IS}=72%). Das RG wurde mit TBME (50 mL) über SiO₂ (5 g, TBME-feucht) filtriert und das Filtrat bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde durch FC (ESTP:HPTF 17:83) gereinigt und ergab 32b (39 mg; 33 % d.T.; CLC1: *t*_{N,(R)-32b}=8.7, *t*_{H,(S)-32b}=13.2), 16e (53 mg; 38 % d.T.; CLC1: *t*_{H,(R)-16e}=43, *t*_{N,(S)-16e}=90) und 16a (32 mg; 28 % d.E.; CLC1: *t*_{H,(S)-16a}=8.2, *t*_{N,(R)-16a}=9.8) als gelbliche Öle. HPLC und ¹H-NMR entsprachen den racemischen Verbindungen.

Allylische Substitution von 16a mit BnNH₂-Dosierung zu 16e (Schema 2.22)

Es wurden [Pd₂(dba)₃]₂·CHCl₃ (10.4 mg, 10 μmol) und **L1** (20.7 mg, 30 μmol) vorgelegt und unter Rühren bei RT in CH₂Cl₂ (2.5 mL) gelöst (30 min). ⁿHexPh (50 μL) und **16a** (51.6 mg, 250 μmol) wurden zugegeben und eine Probe entnommen. Dann wurde BnNH₂ (55 μL, 0.50 mmol) in Portionen à 5 μL in 30 min zugegeben und das RG wurde 22 h bei RT gerührt.

Die Proben wurde nach PV1 vorbereitet und mit den HPLC-Methoden LC2 (*t*_{16a}=3.9, *t*_{16e}=5.9) und CLC1 (*t*_{H,(S)-16a}=8.2, *t*_{N,(R)-16a}=9.8, *t*_{H,(R)-16e}=43, *t*_{N,(S)-16e}=90) analysiert. Der Umsatz wurde nach **G9** berechnet.

Allylische Substitution von 16a mit 39a,b zu 16e (Schema 2.24, Tab. 2.8)

Es wurden [Pd₂(dba)₃]₂·CHCl₃ (10.4 mg, 10 μmol), **L1** (20.7 mg, 30 μmol) und **39a** (58.9 mg, 375 μmol) oder **39b** (64.9 mg, 375 μmol) vorgelegt und unter Rühren bei RT in CH₂Cl₂ (2.5 mL) gelöst/susp. (20 min). ⁿHexPh (50 μL) und **16a** (51.6 mg, 250 μmol) wurden zugegeben und eine Probe entnommen. Dann wurde 12-Krone-4-ether (15 μL, 125 μmol) für **39a** oder 15-Krone-5-ether (25 μL, 125 μmol) für **39b** zugegeben und das RG bei RT gerührt.

Die Proben wurden nach PV1 vorbereitet und mit den HPLC-Methoden LC2 (*t*_{16a}=3.9, *t*_{16e}=5.9) und CLC1 (*t*_{H,(S)-16a}=8.2, *t*_{N,(R)-16a}=9.8, *t*_{H,(R)-16e}=43, *t*_{N,(S)-16e}=90) analysiert. Der Umsatz wurde nach **G9** berechnet.

Allylische Substitution von 16a mit KPhth zu 32j (Schema 2.25, Tab. 2.9)

Es wurden [Pd(dba)₂] (11.5 mg, 20 μmol), **L1** (20.7 mg, 30 μmol), KPhth (27.8 mg, 150 μmol) und ⁿHex₄NBr (65.2 mg, 150 μmol) oder 18-Krone-6-ether (39.6 mg, 125 μmol) vorgelegt und unter Rühren bei RT in CH₂Cl₂ (1.8 mL) gelöst/susp. (20 min). ⁿHexPh (50 μL), **16a** (51.6 mg, 250 μmol) und Wasser (0.2 mL) wurden zugegeben und sofort eine Probe entnommen. Das RG wurde 16 h bei RT gerührt.

Die Proben wurde nach PV1 vorbereitet und mit den HPLC-Methoden LC2 (*t*_{16a}=3.9, *t*_{32j}=5.7) und CLC1 (*t*_{H,(S)-16a}=8.2, *t*_{N,(R)-16a}=9.8, *t*_{H,32j}=51, *t*_{N,32j}=30) analysiert. Der Umsatz wurde nach **G9** berechnet.

Allylische Substitution von 16a mit HPhth zu 32j (Schema 2.25, Tab. 2.9)

Es wurden $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]_2 \cdot \text{CHCl}_3$ (20.7 mg, 20 μmol), **L1** (41.4 mg, 60 μmol), HPhth (147.1 mg, 1.00 mmol) und Cs_2CO_3 (40.7 mg, 125 μmol) vorgelegt und unter Rühren bei RT in CH_2Cl_2 (5 mL) gelöst (20 min). $^n\text{HexPh}$ (40 μL) und **16a** (104 mg, 500 μmol) wurden zugegeben und sofort eine Probe entnommen. Das RG wurde 19 h bei RT gerührt. Die Proben wurde nach PV1 vorbereitet und mit den HPLC-Methoden LC2 ($t_{16a}=3.9$, $t_{32j}=5.7$) und CLC1 ($t_{\text{H,(S)-16a}}=8.2$, $t_{\text{N,(R)-16a}}=9.8$, $t_{\text{H,32j}}=51$, $t_{\text{N,32j}}=30$) analysiert. Der Umsatz wurde nach **G9** berechnet.

Allylische Aminierung von 16e zu 32b (Schemas 2.29-2.31, Abb. 2.4 und 2.5, Tab. 2.10-2.14)

Die Katalyse erfolgte nach Arbeitsvorschrift B mit PhPh als IS. Die Proben wurde nach PV1 vorbereitet und mit den HPLC-Methoden LC2 ($t_{32b}=5.5$, $t_{16e}=5.9$) und CLC1 ($t_{\text{H,(R)-32b}}=8.7$, $t_{\text{N,(S)-32b}}=13.2$, $t_{\text{N,(R)-16e}}=43$, $t_{\text{H,(S)-16e}}=90$) analysiert.

