

# **Beiträge zur Synthese natürlicher und nicht natürlicher ADDA-Bausteine**

Diastereoselektiver Aufbau des C5-C10-Fragments unter Variation des Substitutionsmusters

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von Diplom-Chemiker

Frank M. Gottschalk

Universität Kassel

Fachbereich 19 Biologie/Chemie

Kassel, April 2002



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom 1. April 1995 bis zum 31. Dezember 1999 im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. H. Frauenrath, Abt. Organische Chemie des FB 19 Biologie/Chemie an der Universität Gesamthochschule Kassel erstellt.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Frauenrath für die Bereitstellung des interessanten Themas und die zahlreichen Anregungen und Diskussionen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. U. Müller danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Herrn Dr. M. Maurer danke ich für die Ausführung der NMR-Messungen und die Hilfe bei der Lösung NMR-spektroskopischer Probleme.

Herrn Dr. M. Prall möchte ich ganz besonders für seine Unterstützung danken.

Herrn Prof. Dr. K. Harigel und Frau Dr. A. Gerdes danke ich für die gute Zusammenarbeit in der Technischen Chemie.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Arbeitskreises für die tatkräftige Unterstützung und die gute Arbeitsatmosphäre.



**Inhaltsverzeichnis**

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1      | Cyanobakterien   | 1         |
| 1.2      | Darstellung der Aminosäure ADDA  | 5         |
| <b>2</b> | <b>Problemstellung</b>   | <b>10</b> |
| <b>3</b> | <b>Theoretischer Teil</b>  | <b>12</b> |
| 3.1      | O,O-Acetale, Allgemeines   | 12        |
| 3.2      | Darstellung von O,O-Acetalen aus Enolethern  | 12        |
| 3.3      | Darstellung von O-Alkyl-O-allylacetalen  | 15        |
| 3.4      | Darstellung von (2-Allyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol   | 17        |
| 3.5      | Darstellung von O-Alkyl-O-vinylacetalen durch Doppelbindungsisomerisierung                                   | 19        |
| 3.5.1    | Basenkatalysierte Doppelbindungsisomerisierung   | 20        |
| 3.6      | Übergangsmetall-katalysierte Doppelbindungsisomerisierung  | 22        |
| 3.6.1    | Doppelbindungsisomerisierung mit $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$   | 25        |
| 3.6.2    | Trennung der Isomere von [2-Methoxy-2-(prop-1-enoxy)-ethyl]benzol  | 28        |
| 3.6.3    | Doppelbindungsisomerisierung mit $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{DIOP})_3$                                     | 29        |
| 3.6.4    | Doppelbindungsisomerisierung mit $\text{NiCl}_2[(-)\text{-DIOP}]$  | 30        |
| 3.7      | Vinylacetalumlagerung von O,O-Acetalen   | 33        |
| 3.7.1    | Darstellung von 3-Alkoxy-2-alkyl-4-phenylbutanalen und 4-Methoxy-3-methyl-5-phenylpentan-2-on                | 37        |
| 3.7.2    | Diskussion zur Bildung von Nebenprodukten  | 42        |
| 3.8      | Kreuzungsexperiment  | 46        |
| 3.9      | Bestimmung der relativen Konfiguration von 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanal                                | 48        |
| 3.10     | Bestimmung der relativen Konfiguration von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl- <i>E</i> -2-hexensäureethylester | 50        |
| 3.11     | Diskussion zum mechanistischen Verlauf der Vinylacetalumlagerung   | 53        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 3.12     | Darstellung von $\beta$ -Alkoxy-Alkoholen durch reduktive Umlagerung  | 56        |
| 3.13     | Wittigreaktion  | 58        |
| 3.14     | Darstellung von (1-Ethoxycarbonylethyliden)-triphenylphosphoran   | 60        |
| 3.15     | Darstellung von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl- <i>E</i> -2-hexensäureethylester   | 60        |
| 3.16     | Darstellung von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl- <i>E</i> -2-hexen-1-ol   | 61        |
| 3.17     | Darstellung von <i>syn</i> -3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutansäure   | 62        |
| <b>4</b> | <b>Zusammenfassung</b>  | <b>63</b> |
| <b>5</b> | <b>Experimenteller Teil</b>   | <b>67</b> |
| 5.1      | Geräteparameter und Hilfsmittel   | 67        |
| 5.2      | Darstellung der Allylacetale  | 68        |
| 5.2.1    | O-Allyl-O-methylacetale   | 68        |
| 5.2.2    | O-Alkyl-O-allylacetale  | 70        |
| 5.3      | Darstellung der Übergangsmetallkatalysatoren  | 72        |
| 5.3.1    | Darstellung von Tris-(triphenylphosphin)-ruthenium(II)-dichlorid: $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$   | 72        |
| 5.3.2    | Darstellung von (-)-2,3- <i>O</i> - <i>i</i> -Propyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis-(diphenylphosphino)-butan-nickel(II)-dichlorid: $\text{NiCl}_2[(-)\text{-DIOP}]$ | 72        |
| 5.4      | Darstellung der Vinylacetale  | 73        |
| 5.4.1    | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Isomerisierung mit $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$   | 73        |
| 5.4.2    | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Isomerisierung mit $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{DIOP})_3$   | 73        |
| 5.4.3    | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Isomerisierung mit $\text{NiCl}_2[(-)\text{-DIOP}]$  | 73        |
| 5.4.4    | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Isomerisierung mit $[\text{Ir}(\text{PPh}_2\text{Me})_2(\text{COD})]\text{PF}_6$   | 74        |
| 5.4.5    | Darstellung von (2-Methoxy-2-propoxy-ethyl)benzol   | 79        |
| 5.5      | Vinylacetalumlagerung   | 80        |
| 5.5.1    | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Vinylacetalumlagerung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  | 80        |
| 5.5.2    | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Vinylacetalumlagerung mit TMSOTf   | 80        |
| 5.5.3    | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Vinylacetalumlagerung mit $\text{TiCl}_4$  | 80        |
| 5.5.4    | Darstellung von $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{-Pr})_2$   | 81        |

---

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 5.6      | Darstellung von 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanol mit DIBAL-H                    | 86         |
| 5.7      | Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Wittigreaktion                                   | 87         |
| 5.7.1    | Darstellung von 2-Brompropansäureethylester                                       | 87         |
| 5.7.2    | Darstellung von (1-Ethoxycarbonyl-ethyl)-triphenylphosphoniumbromid               | 87         |
| 5.7.3    | Darstellung von (1-Ethoxycarbonylethyliden)-triphenylphosphoran                   | 88         |
| 5.7.4    | Darstellung von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl- <i>E</i> -2-hexensäureethylester | 89         |
| 5.8      | Darstellung von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl- <i>E</i> -2-hexen-1-ol           | 90         |
| 5.9      | Charakterisierung von Phenylacetaldehyd   | 91         |
| 5.10     | Charakterisierung von <i>E</i> -2-Methyl-4-phenyl-but-2-enal                      | 91         |
| 5.11     | Darstellung von 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutansäure                             | 91         |
| 5.12     | Darstellung von 3-Methyl-2-phenylpent-4-enal                                      | 92         |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>   | <b>93</b>  |
| <b>7</b> | <b>Abbildungsverzeichnis</b>  | <b>99</b>  |
| <b>8</b> | <b>Tabellenverzeichnis</b>  | <b>102</b> |

**Abkürzungsverzeichnis**

|                   |   |
|-------------------|---|
| abs.              | absolut   |
| Abb.              | Abbildung   |
| ADDA              | (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )-3-Amino-9-methoxy-2,6,8-trimethyl-10-phenyl-4,6-decadiencarbonsäure |
| ADMADDA           | O-Acetyl-O-demethyl-ADDA  |
| Ala               | Alanin  |
| Arg               | Arginin   |
| BINOL             | Binaphthol  |
| Bn                | Benzyl  |
| Boc               | <i>t</i> -Butyloxycarbonyl  |
| CNDO              | Complete Neglect of Differential Overlap  |
| d                 | Dublett   |
| $\delta$          | chemische Verschiebung  |
| DC                | Dünnschichtchromatographie  |
| DIBAL-H           | Diisobutylaluminiumhydrid   |
| DIOP              | 4,5-Bis-(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan   |
| DMADDA            | O-Demethyl-ADDA   |
| DME               | Dimethoxyethan  |
| DMF               | Dimethylformamid  |
| DMSO              | Dimethylsulfoxid  |
| Et                | Ethyl   |
| Et <sub>2</sub> O | Diethylether  |
| et al.            | und andere  |
| eV                | Elektronenvolt  |
| FID               | Flammenionisationsdetektor  |
| GC                | Gaschromatographie  |
| Glu               | Glutaminsäure   |
| h                 | Stunde  |
| Hz                | Hertz   |
| HPLC              | High Performance Liquid Chromatography  |
| <i>i</i>          | iso   |
| J                 | Kopplungskonstante  |
| IR                | Infrarotspektroskopie   |
| Kat.              | Katalysator   |
| L                 | Ligand  |
| LDA               | Lithiumdiisopropylamid  |



---

|                     |  |
|---------------------|--|
| LiBHET <sub>3</sub> | Lithiumtriethylborhydrid, Super-Hydride®                     |
| LiAlH <sub>4</sub>  | Lithiumaluminiumhydrid                                       |
| Leu                 | Leucin   |
| lk                  | like   |
| m                   | Multipllett  |
| Masp                | Methyl-asparaginsäure  |
| Mdha                | Methyl-dehydroalanin   |
| Mdhb                | Methyl-dehydrobutyrin  |
| Me                  | Methyl   |
| MeOH                | Methanol   |
| mmol                | Millimol   |
| mol%                | Molprozent   |
| ODS                 | Octadecylsilan   |
| PDC                 | Pyridiniumdichromat  |
| Ph                  | Phenyl   |
| ppm                 | relative chemische Verschiebung                              |
| PPTS                | Pyridinium-p-toluolsulfonat                                  |
| Pr                  | Propyl   |
| Py                  | Pyridin  |
| q                   | Quartett   |
| RT                  | Raumtemperatur   |
| s                   | Singulett  |
| Sdp.                | Siedepunkt   |
| Smp.                | Schmelzpunkt   |
| <i>t</i>            | tertiär  |
| t                   | Tripllett  |
| TADDOL              | $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryldioxolandimethanol |
| THF                 | Tetrahydrofuran  |
| TMSOTf              | Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester                |
| ul                  | unlike   |
| Z                   | Benzyloxycarbonyl  |



# 1 Einleitung

## 1.1 Cyanobakterien

Cyanobakterien sind weltweit im Boden, sowie in Süß- und Salzwasser vorkommende Mikroorganismen. Sie besitzen wie alle Bakterien einen prokaryontischen Zellaufbau und führen eine oxygene Photosynthese durch, produzieren also Sauerstoff (ähnlich den Chloroplasten). Außerdem sind die filamentösen Arten der Cyanobakterien in der Lage, in Spezialzellen den freien molekularen Stickstoff in eine gebundene Form zu überführen, so dass er für Organismen nutzbar wird.

Cyanobakterien gehen vielfältige Symbiosen ein, in denen sie den Wirt mit Photosynthese-Assimilaten und/oder Stickstoff versorgen. Durch die Bindung des Luftstickstoffs spielen sie eine wichtige Rolle im Stickstoffkreislauf der Erde.

Von Cyanobakterien produzierte Toxine stellen eine ernsthafte Gefahr für die Trinkwasserversorgung dar, sowohl für Menschen wie auch für Nutztiere. Dies ist ein weltweites Problem: Algenblüten wurden von Finnland bis Neuseeland und vor allem in den USA gemeldet. Dadurch kam es mehrfach zu Massensterben von Wild- und Nutztieren. Bei der Trinkwasseraufbereitung ist keine Entfernung der Toxine durch Chlorieren oder Filtern möglich, es findet lediglich eine Verdünnung statt.

In den letzten Jahren konnten die chemischen Strukturen und teilweise auch die Wirkungsweisen vieler cyanobakterieller Toxine aufgeklärt werden.<sup>1</sup>

Zwei der am besten erforschten Gruppen von Toxinen gehören zur Familie der zyklischen Peptide, bestehend aus den Microcystinen, zyklischen Heptapeptiden, und den Nodularinen, zyklischen Pentapeptiden. Nodularine wurden bislang nur bei der *Nodularia* Spezies gefunden, Microcystine dagegen werden von *Microcystis*, *Anabaena*, *Oscillatoria*, *Aphanizomenon* und der *Nostoc* Spezies produziert.<sup>2,3</sup>

Bislang sind 47 Microcystine und 7 Nodularine entdeckt worden<sup>3</sup>, die alle zur Klasse der Hepatotoxine gehören. In Laborversuchen konnte nach ihrer Verabreichung bei Mäusen eine vielfach vergrößerte Ansammlung von Blut in der Leber beobachtet werden.<sup>4</sup> Der Grund für diese Hepatotoxizität liegt in der Blockade der Protein-Phosphatasen 1 und 2A. Von J. Goldberg konnte gezeigt werden<sup>5</sup>, wie Serin/Threonin-Phosphatase PP-1 durch Microcystin LR komplexiert und somit deaktiviert werden kann. Außerdem konnte die krebsfördernde Wirkung von Microcystin-LR und Nodularin nachgewiesen werden.<sup>6</sup>

Aufgrund der großen Vielfalt an verfügbaren Microcystinen und Nodularinen ist es möglich intensive Studien zur Aufklärung der Beziehungen zwischen Struktur und biologischer Aktivität durchzuführen. Ziel dieser Forschungen ist u.a. die Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit durch weniger toxische Derivate. Außerdem werden analytische Standards zur qualitativen und quantitativen Bestimmung von cyanobakteriellen Toxinen benötigt.

Microcystine und Nodularine beinhalten eine charakteristische  $C_{20}$ -Aminosäure, die (2*S*,3*S*,8*S*,9*S*)-3-Amino-9-methoxy-2,6,8-trimethyl-10-phenyl-4,6-decadiencarbonsäure **3**, kurz ADDA genannt.<sup>7</sup>

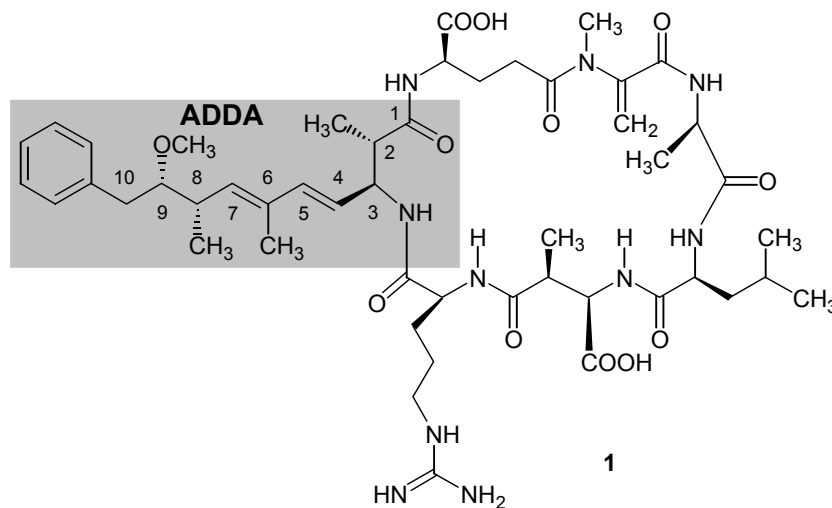


Abb. 1: Microcystin-LR

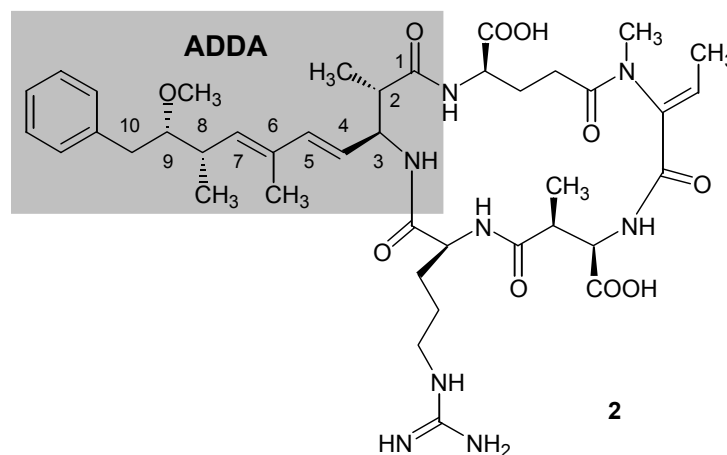


Abb. 2: Nodularin

ADDA scheint für die Lebertoxizität in den Microcystinen und Nodularinen mitverantwortlich zu sein.<sup>8</sup> Dabei kommt den einzelnen Strukturelementen eine unterschiedliche Bedeutung in puncto Toxizität zu. Durch Austausch der Methoxy-Gruppe an C-9 durch eine Hydroxy-Gruppe steigt der LD<sub>50</sub>-Wert des (DMADDA)-Nodularins auf den dreifachen Wert im Vergleich zum Nodularin an.<sup>3</sup> Ist die Methoxy-Gruppe durch eine Acetoxy-Gruppe ersetzt, wie z.B. im (ADMADDA)-Microcystin-LR der Nostoc-Spezies<sup>9</sup>, ändert sich nichts an der Toxizität.

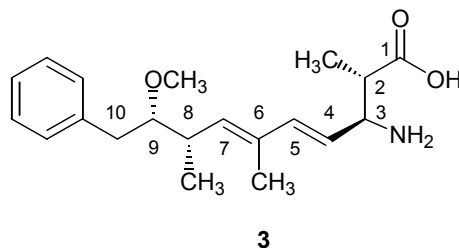


Abb. 3: ADDA

Kritischer für die gesamte Molekülstruktur ist die Doppelbindung an C-6: so ist die Z-Form von ADDA in (6Z-ADDA)-Nodularin verantwortlich für die biologische Inaktivität.<sup>10</sup> Auch durch Hydrierung oder Ozonolyse der beiden Doppelbindungen erhält man ungiftige Derivate. Eine Veresterung der Carbonsäurefunktion des Glutaminsäureteils führt z.B. im [D-Glu-OCH<sub>3</sub>]-Microcystin-LR ebenfalls zu einem ungiftigen Derivat.<sup>11</sup>

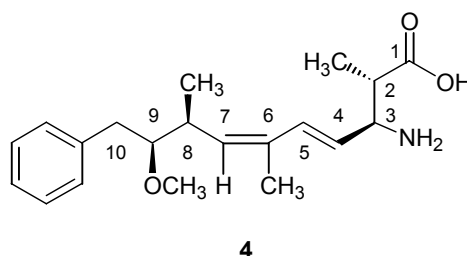


Abb. 4: 6Z-ADDA

Betrachtet man ADDA unter retrosynthetischen Gesichtspunkten, so gelangt man zum (8*S*,9*S*)-5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexenol **5** und der Mannich-Base **6**.

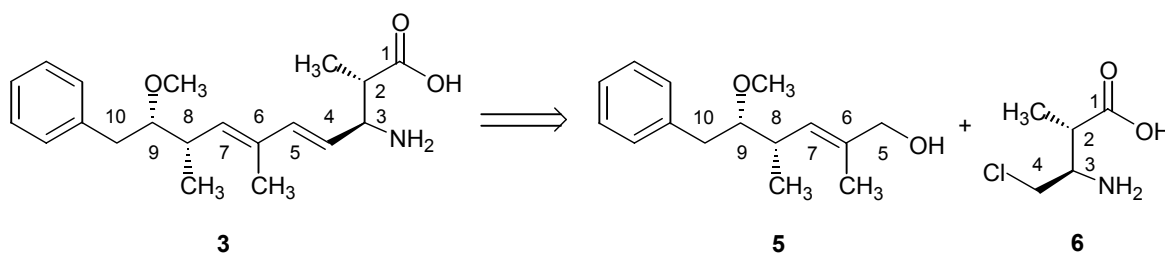


Abb. 5: Retrosynthese von ADDA

Untersuchungen zur Darstellung des C1-C4-Fragments **6** wurden von A. Wille durchgeführt.<sup>12</sup>

5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexen-1-ol **5** kann wiederum auf den Aldehyd **7** zurückgeführt werden.

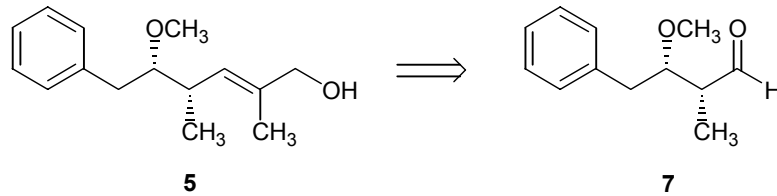


Abb. 6: Retrosynthese von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexen-1-ol **5**

ADDA wurde erstmals 1989 dargestellt<sup>7</sup>, danach gab es noch drei weitere Synthesen<sup>13-15</sup> mit einer maximalen Overall Ausbeute von 9% nach einer 15-stufigen Synthese.

## 1.2 Darstellung der Aminosäure ADDA

Auf synthetischem Weg wurde die C<sub>20</sub>-Aminosäure ADDA erstmals von einer Forschergruppe der University of Illinois (K. Rinehart, K.-I. Harada, M. Namikoshi, C. Chen und C.A. Harvis) dargestellt.<sup>7</sup>

Begonnen wurde dabei mit der Darstellung des aromatischen C7-C10-Fragments:

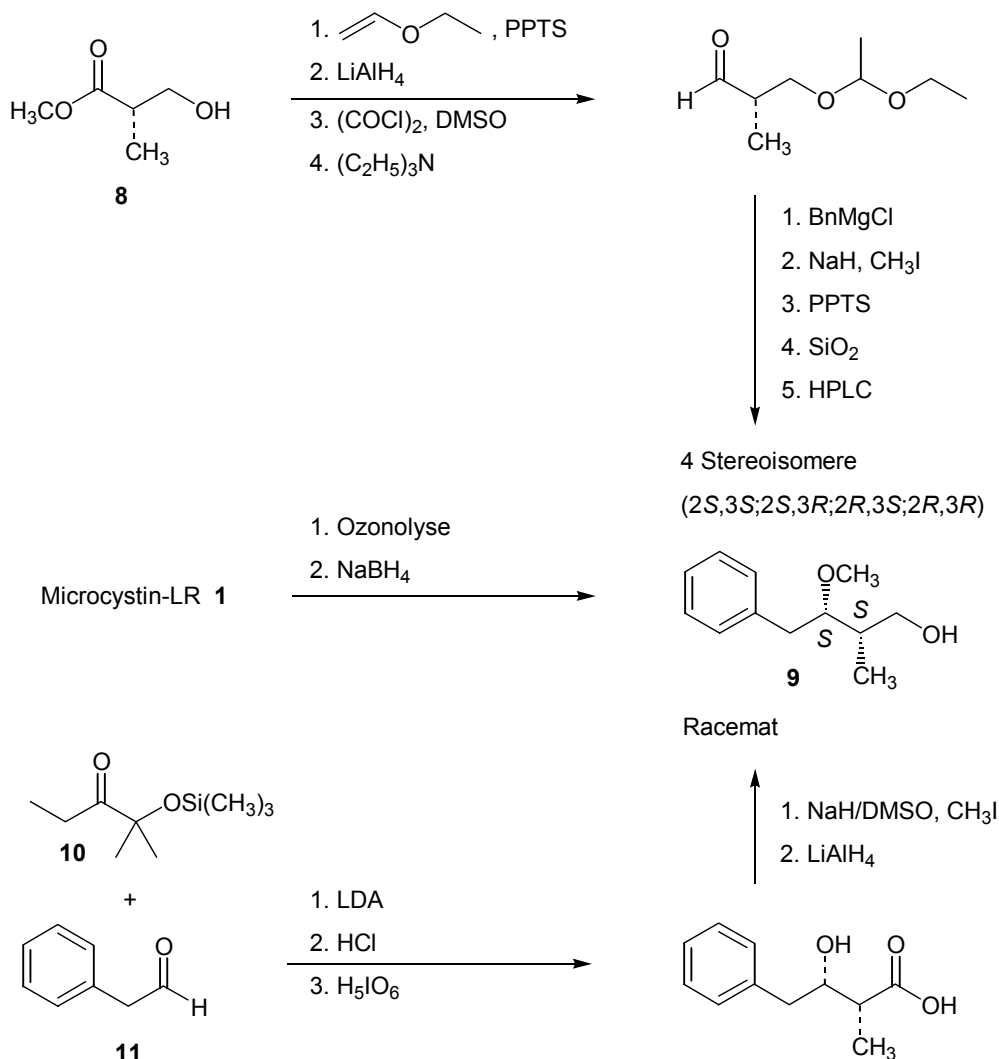


Abb. 7: Darstellung des aromatischen C7-C10-Fragments von ADDA

3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanol **9** wurde dabei auf zwei Wegen hergestellt:

- Ausgehend von (*R*) bzw. (*S*)-2-Methyl-3-hydroxy-propansäuremethylester **8** wurden die vier chiralen Formen von **9** (2*S*,3*S*; 2*S*,3*R*; 2*R*,3*S*; 2*R*,3*R*) separat dargestellt.
- Ein racemisches Gemisch der beiden Diastereomere von **9** wurde aus 2-Methyl-2-[(trimethylsilyl)oxy]-pentan-3-on **10** und Phenylethanal **11** erhalten.