Tab. 8.4: Bestimmung des Kalibrierfaktorverhältnisses f nach **G12** (HPLC LC2).

m_{16e}/mg	F_{16e}/mAU	m_{32b}/mg	F_{32b}/mAU	f
1.72	12628.1	1.72	11421.5	1.074
1.27	13694.7	1.32	12170.5	1.098
1.55	11575.3	1.95	10556.1	1.274
1.27	15927.1	1.47	13566.2	1.084
1.35	11658.9	1.57	9208.21	1.140
1.40	14284.3	1.31	9883.06	1.028

Mittelwert: $f = 1.12 \pm 0.09$

Tab. 8.5: Reaktion mit 0.2 Äq. BnNH₂, L^{*}=L1 bei RT in CH₂Cl₂ (Schema 2.29-2.31, Abb. 2.4 und 2.5, Tab. 2.10-2.14).

<i>t</i> /min	<i>C</i> _{IS} /%	<i>C</i> _{S/P} ^{a)} /%	<i>C</i> _{S/P} ^{b)} /%	<i>C</i> _M /%	<i>ee</i> _{(S)-16e} /%	<i>ee</i> _{(R)-32b} /%
10	9	17	16	19	22	89
20	19	24	23	28	35	89
30	30	33	32	38	55	88
40	39	41	40	46	74	86
50	47	47	46	52	91	83
60	53	53	52	57	>99	76
70	58	57	56	59	>99	68
80	61	62	61	64	>99	56
120	67	67	66	70	>99	42
240	70	70 ^{c)}	69 ^{c)}	75	>99	34

a) LC2. b) CLC1. c) ¹H-NMR: *C*_{IS}=65 %, evtl. 3 mol% eines Nebenproduktes bzgl. auf das Produkt nachweisbar.

Präparativer Ansatz zur Verifizierung der Ergebnisse von Tab. 8.5:

[Pd(allyl)Cl]₂ (22.0 mg, 60 μmol), L1 (124 mg, 0.18 mmol) und 16e (425 mg, 1.50 mmol) wurden unter Rühren bei RT in CH₂Cl₂ (15 mL) gelöst (15 min). BnNH₂ (33 μL, 0.30 mmol) wurde zugegeben, das RG 1 h bei RT gerührt und sofort aufgearbeitet. Der Umsatz betrug *C*_{S/P} = 61 % (PV1, LC2 (*t*_{32b}=5.5, *t*_{16e}=5.9)).

Das RG wurde mit 1 M Salzsäure (10 mL) gequenchet und mit TBME (75 und 50 mL) extrahiert. Die OP wurden mit 1 M Salzsäure (2 × 10 mL) gewaschen. Die sauren WP wurden vereinigt (→ WP1).

Die OP wurden mit ges. Natriumbicarbonat-Lsg. (10 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (10 mL) gewaschen. Die vereinigten OP wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde durch FC (IPA:HPTF 25:75 bis 35:65) gereinigt und ergab 16e (112 mg, 69 % d.Th.) als gelbliches Öl.

Die WP1 wurde mit konz. Natronlauge (4 mL) basisch gestellt und mit MED (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten OP wurden mit Kochsalz-Lsg. (20 mL) gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde durch FC (ESTP:HPTF 30:70) gereinigt und ergab 32b (148 mg, 69 % d.Th.) als gelbes Öl.

(S)-16e HPLC CLC1: > 95 % ee, *t*_{N,(R)-16e}=43, *t*_{H,(S)-16e}=90.

(R)-32b HPLC CLC1: 64 % ee, *t*_{H,(R)-32b}=8.7, *t*_{N,(S)-32b}=13.2.

^1H - und ^{13}C -NMR sowie HPLC (achirale stat. Phase) entsprechen denen der vollständig charakterisierten racemischen Verbindungen.

Tab. 8.6: Reaktion mit 2 Äq. BnNH_2 (Schema 2.29, Abb. 2.4 und 2.5).

<i>t/min</i>	$C_{\text{IS}}/\%$	$C_{\text{S/P}}^{\text{a)}}$ / $\%$	$C_{\text{S/P}}^{\text{b)}}$ / $\%$	$C_{\text{M}}/\%$	$ee_{(\text{S})-16e}/\%$	$ee_{(\text{R})-32b}/\%$
4	19	26	27	30	38	87
6	28	34	35	39	55	86
8	37	42	42	46	72	86
10	44	47	47	51	88	83
12	49	52	51	55	97	79
14	53	55	55	58	>99	71
16	56	58	60	62	>99	61
18	59	61	61	63	>99	58
25	66	67	68	70	>99	43
30	71	71	72	74	>99	34
60	87	86	87	89	>99	13
120	91	91	91	94	>99	7

a) LC2. b) CLC1.

Tab. 8.7: Reaktion mit $\text{L}^*=\text{L2}$ (Schema 2.30, Tab. 2.10).

<i>t/min</i>	$C_{\text{IS}}/\%$	$ee_{(\text{S})-16e}/\%$	$ee_{(\text{R})-32b}/\%$
1	10	10	46
2	16	15	41
3.5	19	15	36
19.5	26	18	18

Tab. 8.8: Reaktion in DMF (Schema 2.30, Tab. 2.11).

<i>t/min</i>	$C_{\text{IS}}/\%$	$C_{\text{M}}/\%$	$ee_{(\text{S})-16e}/\%$	$ee_{(\text{R})-32b}/\%$
0.2	13	15	16	91
0.5	37	28	35	89
1.0	40	37	51	87
1.5	41	41	60	84
4.5	42	43	62	82

Tab. 8.9: Reaktion in Toluol (Schema 2.30, Tab. 2.11).

<i>t/min</i>	<i>C_{IS}/%</i>	<i>C_M/%</i>	<i>ee_{(S)-16e}/%</i>	<i>ee_{(R)-32b}/%</i>
2	28	34	41	79
3	37	42	55	77
5	39	48	68	74
7	46	49	70	74
20.7	48	53	76	68

Tab. 8.10: Reaktion in THF (Schema 2.30, Tab. 2.11).

<i>t/min</i>	<i>C_{IS}/%</i>	<i>C_M/%</i>	<i>ee_{(S)-16e}/%</i>	<i>ee_{(R)-32b}/%</i>
0.5	5	8	7	86
3	8	11	10	83
19	15	18	14	64

Tab. 8.11: Reaktion in EtOH (Schema 2.30, Tab. 2.11).

<i>t/min</i>	<i>C_{IS}/%</i>	<i>C_M/%</i>	<i>ee_{(S)-16e}/%</i>	<i>ee_{(R)-32b}/%</i>
15	41	43	28	38
25	63	64	51	29
41	89	91	93	9

Tab. 8.12: Reaktion bei 0 °C (Schema 2.30, Tab. 2.12).

<i>t/min</i>	<i>C_{IS}/%</i>	<i>C_M/%</i>	<i>ee_{(S)-16e}/%</i>	<i>ee_{(R)-32b}/%</i>
0.7	8	10	10	88
2.25	9	13	13	92
4	20	21	22	84
20.25	20	22	23	83

Tab. 8.13: Reaktion bei 40 °C (Schema 2.30, Tab. 2.12).

<i>t/min</i>	<i>C_{IS}/%</i>	<i>C_M/%</i>	<i>ee_{(S)-16e}/%</i>	<i>ee_{(R)-32b}/%</i>
20	13	21	23	89
30	21	27	33	87
40	28	34	42	83
50	33	38	50	80
60	38	44	60	77
70	44	48	70	75
110	55	58	91	66

Allylische Aminierung von **16d,f-k** zu **32a,c-g,i** und **25b** zu **33** (Schema 2.31, Tab. 2.13 und 2.14)

Die Katalyse erfolgte für die Substrate **16d,f-h** und **25b** nach Arbeitsvorschrift B und für die Substrate **16i,j** nach Arbeitsvorschrift C.

Für die Reaktion von **16h** zu **32e** wurde PhPh als IS, die Probenvorbereitungen PV1 und die HPLC-Methoden LC2 ($t_{32e}=3.7$, $t_{16h}=6.1$) und CLC3 ($t_{N,32e}=5.4$, $t_{H,32e}=6.4$, $t_{N,16h}=10.5$, $t_{H,16h}=28$) verwendet. Die IS, die Probenvorbereitungen und die Analysemethoden welche für die restlichen Reaktionen verwendet wurden, sind in den untenstehenden Tab. 8.13-8.18 angegeben.

Tab. 8.14: Reaktion von **16d** zu **32a**.

<i>t</i> /min	<i>C</i> _{IS} /%	<i>C</i> _M /%	<i>ee</i> _{16d} /%	<i>ee</i> _{32a} /%
2	14	-	17	>92
4	24	25	31	92
6	32	33	44	91
10	45	45	70	86
15	52	52	85	80
20	57	57	96	73
30	62	-	>96	60
105	68	-	>96	46

ⁿHexPh als IS, PV2, LC2 ($t_{32a}=4.1$, $t_{16d}=6.0$), CLC4 ($t_{N,32a}=13.1$, $t_{H,32a}=17.5$, $t_{H,16d}=20$, $t_{N,16d}=29$).

Tab. 8.15: Reaktion von **16f** zu **32c**.

<i>t</i> /h	<i>C</i> _{IS} /%	<i>C</i> _M /%	<i>ee</i> _{16f} /%	<i>ee</i> _{32c} /%
0.2	10	-	21	>96
0.5	35	42	66	93
1.0	57	57	>96	74
1.3	63	-	>96	58
4.3	85	-	>96	15
5.7	85	-	>96	13

Ph₂O als IS, PV2, LC2 ($t_{32c}=5.0$, $t_{16f}=7.4$), CLC5 ($t_{N,32c}=16.0$, $t_{H,32c}=19.7$, $t_{H,16f}=22$, $t_{N,16f}=32$).

Tab. 8.16: Reaktion von **16g** zu **32d**.

<i>t/h</i>	<i>C_{IS}/%</i>	<i>C_M/%</i>	<i>ee_{16g}/%</i>	<i>ee_{32d}/%</i>
1.6	41	49	62	65
2.2	52	59	85	60
2.8	61	64	>99	55
5.0	68	72	>99	38
22	85	85	>99	18

PhPh als IS, PV1, LC2 ($t_{16g}=9.3$, $t_{32d}=10.4$), CLC3 ($t_{N,32d}=5.2$, $t_{H,32d}=6.1$, $t_{N,16g}=64$, $t_{H,16g}=106$).

Tab. 8.17: Reaktion von **16j** zu **32g**.

<i>t/h</i>	<i>C_{IS}/%</i>	<i>C_M/%</i>	<i>ee_{16j}/%</i>	<i>ee_{32g}/%</i>
6	25	21	20	74
12	33	30	33	78
18	43	38	47	76
24	46	42	58	79
30	50	46	72	85
36	54	54	87	74
48	58	-	>90	69
60	60	-	>90	72
100	65	-	>90	59
200	70	-	>90	47
300	74	-	>90	39

PhPh als IS, PV1, LC3 ($t_{32g}=4.6$, $t_{16j}=5.9$), CLC6 ($t_{N,32g}=12.5$, $t_{H,32g}=13.9$, $t_{N,16j}=72$, $t_{H,16j}=81$).

Tab. 8.18: Reaktion von **16k** zu **32i**.

<i>t/h</i>	<i>C_{IS}/%</i>	<i>C_M/%</i>	<i>ee_{16k}/%</i>	<i>ee_{32i}/%</i>
0.08	3	10	8	76
0.3	10	18	17	78
0.5	16	22	24	84
1.5	39	44	64	82
2.25	46	51	82	79
3	48	54	87	75
4.75	51	55	90	72

PhPh als IS, PV1, LC2 ($t_{16k}=11.2$, $t_{32i}=13.4$), CLC7 ($t_{H,(R)-32i}=4.7$, $t_{N,(S)-32i}=5.9$, $t_{N,16k}=33$, $t_{H,16k}=40$).

Tab. 8.19: Reaktion von **25b** zu **33**.

<i>t</i> /h	<i>C</i> _{IS} /%	<i>C</i> _M /%	<i>ee</i> _{25b} /%	<i>ee</i> ₃₃ /%
0.6	14	19	21	88
1.0	20	27	32	87
1.5	29	36	47	83
2.5	41	48	73	80
3.5	50	54	91	76
4.5	51	56	93	73
6.0	52	56	94	73

^aHexPh als IS, PV1, LC4 (*t*₃₃=4.2, *t*_{25b}=8.5), CLC1 (*t*_{H,33}=5.2, *t*_{N,33}=5.9, *t*_{N,25b}=23, *t*_{H,25b}=46).

Allylische Aminierung von **16k** mit **BnNH₂** zu **32b** (Schema 2.32, Tab. 2.15)

Die Katalyse erfolgte nach Arbeitsvorschrift B mit PhPh als IS. Die Proben wurden nach PV1 vorbereitet und mit den HPLC-Methoden LC2 (*t*_{32b}=5.5, *t*_{16k}=11.2, *t*_{32i}=13.4) und CLC8 (*t*_{H,(R)-32b}=10.5, *t*_{N,(S)-32b}=12.1, *t*_{N,16k}=22, *t*_{H,16k}=23) analysiert.