Durch einen Vergleich der einzelnen Stereoisomere mit dem aus Microcystin-LR durch Ozonolyse und anschließende Reduktion gewonnenen Alkohol **9** konnte die Konfiguration der C-8 und C-9 Atome im Microcystin-LR bestimmt werden, sie lautet 8*S*,9*S*.

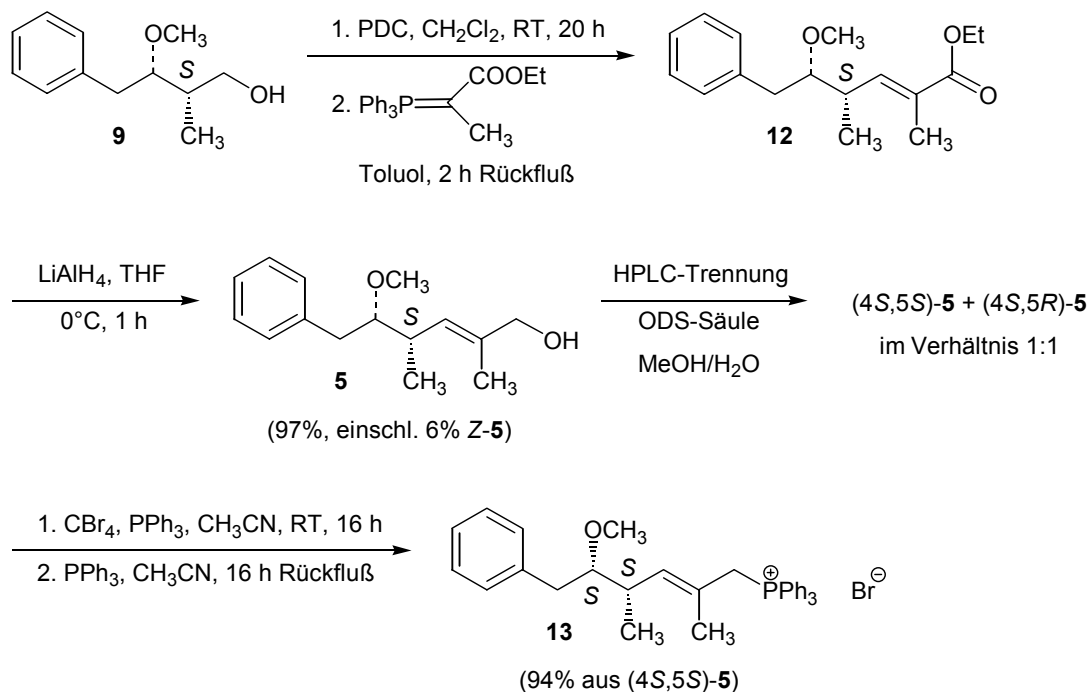


Abb. 8: Darstellung des C5-C10-Fragments von ADDA

Ausgehend von einem Gemisch aus (2*S*,3*S*)- und (2*S*,3*R*)-3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanol **9** wurde von M. Namikoshi et al. durch Oxidation und anschließende Wittigreaktion 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexensäureethylester **12** synthetisiert.<sup>3</sup> Die Reduktion von **12** ergab schließlich 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexenol **5**, durch HPLC wurden die beiden Diastereomere (4*S*,5*S*)-**5** und (4*S*,5*R*)-**5** getrennt. (4*S*,5*S*)-**5** wurde danach in das Triphenylphosphoniumbromid **13** überführt.

Zur Darstellung des Aminosäureteils C-1 bis C-4 von ADDA begann man mit dem  $\gamma$ -Butyrolacton **14**, das nach einer Methylierung in einem Diastereomergemisch von (2*S*,3*R*)- und (2*R*,3*R*)-**15** im Verhältnis von 1:4 vorlag. Zur Verbesserung der Ausbeute des gewünschten (2*S*,3*R*)-Produkts wurden die Diastereomere chromatographisch getrennt. Das (2*R*,3*R*)-Isomer konnte durch zweitägiges Erhitzen unter Rückfluss in Benzol/Triethylamin (9:1) wiederum in ein Diastereomergemisch von (2*S*,3*R*)- und (2*R*,3*R*)-**15** im Verhältnis von 1:2 überführt werden. Nach einer Verseifung und anschließender Ethylierung mit Ethyljodid wurde der Ethylester **16** erhalten, der im nächsten Schritt durch Swern-Oxidation in den entsprechenden Aldehyd überführt wurde. Dieser Aldehyd wurde danach mit Butyllithium und dem Triphenylphosphoniumbromid **13** (1 : 1.2 : 1.2) in DME unter Argon 7 h lang gerührt.



Die Reaktion wurde mit wässrigem Ammoniumchlorid gestoppt. Nach Extraktion und Trennung durch präparative Dünnschichtchromatographie erhielt man die mit Schutzgruppen versehene Form von ADDA **17** und nach der Entfernung der Schutzgruppen schließlich ADDA.

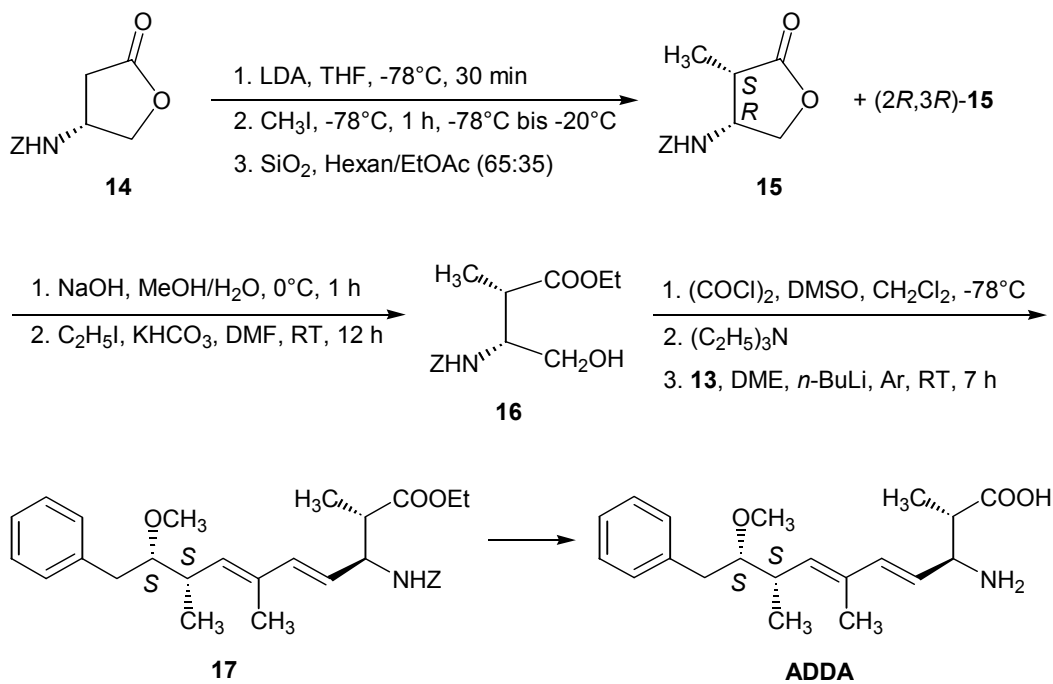


Abb. 9: Darstellung des C1-C4-Fragments von ADDA

Eine weitere ADDA-Synthese von Beatty<sup>15,16</sup> geht von einem chiralen Oxazolidin **18** aus, welches nach der chiralen Templat-Methode von Evans<sup>17</sup> zur Kontrolle der Stereozentren an Position C-8 und C-9 eingesetzt wird.

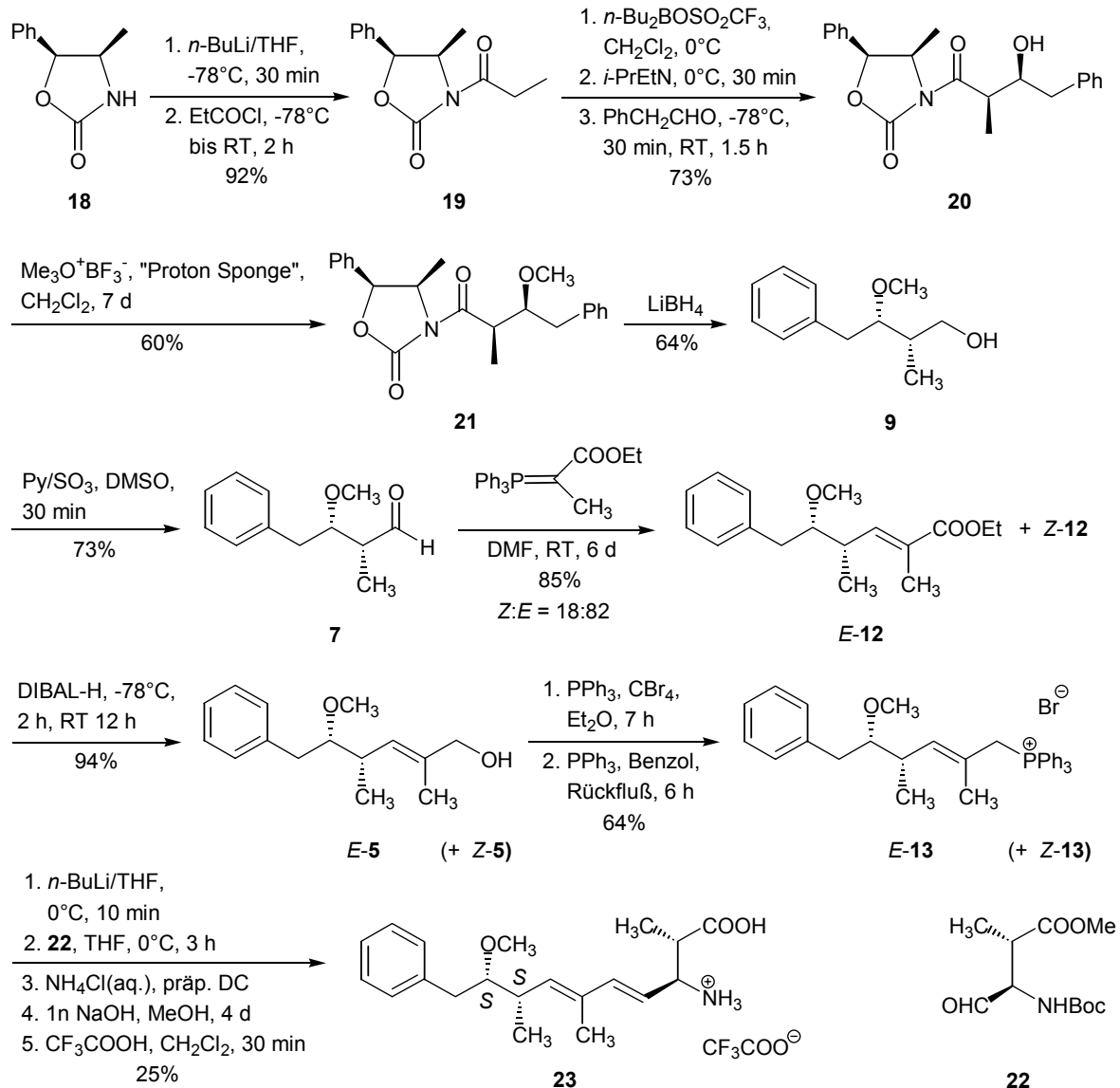


Abb. 10: ADDA-Darstellung nach Beatty et al.

Im ersten Schritt wird **19** durch Acylierung mit Propansäurechlorid synthetisiert, durch Einsatz von Di-*n*-Butylbortriflat/Trialkylamin erhält man daraus ein Enol, welches in einer Aldolkondensation mit Phenylacetaldehyd weiter zu **20** reagiert.

Dann erfolgt eine Methylierung mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat in Gegenwart von 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin ("Proton Sponge"<sup>TM</sup>, Protonenschwamm<sup>18</sup>) zu **21** mit nachfolgender Spaltung durch Lithiumborhydrid zum enantiomerenreinen (2*S*,3*S*)-3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanol **9**.

Durch Oxidation zum Aldehyd **7** und anschließende Wittigreaktion erhält man den Ester **12**, wobei ein *E/Z*-Gemisch von 82:18 entsteht. Anschließende Reduktion mit DIBAL-H führt zum Alkohol **5**, der wiederum in das Phosphoniumbromid **13** überführt wird.