Tab. 8.20: Reaktion von **16k** mit **BnNH₂** zu **32b**.

<i>t</i> /min	<i>C</i> _{IS} /%	<i>C</i> _M /%	F% 32i ^{a)}	<i>ee</i> _{16k} /%	<i>ee</i> _{32b} /%
5	39	49	1	81	84
16	64	66	2	98	50
26	77	81	3	>99	24
70	95	-	4	>99	2

^{a)} HPLC, bzg. auf die Summe von **32b** und **32i**.

Allylische Aminierung von **16k** mit **KPhth/18-Krone-6** zu **32j** (Schema 2.32, Tab. 2.15)

Es wurden [Pd(allyl)Cl]₂ (1.8 mg, 5 μmol), **L1** (10.4, 15 μmol), PhPh (14 mg) als IS und KPhth (23.2 mg, 125 μmol) vorgelegt und die Apparatur inertisiert (drei Vakuum/Argon-Zyklen). Dann wurde unter Rühren bei RT in CH₂Cl₂ (0.7 mL) gelöst (10 min). **16k** (45.9 mg, 125 μmol) und Wasser (0.1 mL) wurden zugegeben und es wurde eine Probe entnommen. Anschliessend wurde 18-Krone-6-ether (16.5 mg, 62.5 μmol) gelöst in CH₂Cl₂ (0.2 mL) zugegeben und 24 h bei RT gerührt.

Die Proben wurde nach PV1 vorbereitet und mit den HPLC-Methoden LC2 (*t*_{32j}=5.7, *t*_{16k}=11.2, *t*_{32i}=13.4) und CLC8 (*t*_{N,32j}=59, *t*_{H,32j}=75, *t*_{N,16k}=22, *t*_{H,16k}=23) analysiert.

Tab. 8.21: Reaktion von **16k** mit KPhth/18-Krone-6 zu **32j**.

<i>t</i> /h	<i>C</i> _{IS} /%	<i>C</i> _M /%	F% 32i ^{a)}	<i>ee</i> _{16k} /%	<i>ee</i> _{32j} /%
0.8	26	23	3	29	96
2.0	38	35	4	51	94
2.7	41	40	4	60	92
3.7	46	44	4	72	92
5.7	50	47	4	80	89
24	54	49	5	84	86

^{a)} HPLC, bezg. auf die Summe von **32b** und **32i**.

[Pd(allyl)Cl]₂ (29.3 mg, 80 μmol), **L1** (166 mg, 0.24 mmol), Kaliumphthalimid (370 mg, 2.00 mmol), 18-Krone-6-ether (264 mg, 1.00 mol) und **16k** (742 mg, 2.00 mmol) wurden unter Rühren bei RT in CH₂Cl₂ (15 mL) gelöst (14.4 min). Wasser (1.6 mL) wurde zugegeben, das RG 2.25 h bei RT gerührt und sofort aufgearbeitet. Der Umsatz betrug *C*_{S/P} = 55 % (¹H-NMR).

Das RG wurde mit Wasser (40 mL) versetzt und mit TBME (400 mL) extrahiert. Die OP wurden mit 15 %iger Natriumcarbonat-Lsg. (40 mL), Wasser (40 mL), 1 M Salzsäure (3 × 10 mL) und ges. Kochsalz-Lsg. (40 mL) gewaschen. Die OP wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und bei 40 °C unter vermindertem Druck eingedampft. Der Eindampfrückstand wurde durch FC (ESTP:HPTF 15:85) und präp. HPLC (Nucleosil 5 C18 AB, Wasser (A)/MeOH (B), 40 % B → 80 % B (15 min), 80 % B (15 min), 10 mL min⁻¹) gereinigt. **16k** (234 mg, 71 d.Th.) wurde als gelbliches Öl und **32j** (201 mg, 67 % d.Th.) als weisser Feststoff erhalten.

16k HPLC CLC8: 94 % ee, *t*_{N,16k}=22, *t*_{H,16k}=23.

$[\alpha]_D^{20} = +41.8$ (*c* = 1.010 %, CHCl₃).

32j HPLC CLC8: 89 % ee, *t*_{N,32j}=59, *t*_{H,32j}=75.

$[\alpha]_D^{20} = +5.9$ (*c* = 1.001 %, CHCl₃).

¹H- und ¹³C-NMR sowie HPLC (achirale stat. Phase) entsprechen denen der vollständig charakterisierten racemischen Verbindungen.

Allylische Aminierung von **16k** mit HPhth/DBU zu **32j** (Schema 2.32, Tab. 2.15)

Es wurden [Pd(allyl)Cl]₂ (1.8 mg, 5 μmol), **L1** (10.4, 15 μmol), PhPh (14 mg) als IS, HPhth (18.4 mg, 125 μmol) und **16k** (45.9 mg, 125 μmol) vorgelegt und die Apparatur inertisiert (drei Vakuum/Argon-Zyklen). Dann wurde unter Rühren bei RT in CH₂Cl₂

(1 mL) gelöst/susp. (10 min) und es wurde eine Probe entnommen. Anschliessend wurde DBU (19 μ L, 0.125 mmol oder 28 μ L, 0.188 mmol) zugegeben und 2 h bei RT gerührt.

Die Proben wurden nach PV1 vorbereitet und mit den HPLC-Methoden LC2 ($t_{32j}=5.7$, $t_{16k}=11.2$, $t_{32i}=13.4$) und CLC8 ($t_{N,32j}=59$, $t_{H,32j}=75$, $t_{N,16k}=22$, $t_{H,16k}=23$) analysiert.

Tab. 8.22: Reaktion von **16k** mit HPhth/DBU 1:1 zu **32j**.

<i>t/h</i>	<i>C_{IS}/%</i>	<i>C_M/%</i>	<i>ee_{16k}/%</i>	<i>ee_{32j}/%</i>
0.1	6	15	18	>96
0.4	25	34	49	96
0.9	43	48	84	92
1.7	52	54	99	83
2.5	56	58	99	73

Allylische Aminierung von **51a,b** zu **54** (Schema 3.4, Tab. 3.1)

Die Katalyse erfolgte nach Arbeitsvorschrift B mit PhPh als IS. Die Proben wurden für **51a** nach PV4 und für **51b** nach PV3 vorbereitet und mit den HPLC-Methoden LC2 ($t_{51a}=1.8$, $t_{54}=2.1$, $t_{51b}=2.7$, $t_{l-55}=4.1$, $t_{u-55}=4.8$) und CLC9 analysiert.

Tab. 8.23: Reaktion von **51a** mit 8 mol% [Pd] und 1 Äq. BnNH₂ zu **54**.

<i>t/min</i>	<i>C_{IS}/%</i>	<i>C_M/%</i>	<i>F% 55^{a)}</i>	<i>l-55:u-55</i>	<i>ee_{51a}^{b)/%}</i>	<i>ee₅₄^{b)/%}</i>
5	27	46	3	42:58	17	19
10	66	74	8	40:60	36	13
15	96	94	17	41:59	42	3
20	100	-	17	42:58	-	0

^{a)} HPLC, bzg. auf die Summe von **54** und **55**. ^{b)} CLC9 ($t_{H,54}=12.8$, $t_{N,54}=14.1$, $t_{H,51a}=19$, $t_{N,51a}=26$).

Tab. 8.24: Reaktion von **51a** mit 4 mol% [Pd] und 2 Äq. BnNH₂ zu **54**.

<i>t/min</i>	<i>C_{IS}/%</i>	<i>C_M/%</i>	<i>F% 55^{a)}</i>	<i>l-55:u-55</i>	<i>ee_{51a}^{b)/%}</i>	<i>ee₅₄^{b)/%}</i>
3	18	22	n.n.	-	10	36
6	29	34	n.n.	-	16	30
9	44	51	2	31:63	29	28
12	64	71	3	36:64	46	19
15	85	89	4	37:63	72	9
30	100	-	5	37:63	-	3

^{a)} HPLC, bzg. auf die Summe von **54** und **55**. ^{b)} CLC9 ($t_{H,54}=12.8$, $t_{N,54}=14.1$, $t_{H,51a}=19$, $t_{N,51a}=26$).

Tab. 8.25: Reaktion von **51b** zu **54**.

<i>t</i> /min	<i>C</i> _{IS} /%	<i>C</i> _M /%	F% 55 ^{a)}	<i>l</i> - 55 : <i>u</i> - 55	<i>ee</i> _{51b} /%	<i>ee</i> ₅₄ /%
3	13	19	-	-	18	73
6	21	27	-	-	27	73
8	27	32	1	92:8	35	73
10	29	-	1	92:8	-	-
12	32	37	2	91:9	43	72
15	37	42	2	91:9	52	71
18	40	-	2	91:9	-	-
21	44	50	3	91:9	67	69
28	50	53	4	91:9	76	68
39	56	58	5	91:9	86	64
66	62	63	7	89:11	95	56
125	65	-	8	88:12	-	-
375	65	68	9	87:13	>99	46

^{a)} HPLC, bezg. auf die Summe von **54** und **55**. ^{b)} CLC9 (*t*_{N,54}=12.8, *t*_{H,54}=14.1, *t*_{N,51b}=40, *t*_{H,51b}=92).

Allylische Aminierung von **52a,b** mit **BnNH₂** zu **56** (Schema 3.5, Tab. 3.2)

Die Katalyse erfolgte nach Arbeitsvorschrift B mit PhPh als IS. Die Proben wurden für **52a** nach PV4 und für **52b** nach PV3 vorbereitet und mit den HPLC-Methoden LC2 (*t*_{52a}=3.3, *t*_{52b}=4.3, *t*₅₆=3.9), CLC9 (*t*_{N,56}=11.4, *t*_{H,56}=12.6, *t*_{H,52a}=14.4, *t*_{N,52a}=15.3) analysiert. Die Enantiomere von **52b** konnten mittels HPLC nicht getrennt werden. *E* wurde deshalb für die Reaktion von **52b** zu **56** durch lineare Regression nach **G5** mit *C*_{IS} bestimmt.

Tab. 8.26: Reaktion von **52a** mit **56**.

<i>t</i> /min	<i>C</i> _{IS} /%	<i>ee</i> _{52a} /%	<i>ee</i> ₅₆ /%
3	16	1	1
6	23	4	2
12	32	4	4
24	39	3	5
33	44	3	6
42	46	3	6
60	49	2	7
90	52	5	7
135	54	6	8

Tab. 8.27: Reaktion von **52b** mit **56**.

<i>t</i> /h	<i>C</i> _{IS} /%	<i>ee</i> ₅₆ /%
0.05	2	44
0.1	7	49
0.25	20	45
0.6	42	38
1	58	32
1.5	72	25
2	76	21

Allylische Aminierung von 61a-f (Schema 4.4-4.7, Tab. 4.2)

Die Katalyse erfolgte nach Arbeitsvorschrift B mit ⁿHexPh als IS. Die Proben wurden nach PV4 vorbereitet und mit den HPLC-Methoden LC2 (*t*_{61a}=4.9, *t*_{61b}=5.2, *t*_{61c}=5.0, *t*_{61d}=6.9, *t*_{61e}=7.1, *t*_{61f}=6.7, *t*_{62a}=6.3, *t*_{62b}=6.6, *t*_{63a}=3.7, *t*_{63b}=3.3) und CLC10 (Retentionszeiten für die Reaktion mit L*=DuanPhos: *t*_{N,62a}=10.4, *t*_{H,62a}=17.2, *t*_{61c}=21/23, *t*_{N,63a}=52, *t*_{H,63a}=55).

Tab. 8.28: Reaktion von **61c** mit 1 Äq. BnNH₂ zu **62a**, L*=L1.

<i>t</i> /h	<i>C</i> _{IS} ^{a)} /%	F% 63a ^{b)}	<i>ee</i> _{61c} /%	<i>ee</i> _{62a} /%	<i>ee</i> _{63a} /%
0.3	18	8	10	48	10
1.3	32	12	19	45	-
2.5	42	16	27	42	7
3.5	48	18	29	38	-
20.5	65	21	33	26	11

CLC10 (*t*_{H,62a}=10.4, *t*_{N,62a}=17.2, *t*_{N,61c}=21, *t*_{H,61c}=23, *t*_{H,63a}=52, *t*_{N,63a}=55).

^{a)} Mit **G9** berechnet. ^{b)} HPLC, bezg. auf die Summe von **62a** und **63a**.