**13** wird in das entsprechende Ylid überführt und mit dem geschützten Aldehyd **22** in einer weiteren Wittigreaktion gekoppelt.

Die so entstandenen vier Regioisomere (*4E,6E*; *4E,6Z*; *4Z,6E*; *4Z,6Z*) werden mittels präparativer Dünnschichtchromatographie getrennt und das gewünschte *4E,6E*-Isomer wird durch nachfolgende Behandlung mit Natronlauge und Trifluoressigsäure in ADDA-trifluoracetat **23** überführt. Die Overall-Ausbeute seiner ADDA-Synthese gibt Beatty mit 2.1% an.

## 2 Problemstellung

Gemeinsames Strukturelement der Microcystine und Nodularine ist die C<sub>20</sub>-Aminosäure ADDA, die gleichzeitig für deren biologische Aktivität verantwortlich zu sein scheint.<sup>8</sup> Daher nimmt die Synthese von ADDA bzw. nicht-natürlicher ADDA-Derivate eine Schlüsselstellung in der Wirkstoffsynthese bzw. der Analytik dieser Toxine ein.

Ein in der Arbeitsgruppe Frauenrath erarbeitetes Synthesekonzept von ADDA gliedert sich in zwei Teilbereiche: Die Darstellung von (8*S*,9*S*)-5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexenol **5** sowie der Mannich-Base **6**, die bereits Gegenstand laufender Untersuchungen ist.<sup>19</sup>

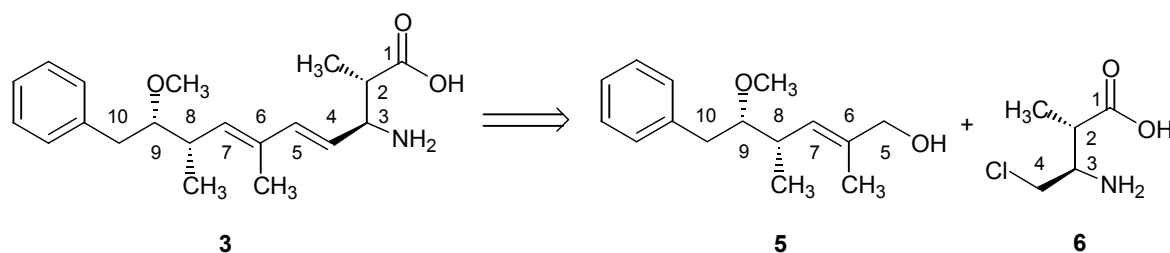


Abb. 11: C5-C10-Fragment **5** und C1-C4-Fragment **6** der Aminosäure ADDA

Ziel dieser Arbeit ist es daher, das C5-C10-Fragment **5** auf einfachem und hoch diastereoselektivem Wege darzustellen. Grundlage der geplanten Synthese sind die Untersuchungen von Frauenrath et al. zur Doppelbindungsisomerisierung und der anschließenden Lewisäure-katalysierten intramolekularen Umlagerung von acyclischen Allylacetallen.<sup>20</sup>

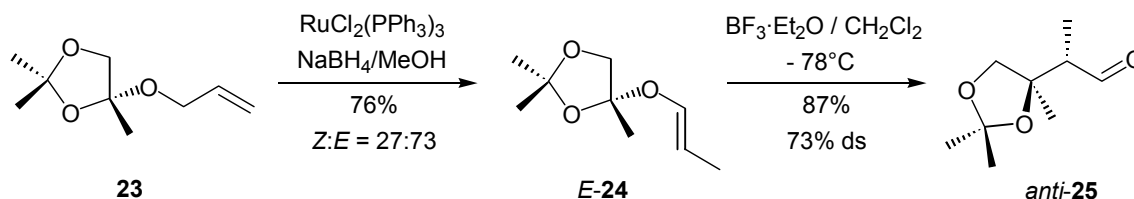


Abb. 12: Übergangsmetall-katalysierte Doppelbindungsisomerisierung und anschließende Lewisäure-katalysierte intramolekulare Umlagerung von **23**

Ein möglicher Synthesepfad zur Darstellung der Zielverbindung dieser Arbeit kann retrosynthetisch von dem Ester **12** abgeleitet werden, der via Wittig-Reaktion aus dem Aldehyd **7** und dem Ylid **26** zugänglich sein sollte.

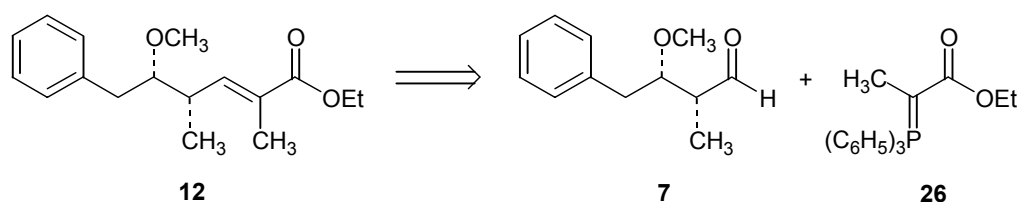


Abb. 13: Retrosynthese des Esters **12**

Aldehyd **7** sollte bei gegebener Übertragbarkeit der oben dargestellten Aldehyd-Synthese nach Frauenrath diastereoselektiv aus dem O-Alkyl-O-allylacetal **27** erhalten werden.

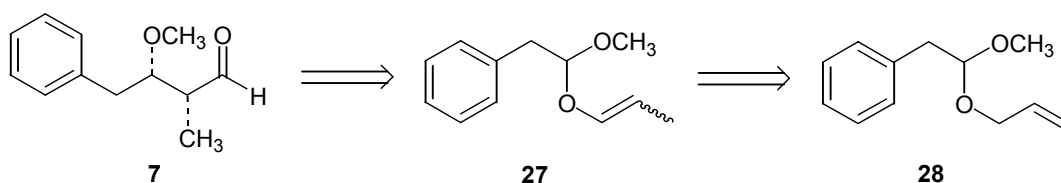


Abb. 14: Retrosynthese des Aldehyds **7**

Aufgrund der eingangs beschriebenen Struktur-Wirkungs-Korrelation der ADDA-Untereinheit in Microcystinen und Nodularinen besteht ein berechtigtes Interesse an der Kontrolle der Reste in den C7-, C8- und C9-Positionen sowie der Stereochemie des C5-C10-Fragments. Daher ist es ein weiteres Ziel dieser Arbeit, im Hinblick auf die Synthese nicht-natürlicher ADDA-Derivate Möglichkeiten zur Variation der Reste und zur Kontrolle der Stereochemie aufzuzeigen.

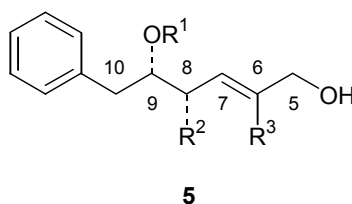


Abb. 15: Alkohol **5**

In diesem Zusammenhang ist der Einsatz von Ruthenium- und Nickel-Katalysatoren denkbar. Letztere haben in der Arbeitsgruppe um Frauenrath auf dem Gebiet der enantioselektiven Isomerisierung von cyclischen Allylacetalen zu sehr guten Ergebnissen geführt.<sup>21</sup> Dabei wurde u.a. NiCl<sub>2</sub>[(-)-DIOP]/LiBHET<sub>3</sub><sup>22</sup> als hoehenantioselektiver Katalysator in verschiedenen Lösungsmitteln bei unterschiedlichen Temperaturen eingesetzt.

Außerdem soll geklärt werden, ob die bei cyclischen Allylacetalen gefundene Selektivität bei der Vinylacetalumlagerung sich auf Verbindungen vom Typ **27** übertragen lässt. Dazu sollen die *Z*- bzw. *E*-Isomere von **27** möglichst selektiv hergestellt werden. Des Weiteren soll der Einfluss unterschiedlicher Lewisäuren auf die Produktbildung untersucht werden. Die Konformation der Aldehyde **7** soll ebenfalls geklärt werden.

### 3 Theoretischer Teil

#### 3.1 O,O-Acetale, Allgemeines

Die niederen O,O-Acetale sind farblose, niedrig viskose Flüssigkeiten, die bei Normaldruck unzerstört destillierbar sind. Sie besitzen einen deutlich höheren Siedepunkt als die ihnen zugrunde liegenden Carbonylverbindungen. Die Wasserlöslichkeit nimmt mit steigender Molmasse schnell ab, die Löslichkeit in organischen Solventien (Alkohole, Ether, niedere Carbonsäureester, Ketone, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Aromaten) ist dagegen sehr gut.

Viele O,O-Acetale haben einen angenehmen blumigen oder fruchtartigen Geruch und werden daher zur Herstellung von Duftstoffen verwendet.<sup>23</sup>

Zu den wichtigsten in der Natur auftretenden O,O-Acetalen zählen die Polysaccharide. Die glykosidischen Bindungen zwischen den einzelnen Bausteinen sind ihrem Wesen nach Acetalbindungen und daher unter alkalischen Bedingungen chemisch stabil, durch Säuren oder unter Einwirkung bestimmter Enzyme (z.B. Glykosidasen) jedoch leicht spaltbar. Acetale dienen deshalb auch als Schutzgruppen für Aldehyde und Ketone, mit Säuren erfolgt schnell Hydrolyse in Alkohol und Aldehyd.

#### 3.2 Darstellung von O,O-Acetalen aus Enolethern

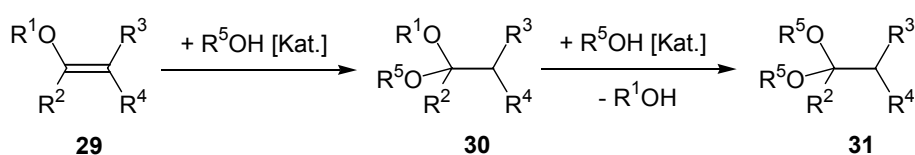


Abb. 16: Darstellung von O,O-Acetalen aus Enolethern

Eines der wichtigsten Verfahren zur Herstellung von O,O-Acetalen ist die sauer katalysierte Addition von Hydroxyverbindungen an Enolether, -ester bzw. O-Silyl-enole.<sup>24</sup> Für die gezielte Synthese von gemischten Acetalen geht man von einem Enolether **29** aus, dem man den Alkohol R<sup>5</sup>OH hinzufügt. Setzt man diese Verbindung im Überschuss ein, so erhält man das Acetal **31**.

Als Katalysatoren werden Brönsted-Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, aliphatische Carbonsäuren, p-Toluolsulfonsäure und Lewis-Säuren wie Bortrifluorid, Aluminium(III)chlorid, Kupfer(II)salze sowie Kobalt-, Palladium- und Quecksilberverbindungen eingesetzt.

Als Lösungsmittel werden unter den Reaktionsbedingungen inerte, aprotische Solventien eingesetzt, deren Siedepunkt meist unter dem des darzustellenden O,O-Acetals liegt, z.B. Cyclohexan, Diethylether, Hexan, THF oder Toluol.

Die kinetisch kontrollierte Addition von Hydroxyverbindungen an Enolether verläuft häufig sehr schnell und unter sehr milden Bedingungen (Raumtemperatur), so dass längere Reaktionszeiten und höhere Reaktionstemperaturen vermieden werden können.

Nach der im ersten Reaktionsschritt erfolgten Addition der Hydroxyverbindung an den Enolether kann es aber auch zu Folgereaktionen, wie z.B. der Transacetalisierung kommen.<sup>25</sup> So erhält man z.B. bei der sauer katalysierten Umsetzung von 2-Methoxypropen **32** mit Isopropanol neben dem gewünschten gemischten Acetal **35** noch die beiden symmetrischen Acetale **34** und **36**.

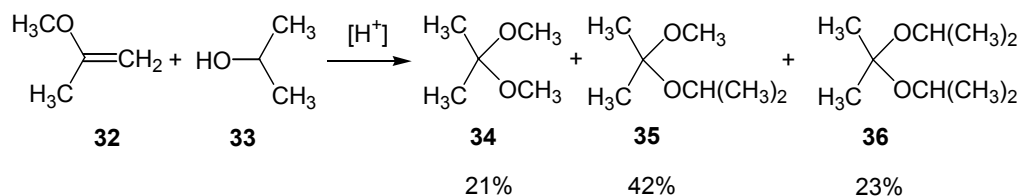


Abb. 17: Darstellung von O,O-Acetalen durch Transacetalisierung

Durch die Wahl der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Reaktionszeit, Verhältnis der Reagenzien zueinander, Lösungsmittel) lassen sich derartige Reaktionsabläufe in gewissen Grenzen steuern.

Es gibt noch weitere O,O-Transacetalisierungsmethoden zur Darstellung von O,O-Acetalen, die alle auf der Bildung von Gleichgewichten beruhen.

#### a) Alkohol-Austausch

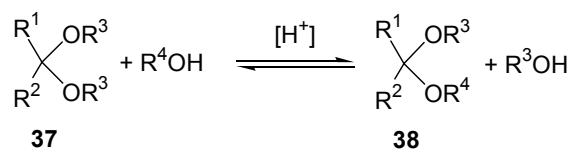


Abb. 18: Transacetalisierungsmethode a)

#### b) Carbonyl-Austausch

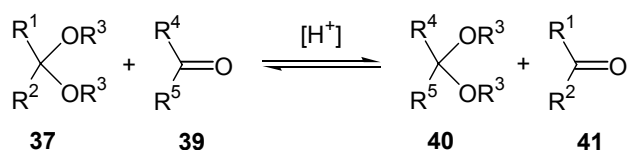


Abb. 19: Transacetalisierungsmethode b)

## c) Acetal-Austausch

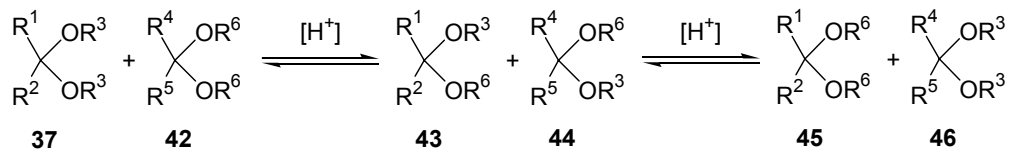


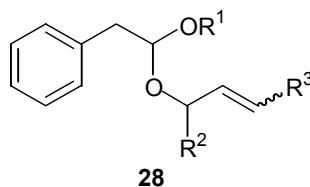
Abb. 20: Transacetalisierungsmethode c)

Um das chemische Gleichgewicht nun zu einer Seite hin verschieben zu können und die Ausbeute einer Synthese zu verbessern, sind außer einer thermodynamischen Stabilität der Produkte die Verwendung eines der Edukte im Überschuss oder die kontinuierliche Entfernung eines der Produkte z.B. durch Destillation notwendige Voraussetzungen.



### 3.3 Darstellung von O-Alkyl-O-allylacetalen

**Tab. 1:** Übersicht der dargestellten O-Alkyl-O-allylacetale **28a-f**



| <b>28</b>  | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | Ausbeute <sup>a</sup> |
|------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| <b>28a</b> | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | 82 %                  |
| <b>28b</b> | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | H               | 75 %                  |
| <b>28c</b> | CH <sub>3</sub>     | H               | CH <sub>3</sub> | 86 %                  |
| <b>28d</b> | <i>i</i> -Pr        | H               | H               | 22 %                  |
| <b>28e</b> | Bn                  | H               | H               | 45 %                  |
| <b>28f</b> | CH(Et) <sub>2</sub> | H               | H               | 15 %                  |

a: Jeweils nach vier Durchgängen, wobei die anfallenden Mengen an **47** und **28a** wieder verwendet wurden.

Alle verwendeten O-Alkyl-O-allylacetale **28a-f** wurden durch saure Transacetalisierung ausgehend von Phenylacetaldehyd-dimethylacetal **47** hergestellt. Dazu wurden im Fall der O-Allyl-O-methylacetale **28a-c** je 1:1-Gemische von **47** und dem entsprechenden Alkohol R<sup>1</sup>OH mit p-Toluolsulfonsäure 24 h lang auf 75°C erhitzt.

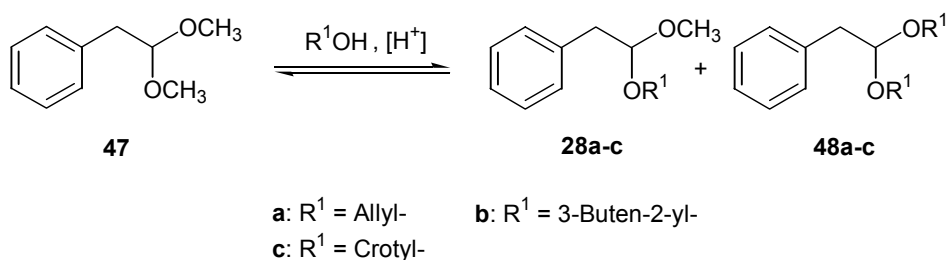


Abb. 21: Darstellung der O-Allyl-O-methylacetale **28a-c**

Dabei stellten sich jeweils Gleichgewichte zwischen **47**, **28a-c** und **48a-c** ein.

Zur Darstellung von **28d-f** wurden äquimolare Gemische von **47**, Allylalkohol und dem entsprechenden Alkohol  $R^2OH$  mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure 24 h lang auf 75°C erhitzt. Bei diesen Versuchen entstanden Gleichgewichte aus je sechs verschiedenen Acetalen:

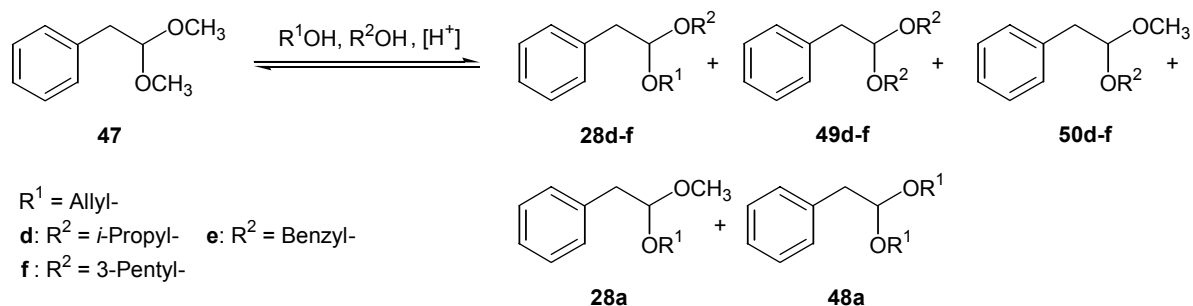


Abb. 22: Darstellung von **28d-f**

In den Tabellen 2 und 3 sind die per Gaschromatographie ermittelten Verhältnisse der entstandenen Acetale zueinander jeweils nach Einstellung des Gleichgewichts aufgeführt.

**Tab. 2:** Prozentuale Anteile der Acetale **28a-c**

|          | <b>28</b>    | <b>47</b> | <b>48</b> |
|----------|--------------|-----------|-----------|
| <b>a</b> | <b>43.5%</b> | 48.1%     | 8.4%      |
| <b>b</b> | <b>37.1%</b> | 59.5%     | 3.4%      |
| <b>c</b> | <b>48.3%</b> | 36.9%     | 14.8%     |

**Tab. 3:** Prozentuale Anteile der Acetale **28d-f**

|          | <b>28</b>   | <b>47</b> | <b>49</b> | <b>50</b>          | <b>48a</b> | <b>28a</b> |
|----------|-------------|-----------|-----------|--------------------|------------|------------|
| <b>d</b> | <b>8.1%</b> | 33.2%     | 1.5%      | 18.8%              | 6.6%       | 31.7%      |
| <b>e</b> | <b>18%</b>  | 14.3%     | 13.4%     | 28.6%              | 6.2%       | 19.5%      |
| <b>f</b> | <b>5%</b>   | 40%       | 0.5%      | 20.8% <sup>a</sup> |            | 33.7%      |

a: **48a** und **50f** waren per GC nicht zu trennen.

Der Anteil des gewünschten Acetals im Gleichgewicht nimmt mit zunehmender Größe des Alkoxy-Restes  $R^2$  ab, wie man in der Reihe 3-Pentoxy- > *i*-Propoxy- > Benzyl- sehen kann. In diesen Fällen mussten durch Destillation die niedrigsiedenden Acetale **47** und **28a** entfernt werden, sie wurden bei weiteren Umsetzungen erneut verwendet.

Die hochsiedenden Acetale **28e** und **28f** wurden im Hochvakuum mittels einer Fischer-Spaltrohrkolonne fraktioniert.

### 3.4 Darstellung von (2-Allyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol

Anhand der Darstellung von (2-Allyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol **28a** soll im Folgenden genauer auf die Reaktionsbedingungen eingegangen werden.

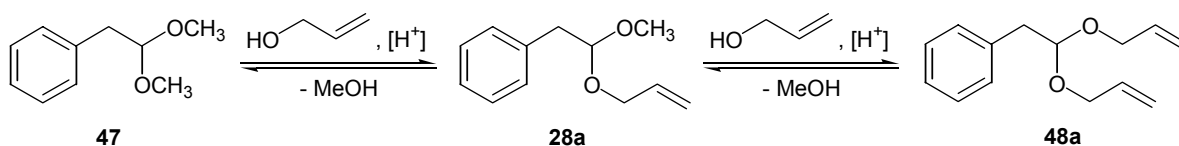


Abb. 23: Gleichgewicht bei der Darstellung von **28a**

Dabei stellte sich ein Gleichgewicht zwischen (2-Allyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol **28a**, Phenylacetaldehyd-dimethylacetal **47** und (2,2-Diallyloxy-ethyl)benzol **48a** ein.

**Tab. 4:** Darstellung von **28a**, Reaktionskontrolle (GC, Ausbeuten nicht isoliert)

| Reaktionszeit | Temp. | <b>28a</b> | <b>47</b> | <b>48a</b> |
|---------------|-------|------------|-----------|------------|
| 10 min        | 75°C  | 42.3 %     | 51.1 %    | 6.5 %      |
| 70 min        | 75°C  | 43.0 %     | 49.1 %    | 7.8 %      |
| 120 min       | 75°C  | 42.7 %     | 49.8 %    | 7.4 %      |
| 185 min       | 75°C  | 43.3 %     | 48.6 %    | 7.9 %      |
| 215 min       | 75°C  | 43.5 %     | 47.4 %    | 9.0 %      |
| 22 h          | 75°C  | 43.6 %     | 47.3 %    | 9.1 %      |

Das Verhältnis der drei Acetale zueinander wurde durch Gaschromatographie ermittelt, wobei leicht flüchtige Substanzen (Methanol, Allylalkohol) nicht integriert wurden.

Wie man aus der Tabelle entnehmen kann, erfolgt die annähernde Einstellung des Gleichgewichtes bei 75°C schon nach ca. 10 min.

Zum Vergleich wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt.

**Tab. 5:** Darstellung von **28a**, Reaktionskontrolle (GC, Ausbeuten nicht isoliert)

| Reaktionszeit | Temp. | <b>28a</b> | <b>47</b> | <b>48a</b> |
|---------------|-------|------------|-----------|------------|
| 24 h          | RT    | 42.7 %     | 50.7 %    | 6.5 %      |
| 72 h          | RT    | 43.5 %     | 48.1 %    | 8.4 %      |

Die Gleichgewichtslage wurde von der Temperatur nicht beeinflusst, lediglich die Reaktionsgeschwindigkeit wurde verlangsamt.

Die Trennung der Acetale **28a**, **47** und **48a** geschah durch Destillation mit einer Fischer-Spaltröhrenkolonne. Das abgetrennte Phenylacetaldehyd-dimethylacetal wurde bei weiteren Umsetzungen wieder eingesetzt.

Bei der Darstellung von (2-Crotyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol **28c** kam es zur Bildung eines Nebenproduktes, welches bis zu maximal 15% im Rohprodukt enthalten war.

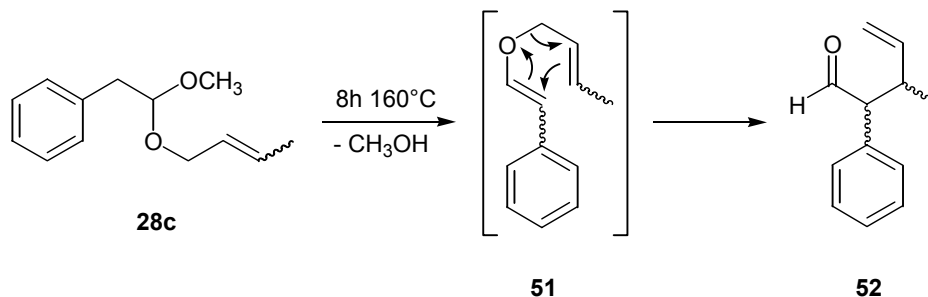


Abb. 24: Bildung des Nebenprodukts **52** durch Claisenumlagerung

Durch Erhitzen von **28c** auf 160°C konnte das Nebenprodukt rein in hoher Ausbeute isoliert werden. Es konnte als 3-Methyl-2-phenylpent-4-enal<sup>26</sup> **52** identifiziert werden. Zunächst wurde in einer thermisch induzierten Eliminationsreaktion Methanol entfernt, das intermediär entstehende Vinylallylacetat **51** reagierte in einer [3+3]-Claisenumlagerung<sup>27</sup> sofort weiter zu einem 1:1-Diastereomergemisch von 3-Methyl-2-phenylpent-4-enal **52**.