Tab. 8.29: Reaktion von **61c** mit 2 Äq. BnNH₂ zu **62a**, L*=L1.

<i>t</i> /h	<i>C</i> _{IS} ^{a)} /%	F% 63a ^{b)}	<i>ee</i> _{61c} /%	<i>ee</i> _{62a} /%	<i>ee</i> _{63a} /%
0.25	19	8	12	48	8
0.8	46	11	31	46	28
1.1	57	11	43	43	35
1.4	69	14	57	39	40
2.5	95	18	95	21	50

CLC10 (*t*_{H,62a}=10.4, *t*_{N,62a}=17.2, *t*_{N,61c}=21, *t*_{H,61c}=23, *t*_{H,63a}=52, *t*_{N,63a}=55).

^{a)} Mit **G9** berechnet. ^{b)} HPLC, bezg. auf die Summe von **62a** und **63a**.

Tab. 8.30: Reaktion von **61c** mit PMPNH₂ zu **62b**, L*=L1.

<i>t/h:min</i>	<i>C_{IS}</i> ^{a)} /%	F% 63b ^{b)}	<i>ee</i> _{61c} /%	<i>ee</i> _{62b} /%
00:03	16	n.n	11	36
00:07	19	n.n	14	46
00:13	27	2	20	50
00:18	31	2	22	45
00:22	36	3	27	49
00:32	41	4	31	47
00:42	46	6	38	46
00:58	52	8	44	44
01:14	56	10	48	43
01:33	60	12	53	40
02:45	66	15	62	37
17:00	96	17	88	10

CLC1 (*t*_{N,61c}=5.8, *t*_{H,61c}=6.3, *t*_{H,62b}=12.6, *t*_{N,62b}=13.8). ^{a)} Mit **G9** berechnet. ^{b)} HPLC, bzg. auf die Summe von **62a** und **63a**.

Tab. 8.31: Reaktion von **61c** mit 2 Äq. BnNH₂ zu **62a**, L*=L2.

<i>t/h</i>	<i>C_{IS}</i> ^{a)} /%	F% 63a ^{b)}	<i>ee</i> _{61c} /%	<i>ee</i> _{62a} /%	<i>ee</i> _{63a} /%
0.5	14	15	7	48	18
1.4	22	19	10	46	14
2.3	27	21	14	41	-
3.1	30	22	15	39	5
5.2	36	25	17	38	2
21.4	38	28	19	33	1

CLC10 (*t*_{N,62a}=10.4, *t*_{H,62a}=17.2, *t*_{H,61c}=21, *t*_{N,61c}=23, *t*_{N,63a}=52, *t*_{H,63a}=55).
^{a)} Mit **G9** berechnet. ^{b)} HPLC, bzg. auf die Summe von **62a** und **63a**.

Tab. 8.32: Reaktion von **61c** mit 2 Äq. BnNH₂ zu **62a**, L*=L3.

<i>t/h</i>	<i>C_{IS}</i> ^{a)} /%	F% 63a ^{b)}	<i>ee</i> _{61c} /%	<i>ee</i> _{62a} /%	<i>ee</i> _{63a} /%
0.7	3	20	6	-	-
2.0	9	18	5	54	62
17.3	44	23	9	36	74
27.0	68	24	9	32	78

CLC10 (*t*_{N,62a}=10.4, *t*_{H,62a}=17.2, *t*_{H,61c}=21, *t*_{N,61c}=23, *t*_{N,63a}=52, *t*_{H,63a}=55).
^{a)} Mit **G7** berechnet. ^{b)} HPLC, bzg. auf die Summe von **62a** und **63a**.

Tab. 8.33: Reaktion von **61c** mit 2 Äq. BnNH_2 zu **62a**, $\text{L}^*=\text{BIPOL}$.

<i>t/h</i>	$C_{\text{IS}}^{\text{a)}/\%}$	$\text{F}\% \text{63a}^{\text{b)}$	$ee_{\text{61c}}/\%$	$ee_{\text{62a}}/\%$	$ee_{\text{63a}}/\%$
1.9	21	3	9	37	32
16.6	41	8	21	33	21
25	44	9	21	34	19
42	45	10	21	30	15

CLC10 ($t_{\text{H,62a}}=10.4$, $t_{\text{N,62a}}=17.2$, $t_{\text{N,61c}}=21$, $t_{\text{H,61c}}=23$, $t_{\text{N,63a}}=52$, $t_{\text{H,63a}}=55$).a) Mit **G7** berechnet. b) HPLC, bzg. auf die Summe von **62a** und **63a**.**Tab. 8.34:** Reaktion von **61f** mit 2 Äq. BnNH_2 zu **62a**.

<i>t/h</i>	$C_{\text{IS}}^{\text{a)}/\%}$	$\text{F}\% \text{63a}^{\text{b)}$	$ee_{\text{61f}}^{\text{c)}/\%}$	$ee_{\text{62a}}/\%$	$ee_{\text{63a}}/\%$
3.0	37	38	3	6	4
5.0	50	38	0	6	3
6.3	57	38	0	5	2
20.8	92	40	-	3	1

CLC11 ($t_{\text{61f}}=4.2/4.4$, $t_{\text{N,62a}}=7.9$, $t_{\text{H,62a}}=8.4$, $t_{\text{N,63a}}=41$, $t_{\text{H,63a}}=45$).a) Mit **G9** berechnet. b) HPLC, bzg. auf die Summe von **62a** und **63a**. c) Die Enantiomere sind nicht vollständig getrennt.**Allylische Aminierung von 67a und 67b (Schema 5.2)**

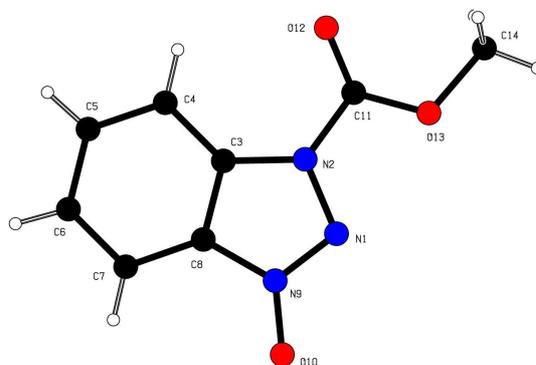
Die Reaktionen von **67a** und von **67b** (mit dem Liganden **L1**) wurden analog der in Kap. 8.4 beschriebenen Synthese von **68** durchgeführt. Die Probenaufarbeitung erfolgte nach PV1 und die Analyse wurde mittels der HPLC-Methode LC2 ($t_{\text{67a}}=5.0$, $t_{\text{67b}}=3.3$, $t_{\text{68}}=3.7$, $t_{\text{(Z)-68}}=3.9$, $t_{\text{69}}=3.3$) durchgeführt.