### 3.5 Darstellung von O-Alkyl-O-vinylacetalen durch Doppelbindungsisomerisierung

Grundlage für diese Arbeit sind die Untersuchungen von H. Frauenrath et al. zu Lewisäure-katalysierten intramolekularen Umlagerungen von acyclischen Vinylacetalen.<sup>20</sup>

Am Beispiel der stereoselektiven Darstellung von 2,3-Dimethyl-3,4-(isopropylidendioxy)butanal **55**, ausgehend von 2,2,4-Trimethyl-4(2-propenoxy)-1,3-dioxolan **53** soll im Folgenden der zugrunde liegende Synthesepfad erläutert werden.

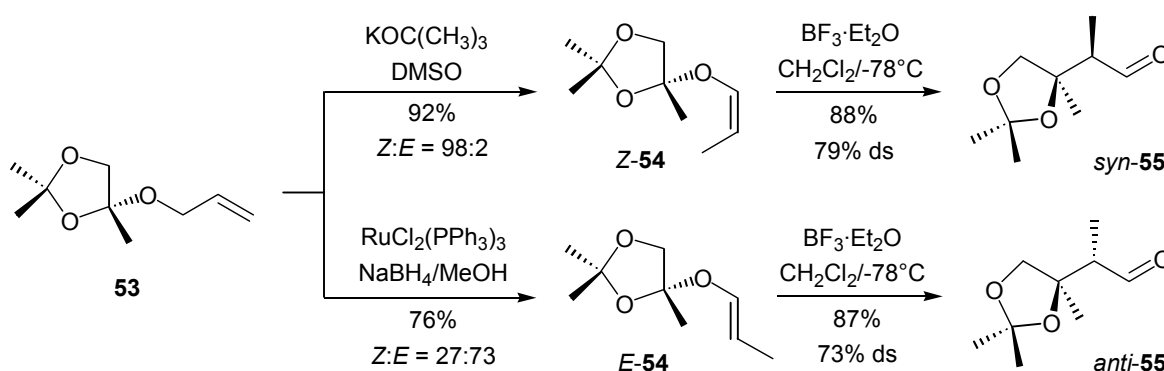


Abb. 25: Doppelbindungsisomerisierungen von **53**

Durch basenkatalysierte Isomerisierung mit Kalium-*t*-butylat in DMSO erhält man aus **13** in hoher Ausbeute *Z*-2,2,4-Trimethyl-4(1-propenoxy)-1,3-dioxolan **54**.

Verwendet man statt dessen einen Übergangsmetallkomplex, wie z.B. Dichlorotris(triphenylphosphan)-ruthenium-(II) als Katalysator, so erhält man in guter Ausbeute *E*-2,2,4-Trimethyl-4(1-propenoxy)-1,3-dioxolan **54**.

Der stereochemische Verlauf einer anschließenden Umlagerung der Acetale **54** hängt entscheidend von der Konfiguration der Doppelbindung ab.

### 3.5.1 Basenkatalysierte Doppelbindungsisomerisierung

Die basenkatalysierte Isomerisierung ist ein häufig angewendetes Verfahren zur Doppelbindungsisomerisierung von Olefinen.<sup>28</sup> In vielen Fällen wird dabei Kalium-*t*-butylat in Dimethylsulfoxid als Katalysator verwendet.<sup>29-31</sup>

Anhand der Abbildung des Übergangszustandes kann die hohe *Z*-Selektivität erläutert werden.

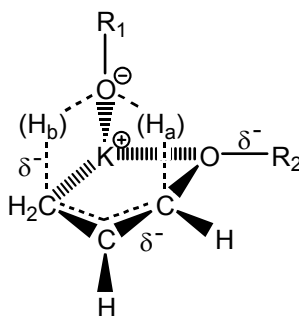


Abb. 26: Übergangszustand bei der basenkatalysierten Isomerisierung mit Kalium-*t*-butylat<sup>29</sup>

Im ersten Schritt wird dabei das  $\alpha$ -Wasserstoffatom  $H_a$  durch die Wechselwirkung mit dem Alkoxyd-Sauerstoff gelockert und es kommt zur Verschiebung des Wasserstoffatoms nach  $H_b$ . Die breitgestrichelten Linien stellen elektrostatische Wechselwirkungen dar und die gestrichelten partiell kovalente Bindungen. Die treibende Kraft bei der Isomerisierung der Allylverbindung zur Vinylverbindung ist die Bildung eines konjugierten Systems zwischen den freien Elektronenpaaren des Sauerstoffs und den  $\pi$ -Elektronen der Doppelbindung. Aus der Anordnung der Atome im Übergangszustand lässt sich die bevorzugte Bildung von *Z*-Vinylethern erklären.

Bei der Isomerisierung mit Kalium-*t*-butylat in Dimethylsulfoxid wird das Methylsulfinylmethid-carbanion **56**<sup>32</sup> gebildet, welches dann als Base fungiert.

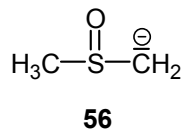


Abb. 27: Methylsulfinylmethid-carbanion

Nachteile dieser Reaktion sind die notwendige hohe Reaktionstemperatur und der Einsatz äquimolarer Menge der verwendeten Base, die eine Isolierung thermisch bzw. basisch labiler Produkte erschweren und für niedrige Ausbeuten sorgen.<sup>33-35</sup>

Bei Versuchen mit **28a** fand unter den gewählten Reaktionsbedingungen (äquimolares Verhältnis von **28a** und Kalium-*t*-butylat in DMSO, Temperaturbereich 0-75°C) keine Isomerisierung statt, erwartungsgemäß war nur das Eliminierungsprodukt  $\beta$ -Methoxystyrol **57** zu finden.

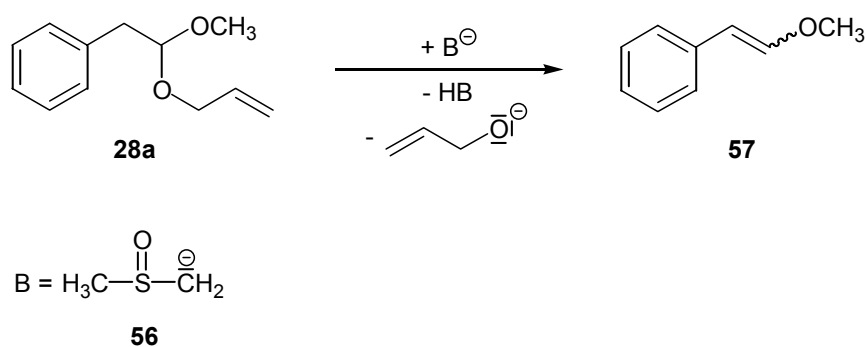


Abb. 28: Basenkatalysierte Eliminierung von Allylalkoholat

Dies lässt sich durch eine basenkatalysierte Eliminierung von Allylalkohol aus dem eingesetzten Acetal erklären. Auch eine Änderung des Verhältnisses Acetal zu Kalium-*t*-butylat brachte keine Veränderung, stets entstand als Hauptprodukt  $\beta$ -Methoxystyrol **57**.

Daher wurden Versuche zur Darstellung der *Z*-konfigurierten Vinylacetale **27a-f** durch basenkatalysierte Isomerisierung im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.

### 3.6 Übergangsmetall-katalysierte Doppelbindungsisomerisierung

Zahlreiche Übergangsmetallverbindungen können Doppelbindungsisomerisierungen in olefinischen Systemen katalysieren. Dabei wurden Pd(II)<sup>36</sup>-, Rh(I)<sup>37,38</sup>- und Ru(II)<sup>28,38-40</sup>-Komplexe bislang erfolgreich eingesetzt.

Es gibt zwei grundlegende Mechanismen für die Doppelbindungsisomerisierung.

#### 1. Mechanismus:

Wenn der Katalysator in der Hydridform, z.B. RuHCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, vorliegt, ist die Bildung eines  $\pi$ -Komplexes des Olefins mit dem Katalysator der die Reaktion einleitende Schritt. Nach einer  $\beta$ -Wasserstoffelimination wird dann entweder das Edukt zurückgebildet, oder es entsteht das isomerisierte Produkt. Dieser sogenannte *Metallhydrid-Additions-Eliminations-Mechanismus* konnte von D. Bingham et al. am Beispiel der Isomerisierung von 1-Penten zu *Z*- und *E*-2-Penten bewiesen werden.<sup>41</sup>

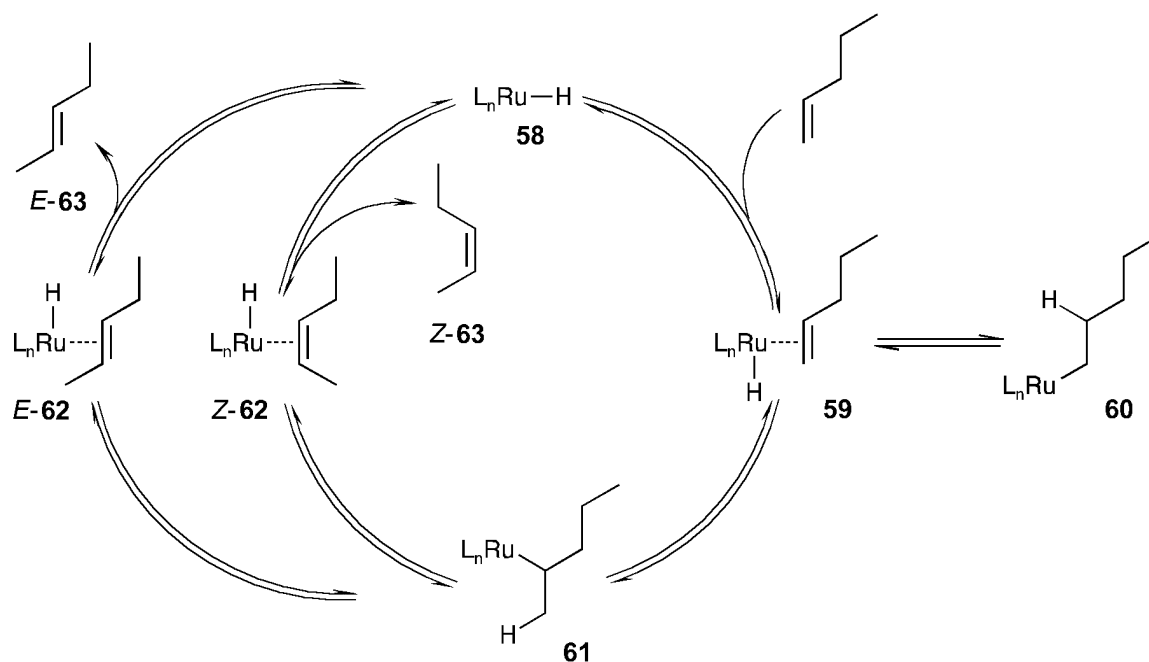


Abb. 29: Isomerisierungsmechanismus I

Dabei addiert sich ein koordinativ ungesättigter Rutheniumkomplex **58** an 1-Penten unter Bildung eines Olefinkomplexes **59**, und es kommt zur Insertion des Olefins in die Ruthenium-Wasserstoff-Bindung. Danach entsteht entweder das 1-Pentyl-Derivat **60**, was wieder zum Edukt zurückreagiert, oder das 2-Pentyl-Derivat **61**, welches die Isomerisierung ermöglicht.

Die folgende  $\beta$ -Wasserstoffeliminierung liefert die *Z*- oder *E*-Penten-Olefinkomplexe **62**, die nach Abspaltung des Katalysators schließlich *Z*- oder *E*-Penten **63** ergeben.



## 2. Mechanismus:

Der zweite Mechanismus beschreibt den Reaktionsweg für nichthydridische Metallkomplexe. Auch dabei wird im ersten Schritt ein  $\pi$ -Komplex **64** mit dem Olefin gebildet. Dann erfolgt eine Wasserstoffabstraktion vom C3-Atom, die zum  $\pi$ -Allyl-Metall-Komplex **66** führt. Ein weiterer Transfer dieses Wasserstoffatoms auf das C1-Atom ergibt danach die *Z*- oder *E*-Penten-**67** Olefinkomplexe, die nach Abspaltung des Katalysators schließlich *Z*- oder *E*-Penten **63** ergeben.

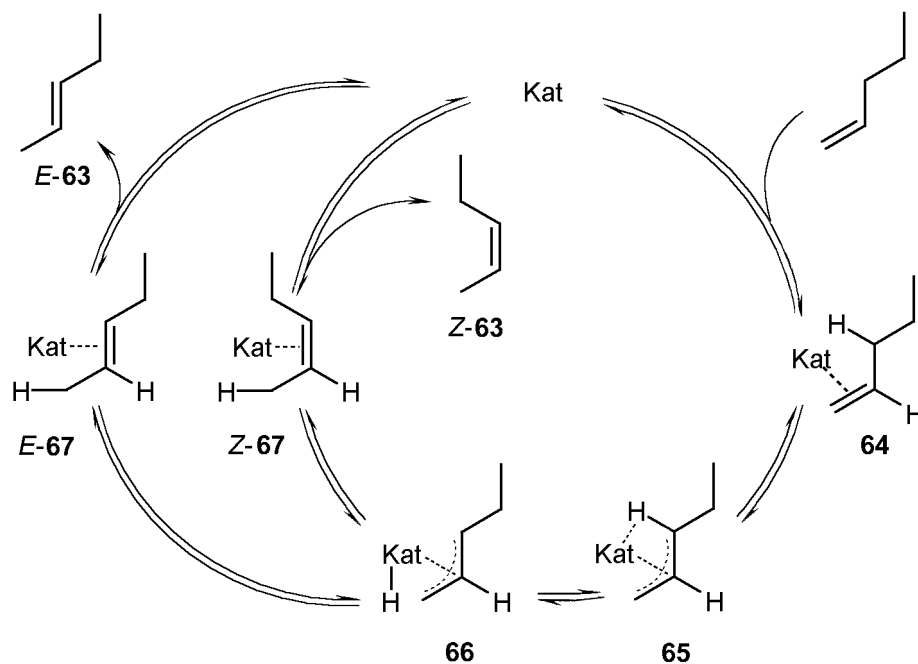


Abb. 30: Isomerisierungsmechanismus II

Beim ersten Mechanismus handelt es sich um eine intermolekulare, beim zweiten Mechanismus um eine intramolekulare Hydridverschiebung.

Eine Unterscheidung, nach welchem der beiden Mechanismen nun eine Doppelbindungsisomerisierung erfolgt ist, kann mit Hilfe von radioaktiv markierten Olefinen getroffen werden. Dabei verwendet man ein Gemisch aus einem tritiummarkierten Olefin und einem durch Destillation leicht abzutrennenden Olefin mit anderer Kettenlänge.

Wenn nun bei der Isomerisierung keine Übertragung des Tritiums auf das radioinaktive Olefin erfolgt, kann die Reaktion nur nach dem intramolekularen  $\pi$ -Allylmechanismus verlaufen sein.

Bei der intermolekularen Hydridverschiebung findet dagegen ein Isotopenaustausch zwischen den Olefinen über den Katalysator statt.

Neben der Isomerisierung kann es auch zur Hydrierung der Doppelbindung kommen. Dabei erfolgt statt der  $\beta$ -Elimination eine Übertragung des am Metall gebundenen Wasserstoffs auf den Alkylrest.

Für die Doppelbindungsisomerisierung von O,O-Allylacetalen zu Vinylacetalen wurden im Lauf dieser Arbeit hydridische Ruthenium- und Nickel-Katalysatoren eingesetzt.

### 3.6.1 Doppelbindungsisomerisierung mit $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$

Zur Isomerisierung der O-Alkyl-O-allylacetale **28a-f** wurde zunächst  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  eingesetzt, das *in situ* mit  $\text{NaBH}_4$  in absolutem Methanol zur hydridischen, katalytisch aktiven Spezies reduziert wurde. Dabei handelt es sich je nach eingesetzter  $\text{NaBH}_4$ -Menge um  $\text{RuHCl}(\text{PPh}_3)_3$  oder  $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_3$ , die beide isomerisierungsaktiv sind und sich in ihrer Reaktivität nicht unterscheiden.<sup>42</sup>

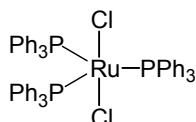


Abb. 31:  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$

Der  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ -Komplex ist nur scheinbar fünffach koordiniert, die Koordinationslücke wird durch ein  $\alpha$ -Wasserstoffatom eines der Triphenylphosphanliganden besetzt.

Am Beispiel (2-Allyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol **28a** wird zunächst die Isomerisierung näher beschrieben.

Bei der Isomerisierung mit  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  entstehen *Z*-[2-Methoxy-2-(prop-1-enoxy)-ethyl]benzol **Z-27a**, *E*-[2-Methoxy-2-(prop-1-enoxy)-ethyl]benzol **E-27a** und geringe Mengen der hydrierten Verbindung (2-Methoxy-2-propoxy-ethyl)benzol **68**.

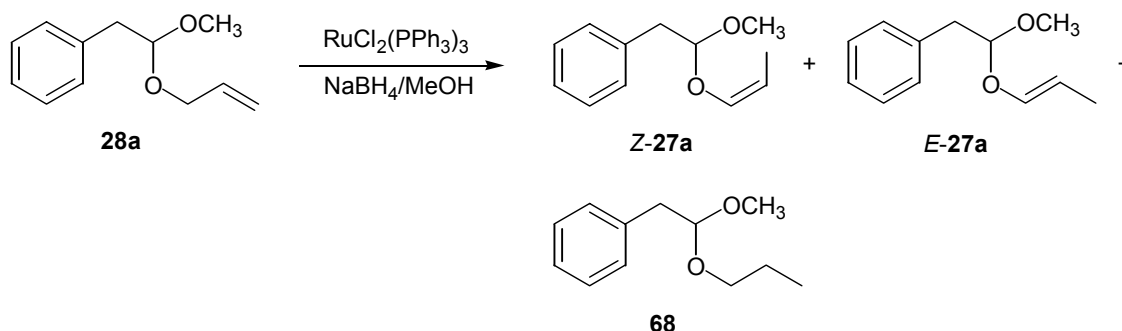


Abb. 32: Isomerisierung von (2-Allyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol **28a**

Durch die Wahl der Versuchsbedingungen sollte Einfluss auf die Bildung der gewünschten Produkte genommen werden.

Zunächst wurde das Verhältnis zwischen  $\text{NaBH}_4$  und  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  variiert, um die Bildung von (2-Methoxy-2-propoxy-ethyl)benzol **68** möglichst zu minimieren.

**Tab. 6:** Veränderung des Verhältnisses RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> / NaBH<sub>4</sub>

| Nr. | NaBH <sub>4</sub> :<br>RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | <i>Z-27a</i> | <i>E-27a</i> | <b>68</b> | <i>Z : E</i> |
|-----|---|--------------|--------------|-----------|--------------|
| 1   | 3.7   | 67.1 %       | 23.3 %       | 8.8 %     | 74:26        |
| 2   | 3.3   | 67.7 %       | 26.1 %       | 6.1 %     | 72:28        |
| 3   | 2.9   | 69.0 %       | 26.4 %       | 3.5 %     | 72:28        |
| 4   | 2.5   | 69.4 %       | 26.5 %       | 3.9 %     | 72:28        |
| 5   | 2   | 66.7 %       | 26.4 %       | 2.6 %     | 72:28        |
| 6   | 1.85  | 68.2 %       | 25.8 %       | 2.5 %     | 73:27        |
| 7   | 1.75  | 66.5 %       | 28.7 %       | 2.7 %     | 70:30        |
| 8   | 1.55  | 68.7 %       | 26.3 %       | 2.6 %     | 72:28        |
| 9   | 1.45  | 67.8 %       | 27.3 %       | 1.9 %     | 71:29        |

Alle Reaktionen wurden mit 1 mol% Katalysator bei 65-70°C in Methanol unter Rückfluss und Stickstoffatmosphäre durchgeführt, die Reaktionsdauer betrug jeweils 3 Stunden.

Wie man aus Tabelle 6 ersehen kann, ließ sich die Menge an **68** gut auf ein Mindestmaß reduzieren. Das *Z:E*-Verhältnis von [2-Methoxy-2-(prop-1-enoxy)-ethyl]benzol **27a** wurde davon nicht wesentlich beeinflusst.

Das Verhältnis der drei Verbindungen wurde durch Gaschromatographie ermittelt. Eine Zuordnung der Retentionszeiten zu den einzelnen Verbindungen erfolgte durch <sup>1</sup>H-NMR sowie durch Vergleich mit separat hergestelltem Hydrierungsprodukt **68** und der Ausgangssubstanz **28a**.

**Tab. 7:** Darstellung von **27a** durch Doppelbindungsisomerisierung mit RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Reaktionskontrolle (GC, Ausbeuten nicht isoliert)

| Reaktionszeit | Temp. | Umsatz | <i>Z-27a</i> | <i>E-27a</i> | <b>68</b> | <i>Z : E</i> |
|---------------|-------|--------|--------------|--------------|-----------|--------------|
| 10 min        | 65°C  | 62%    | 40.6 %       | 20.5 %       | 1.1 %     | 66:33        |
| 30 min        | 65°C  | 100%   | 62.7 %       | 32.7 %       | 1.7 %     | 66:33        |
| 1 h           | 65°C  | 100%   | 64.4 %       | 30.5 %       | 2.1 %     | 68:32        |
| 2 h           | 65°C  | 100%   | 66.3 %       | 28.3 %       | 2.3 %     | 70:30        |
| 20 h          | 65°C  | 100%   | 67.8 %       | 27.3 %       | 2.3 %     | 71:29        |

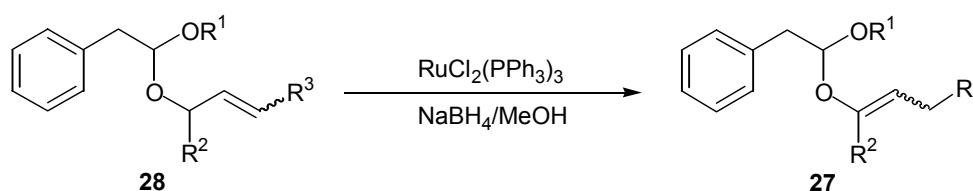
Wie man in Tabelle 7 sieht, ist die Ausgangssubstanz **28a** bereits 30 min nach Beginn der Reaktion vollständig umgesetzt worden.

In Tabelle 8 sind Versuche zum Einfluss der Reaktionstemperatur aufgeführt; sie zeigten, dass der verwendete Rutheniumkatalysator erst bei höheren Temperaturen einsetzbar ist. Das *Z/E*-Verhältnis blieb dabei unverändert.

**Tab. 8:** Einfluss der Reaktionstemperatur auf das *Z/E*-Verhältnis von **27a**

| Temp. | LM       | Reaktionszeit | Umsatz | <i>Z-27a</i> | <i>E-27a</i> | <i>Z : E</i> |
|-------|----------|---------------|--------|--------------|--------------|--------------|
| 0°C   | Methanol | 24 h          | -      | -            | -            |              |
| RT    | Methanol | 3 h           | -      | -            | -            |              |
| 65°C  | Methanol | 3 h           | 100%   | 66.3 %       | 32.7 %       | 67:33        |
| 100°C | Dioxan   | 6 h           | 100%   | 64.7 %       | 35.3 %       | 65:35        |

**Tab. 9:** Darstellung der Vinylacetale **27a-f** durch Doppelbindungsisomerisierung mit  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$



| <b>27</b>  | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | Ausbeute          | Rkts.-Temp. | Rkts.-Zeit | <i>Z : E</i> |
|------------|---------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------|------------|--------------|
| <b>27a</b> | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | 95 %              | Rückfl.     | 3 h        | 66:33        |
| <b>27b</b> | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | H               | 30 % <sup>a</sup> | Rückfl.     | 7 d        | 70:30        |
| <b>27c</b> | CH <sub>3</sub>     | H               | CH <sub>3</sub> | 80 % <sup>b</sup> | Rückfl.     | 7 d        | 76:24        |
| <b>27d</b> | <i>i</i> -Pr        | H               | H               | 90 %              | Rückfl.     | 3 h        | 64:36        |
| <b>27e</b> | Bn                  | H               | H               | 85 %              | Rückfl.     | 4 h        | 60:40        |
| <b>27f</b> | CH(Et) <sub>2</sub> | H               | H               | 73 %              | Rückfl.     | 24 h       | 57:43        |

a: Kein vollständiger Umsatz, max. 32%, 2.5% hydr., 20 mol% Katalysator

b: Kein vollständiger Umsatz, max. 91%, 2.3% hydr., 20 mol% Katalysator

[2-(But-3-enyl-2-oxy)-2-methoxy-ethyl]benzol **28b** und (2-Crotyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol **28c** ließen sich mit dem verwendeten Rutheniumkatalysator nicht vollständig umsetzen, selbst Versuche mit nachträglich zusätzlich aktiviertem Katalysator, höheren Katalysatormengen und Reaktionszeiten von mehr als 14 Tagen erbrachten keine Verbesserung.