9

ANHANG

9 Anhang

9.1 Kristallstruktur von OBtCO₂Me



Summenformel	C ₈ H ₇ N ₃ O ₃	
Molare Masse	193.17 g mol ⁻¹	
Temperatur	293(2) K	
Wellenlänge	1.54178 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P21/n	
Dimension der Elementarzelle	a = 10.469(4) Å	α = 90 °
	b = 7.904(3) Å	β = 104.589(19) °
	c = 10.477(4) Å	γ = 90 °
Volumen der Elementarzelle	839.0(6) Å ³	
Z	4	
Dichte (ber.)	1.529 g cm ⁻³	
Absorptionskoeffizient	1.027 mm ⁻¹	
F(000)	400	
Kristallgrösse	0.30 × 0.07 × 0.02 mm ³	
θ-Bereich der Datensammlung	4.36 bis 66.57°	
Indexbereich	-12 ≤ h ≤ 10, -9 ≤ k ≤ 9, -11 ≤ l ≤ 12	
gemessene Reflexe	5713	
unabhängige Reflexe	1461 [R(int) = 0.0293]	
Completeness to θ = 66.57°	97.9 %	

Absorptionskorrektur	Halbempirisch aus Äquivalenten
Max. und min. Transmission	0.9797 und 0.7480
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares in F2
Anzahl Parameters	129
Goodness-of-fit on F2	1.085
R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0313, wR2 = 0.0814
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0336, wR2 = 0.0839
Grösste Diff. peak und hole	0.190 und -0.249 Å ⁻³

10

LITERATUR

10 Literatur

- [1] M. Ordóñez, C. Cativiela, *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 3.
- [2] T. Hintermann, K. Gademann, B. Jaun, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 983; S. Hanessian, X. Luo, R. Schaum, S. Michnick, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8569.
- [3] M. Gerspacher, C. Lewis, H. A. Ball, C. Howes, N. Subramanian, K. Ryffel, J. R. Fozard, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3508.
- [4] G. M. Ksander, R. D. Ghai, R. deJesus, C. G. Diefenbacher, A. Yuan, C. Berry, Y. Sakane, A. Trapani, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1689.
- [5] M. T. Reetz, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121.
- [6] V. Loukas, C. Noula, G. Kokotos, *J. Peptide Sci.* **2003**, *9*, 312.
- [7] F. Palacios, D. Aparicio, J. García, E. Rodríguez, A. Fernández-Acebes, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3131.
- [8] R. Tanikaga, T. X. Jun, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1185.
- [9] M. Sugiura, Y. Yagi, S.-Y. Wei, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4351.
- [10] T. M. Pedersen, E. L. Hansen, J. Kane, T. Rein, P. Helquist, P.-O. Norrby, D. Tanner, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9738.
- [11] J. Tsuji, in 'Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis', Ed. E. Negishi, John Wiley & Sons, New York, 2002, Vol. 2, S. 1669 ff.
- [12] A. Pfaltz, M. Lautens, in 'Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III', Ed. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Allylic Substitution Reaction, Springer-Verlag, Berlin, 1999, S. 833 ff.
- [13] C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089.
- [14] Siehe z.B.: A. J. Blacker, M. L. Clarke, M. S. Loft, J. M. J. Williams, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1969. Für asymmetrische Varianten: R. Pretôt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 323; B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9074.
- [15] B. M. Trost, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1; B. M. Trost, C. Marschner, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 263.
- [16] P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566.
- [17] J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetraherdon Lett.* **1993**, *34*, 1769.

- [18] G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149.
- [19] T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301.
- [20] B. M. Trost, A. C. Krueger, R. C. Bunt, J. Zambrano, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6520.
- [21] P. von Matt, O. Loiseleur, G. Koch, A. Pfaltz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 573.
- [22] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, in 'Topics in Stereochemistry', Ed. E. L. Eliel, S. H. Wilen, John Wiley & Sons, 1988, 249 ff.
- [23] S. z.B.: (a) B. M. Trost, Daniel E. Patterson, E. J. Hembre, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10834. (b) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3090.
- [24] J. Tsuji, H. Ueno, Y. Kobayashi, H. Okumoto, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2573.
- [25] D. R. Deardorff, C. M. Taniguchi, A. C. Nelson, A. P. Pace, A. J. Kim, A. K. Pace, R. A. Jones, S. A. Tafti, C. Nguyen, C. O'Connor, J. Tang, J. Chen, *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 1655.
- [26] R. Tanikaga, J. Takeuchi, M. Takyu, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 386.
- [27] H.-J. Gais, O. Bondarev, R. Hetzer, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6279.
- [28] A. Stambouli, R. Amouroux, M. Chastrette, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5301; T. Satoh, N. Hanaki, Y. Kuramochi, Y. Inoue, K. Hosoya, K. Sakai, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2533.
- [29] T. Veysoglu, L. A. Mitscher, J. K. Swayze, *Synthesis* **1980**, 807.
- [30] S. Rodríguez, M. Kneeteman, J. Izquierdo, I. López, F. V. González, G. Peris, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11112.
- [31] P. L. Stotter, J. B. Eppner, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *26*, 2417.
- [32] K. Nützel, in 'Methoden der organischen Chemie' Bd. 13/2a, Thieme Verlag, Stuttgart; 1973, S. 552 ff. P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.
- [33] M. C. P. Yeh, P. Knochel, L. E. Santa, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3887.
- [34] J. L. Hermann, M. H. Berger, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1544.
- [35] C. T. Meta, K. Koide, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1785.

-
- [36] K. S. Rao, K. Mukkanti, D. S. Reddy, M. Pal, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2287.
- [37] P. Soucy, A. L'Heureux, A. Toró, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9983.
- [38] M. di Giacomo, P. Leggeri, O. Azzolina, D. Pirillo, G. Traverso, *J. Chem. Res. Miniprint* **1990**, 333.
- [39] H. E. Winberg, F. S. Fawcett, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 5, Wiley & Sons, 1973, S. 880 ff.
- [40] P. G. M. Wuts, S. W. Ashford, A. M. Anderson, J. R. Atkins, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1483.
- [41] T. Ibuka, G.-N. Chu, T. Aoyagi, K. Kitada, T. Tsukida, F. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 451.
- [42] S. Kano, Y. Yuasa, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3865.
- [43] A. Inesi, V. Mucciante, L. Rossi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1337.
- [44] G. L. Hamilton, B. J. Backes, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 967.
- [45] Allg.: M. B. Smith, J. March, 'March's Advanced Organic Chemistry', John Wiley & Sons, New York, 2001, 5. Aufl., S. 510 f. Für *N*-Phenylamide aus α,β -ungesättigten Ethylestern s.: R. Di Fabio, F. Micheli, D. Baraldi, B. Bertani, N. Conti, G. Dal Forno, A. Feriani, D. Donati, C. Marchioro, T. Messeri, A. Missio, A. Pasquarello, G. Pentassuglia, D. A. Pizzi, S. Provera, A. M. Quaglia, F. M. Sabbatini, *Farmaco* **2003**, *58*, 723.
- [46] B. M. Trost, P. J. Bonk, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1778.
- [47] M. B. Smith, J. March, 'March's Advanced Organic Chemistry', John Wiley & Sons, New York, 2001, 5. Aufl., S. 282 f.
- [48] E. Keinan, Z. Roth, *Israel J. Chem.* **1990**, *30*, 305.
- [49] P. G. Andersson, S. Schab, *Organomet.* **1995**, *14*, 1. J. M. Takacs, E. C. Lawson, F. Clement, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5956; H. Takenaka, Y. Ukaji, K. Inomata, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 256.
- [50] 'Handbook of Chemistry and Physics', The Chemical Rubber Co., 51. Aufl., 1970, S. D-117 ff.
- [51] F. Brotzel, Y. C. Chu, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3679.
- [52] H. Bartnicka, I. Bojanowska, M. K. Kalinowski, *Aust. J. Chem.*, **1991**, *44*, 1077.
- [53] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.

- [54] K. Bowden, S. I. J. Hirani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, 1889.
- [55] J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, Y. Ohashi, T. Sugiura, K. Takahashi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1523.
- [56] B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 356.
- [57] W. D. McGhee, D. P. Riley, M. E. Christ, K. M. Christ, *Organomet.* **1993**, *12*, 1429.
- [58] P. Tundo, L. Rossi, A. Loris, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2219.
- [59] M. Curini, F. Epifano, F. Maltese, O. Rosati, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4895; M. Distaso, E. Quaranta, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1531.
- [60] M. Aresta, A. Dibenedetto, E. Quaranta, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 3359.
- [61] B. M. Trost, R. C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4089.
- [62] B. M. Trost, A. C. Krueger, R. C. Bunt, J. Zambrano, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6520.
- [63] F. Guibé, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2967.
- [64] S. R. Mellegaard-Waetzig, D. K. Rayabarapu, J. A. Tunge, *Synlett* **2005**, 2759.
- [65] N. A. Sørensen, J. Stene, *Liebigs Ann. Chem.* **1941**, *549*, 80.
- [66] M. Ono, C. Saotome, H. Akita, *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 2595.
- [67] A. Fruchier, J. Elguero, A. F. Hegarty, D. G. McCarthy, *Org. Magn. Reson.* **1980**, *13*, 339.
- [68] M. T. Reetz, N. Griebenow, R. Goddard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1605.
- [69] Q. Meng, M. Hesse, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6251.
- [70] W. V. Murray, P. K. Mishra, I. J. Turchi, D. Sawicka, A. Maden, S. Sun, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8955.
- [71] B. M. Trost, T. L. Calkins, C. Oertelt, J. Zambrano, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1713.
- [72] M. S. Chambers, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 417; Y. Matsukawa, M. Isobe, H. Kotsuki, Y. Ichikawa, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5339.
- [73] K. A. Runcie, R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **2002**, 974.
- [74] S. Hasegawa, T. Miura, N. Kaneko, Y. Hirose, Y. Iitaka, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1775; F. Busqué, P. de March, M. Figueredo, J. Font, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1503.
- [75] F. A. Davis, B. Chen, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 360.

-
- [76] B. Rihter, J. Masnovi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 35.
- [77] T. Imamoto, M. Nishimura, A. Koide, K. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7413.
- [78] J. L. Zigterman, J. C. S. Woo, S. D. Walker, J. S. Tedrow, C. J. Borths, E. E. Bunel, M. M. Faul, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8870.
- [79] Q. Yang, W. Gao, J. Denga, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 821.
- [80] I. S. Mikhel, G. Bernardinelli, A. Alexakis, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 1826.
- [81] S. Hansson, P.-O. Norrby, M. P. T. Sjögren, B. Åkermark, M. E. Cucciolito, F. Giordano, A. Vitagliano, *Organomet.* **1993**, 12, 4940.
- [82] A. M.P. Koskinen, P. M. Pihko, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7417; A. M.P. Koskinen, P. M. Pihko, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 92.
- [83] J. Colonge, J.-M. Pouchol, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 598.
- [84] I. Kato, M. Higashimoto, O. Tamura, H. Ishibashi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7983.
- [85] T. Furuta, H. Torigai, T. Osawa, M. Iwamura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 3139.
- [86] A. D. F. Toy, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3882.
- [87] M. Hirama, T. Shigemoto, Y. Yamazaki, S. Itô, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1797.
- [88] M. Ciclosi, C. Fava, R. Galeazzi, M. Orena, J. Sepúlveda-Arques, M. E. González-Rosende, *Heterocycles* **2003**, 60, 1173.
- [89] B. M. Cochran, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2786.
- [90] X. Han, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1747.
- [91] C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5303.
- [92] B. M. Cochran, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1070.
- [93] C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, G. Meyer, Loïc Mottier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 873.
- [94] W. G. Kofron, L. M. Baclawski, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1879.
- [95] Experimentelle Angaben aus: L. Blackburn, C. Pei, R. J. K. Taylor, *Synlett* **2002**, 215.
- [96] R. K. Howe, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3457; H. J. Cristau, M. Taillefer, *Tetrahedron* **1998**, 54, 1507.
- [97] C. Venturello, R. D'Aloisio, *Synthesis* **1985**, 33; M. V. Dorwart, W. Brummund, Pat. DE 2723070 C2, **1977**.