### 3.6.2 Trennung der Isomere von [2-Methoxy-2-(prop-1-enoxy)-ethyl]benzol

Da im weiteren Verlauf der Arbeit Aussagen über die Stereoselektivität der einzelnen Isomere gemacht werden sollten, wurden die Isomere von **27a** destillativ getrennt.

Dazu wurde ein Ansatz mit 54.51 g (0.283 mol) (2-Allyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol **28a** mit 2.71 g (2.8 mmol)  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  und 0.16 g (4.3 mmol)  $\text{NaBH}_4$  isomerisiert und anschließend im Wasserstrahlvakuum mit einer Fischer-Spaltrohrkolonne fraktioniert.

**Tab. 10:** Trennung der Isomere von [2-Methoxy-2-(prop-1-enoxy)-ethyl]benzol **27a**

| Fraktion | Temperatur /<br>15 Torr | Menge  | <i>Z</i> - <b>27a</b> | <i>E</i> - <b>27a</b> | <b>68</b> | <i>Z</i> : <i>E</i> |
|----------|-------------------------|--------|-----------------------|-----------------------|-----------|---------------------|
| 1        | 113°C                   | 3.17 g | 30.4 %                | 1.8 %                 | 1.3 %     | 94:6                |
| 2        | 115°C                   | 2.53 g | 64.9 %                | 2.3 %                 | 3.0 %     | <b>97:3</b>         |
| 3        | 116°C                   | 9.09 g | 92.0 %                | 3.2 %                 | 3.9 %     | <b>97:3</b>         |
| 4        | 116°C                   | 8.49 g | 91.5 %                | 5.6 %                 | 2.9 %     | 94:6                |
| 5        | 116°C                   | 5.34 g | 89.8 %                | 7.4 %                 | 2.7 %     | 92:8                |
| 6        | 116°C                   | 4.42 g | 83.7 %                | 13.3 %                | 2.1 %     | 86:14               |
| 7        | 117°C                   | 4.61 g | 78.3 %                | 20.1 %                | 1.6 %     | 80:20               |
| 8        | 118°C                   | 2.37 g | 47.7 %                | 51.1 %                | 0.6 %     | 48:52               |
| 9        | 119°C                   | 1.22 g | 13.0 %                | 85.8 %                | -         | 13:87               |
| 10       | 119°C                   | 4.27 g | 0.7 %                 | 97.2 %                | -         | <b>1:99</b>         |

### 3.6.3 Doppelbindungsisomerisierung mit $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{DIOP})_3$

In dem binuklearen Ruthenium-Komplex  $\mu$ -(DIOP)-bis-[dichloromono(DIOP)-ruthenium-(II)] ist das Metall nur fünffach koordiniert.<sup>43</sup> Die unvollständige Koordination ist auf den hohen Raumanspruch der DIOP-Liganden zurückzuführen, die eine weitere Anlagerung großer Liganden verhindern.

$\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{DIOP})_3$  ist katalytisch inaktiv und wird erst nach Spaltung des Zweikernkomplexes durch Wasserstoff zum hydridischen Komplex  $\text{HRuCl}(\text{DIOP})_2$ , der wiederum als Isomerisierungskatalysator fungiert. Diese Hydrogenolyse konnte von M. Kaulard in seiner Dissertation bewiesen werden.<sup>35</sup>

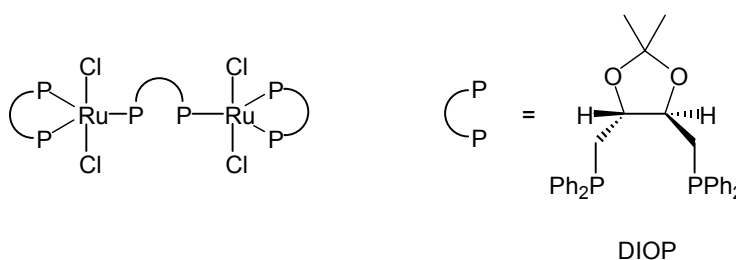


Abb. 33:  $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{DIOP})_3$

Das eingesetzte  $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{DIOP})_3$  wurde *in situ* mit  $\text{NaBH}_4$  in absolutem Ethanol zur hydridischen Spezies reduziert.

**Tab. 11:** Darstellung von **27a** durch Doppelbindungsisomerisierung mit  $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{DIOP})_3$ , Reaktionskontrolle (GC, Ausbeuten nicht isoliert)

| Reaktionszeit | Temp. | Umsatz | Z- <b>27a</b> | E- <b>27a</b> | <b>68</b> | Z : E |
|---------------|-------|--------|---------------|---------------|-----------|-------|
| 30 min        | 80°C  | 95%    | 56.7 %        | 41.2 %        | 1.3 %     | 58:42 |
| 60 min        | 80°C  | 100%   | 61.3 %        | 37.9 %        | -         | 62:38 |
| 90 min        | 80°C  | 100%   | 65.1 %        | 34.9 %        | -         | 65:35 |
| 18 h          | 80°C  | 100%   | 71.9 %        | 27.5 %        | 0.6 %     | 72:38 |

Die Reaktion wurde bei 80°C in absolutem Ethanol unter Rückfluss und Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Im Vergleich zum Ruthenium-Komplex  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  verschiebt sich das Verhältnis zwischen den Isomeren mit  $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{DIOP})_3$  langsamer zu dem Z-Isomeren. Durch die Wahl einer kürzeren Reaktionszeit lässt sich so ein nahezu 1:1 Gemisch der Isomeren darstellen.

### 3.6.4 Doppelbindungsisomerisierung mit NiCl<sub>2</sub>[(-)-DIOP]

Neben anderen Übergangsmetallen bildet auch Nickel Komplexe mit Bisphosphinliganden, die isomerisierungsaktiv sind. In diesem Zusammenhang konnten in der Arbeitsgruppe um Frauenrath auf dem Gebiet der enantioselektiven Isomerisierung von cyclischen Allylacetalen in letzter Zeit sehr gute Ergebnisse erzielt werden.<sup>21</sup> Dabei wurde u.a. NiCl<sub>2</sub>[(-)-DIOP]<sup>22</sup> **69** in verschiedenen Lösungsmitteln bei unterschiedlichen Temperaturen eingesetzt.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, das NiCl<sub>2</sub>[(-)-DIOP] ein effektiver Katalysator zur Z-selektiven Isomerisierung von offenkettigen Allylacetalen des Typs **28** ist.

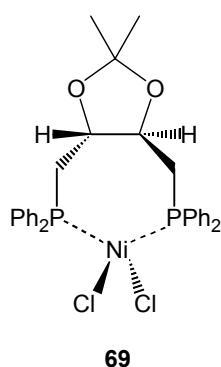


Abb. 34: NiCl<sub>2</sub>[(-)-DIOP]

NiCl<sub>2</sub>[(-)-DIOP] wurde dabei nach den literaturbekannten Methoden<sup>22</sup> hergestellt, *in situ* mit LiBHET<sub>3</sub> aktiviert und in die entsprechende Hydrido-Nickel-Spezies überführt. Die zur Isomerisierung durchgeführten Reaktionen werden am Beispiel des Allylacetals **28a** erklärt.

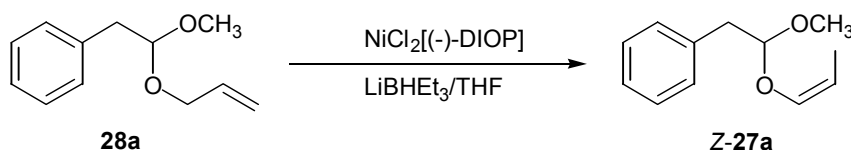


Abb. 35: Isomerisierung von (2-Allyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol **28a**

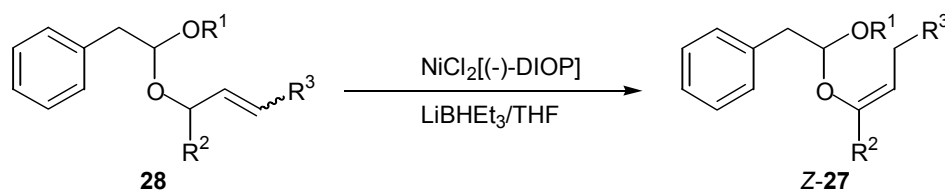
**Tab. 12:** Darstellung von **27a** durch Doppelbindungsisomerisierung mit NiCl<sub>2</sub>[(-)-DIOP], Reaktionskontrolle (GC, Ausbeuten nicht isoliert)

| Reaktionszeit | Temp.   | Umsatz | Z- <b>27a</b> | E- <b>27a</b> | Z : E  | <b>68</b> |
|---------------|---------|--------|---------------|---------------|--------|-----------|
| 1 h           | 0°C     | 37%    | 37 %          | -             | -      | -         |
| 3 h           | 0°C     | 100%   | 98 %          | 2 %           | 98 : 2 | -         |
| 1 h           | R.fluss | 100%   | 98 %          | 2 %           | 98 : 2 | -         |



Wie man in Tabelle 12 sehen kann, verläuft die Reaktion sowohl bei 0°C als auch unter Rückfluss in THF hoch *Z*-selektiv und vollständig ab. Außerdem kommt es nicht zur Bildung des hydrierten Nebenprodukts **68**, was einen weiteren Vorteil im Vergleich zu den Ruthenium-Katalysatoren darstellt.

**Tab. 13:** Darstellung der Vinylacetale **27a-f** durch Doppelbindungsisomerisierung mit NiCl<sub>2</sub>[(-)-DIOP]



| <b>27</b>  | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | Aus-<br>beute | Rkts.-<br>Temp. | Rkts.-<br>Zeit | <i>Z</i> : <i>E</i> |
|------------|---------------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|---------------------|
| <b>27a</b> | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | 95 %          | 0°C             | 3 h            | 98:2                |
| <b>27b</b> | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | H               | 80 %          | 0°C,<br>RT      | 3 h,<br>18 h   | 97:3                |
| <b>27c</b> | CH <sub>3</sub>     | H               | CH <sub>3</sub> | 86 %          | 0°C,<br>RT      | 3 h,<br>12 h   | 95:5                |
| <b>27d</b> | <i>i</i> -Pr        | H               | H               | 95 %          | 0°C             | 3 h            | 98:2                |
| <b>27e</b> | Bn                  | H               | H               | 78 %          | 0°C             | 3 h            | 95:5                |
| <b>27f</b> | CH(Et) <sub>2</sub> | H               | H               | 75 %          | 0°C             | 3 h            | 94:6                |

Alle Reaktionen wurden mit 2 mol% Katalysator bei 0°C bzw. RT in THF unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt, die Reaktionsdauer betrug jeweils 3 bzw. 12 Stunden.

Erstmals ließen sich [2-(But-3-enyl-2-oxy)-2-methoxy-ethyl]benzol **28b** und (2-Crotyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol **28c** mit dem eingesetzten Nickelkatalysator vollständig isomerisieren, im Gegensatz zu dem bisher verwendeten Rutheniumkatalysator.

Die Doppelbindungsisomerisierung endständig substituierter Allylacetale (in diesem Fall **28c**) wurde bereits in der Literatur<sup>44,45</sup> als schwierig beschrieben, da sich ein Gleichgewicht zwischen Edukt und Produkt einstellt.

Neben den beschriebenen Ruthenium- und Nickel-Katalysatoren wurde auch Iridium in Form von  $[\text{Ir}(\text{PPh}_2\text{Me})_2(\text{COD})]\text{PF}_6$  eingesetzt.

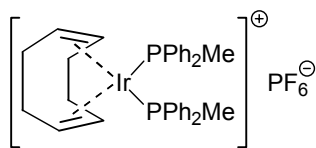


Abb. 36:  $[\text{Ir}(\text{PPh}_2\text{Me})_2(\text{COD})]\text{PF}_6$

Laut Literatur<sup>46,47</sup> sollte dieser Katalysator hoch *E*-selektiv sein, bei den eingesetzten Verbindungen **28a-f** konnte kein vollständiger Umsatz erzielt und auch keine *E*-Selektivität beobachtet werden.

### 3.7 Vinylacetalumlagerung von O,O-Acetalen

Neben anderen Verfahren zur Darstellung von Aldehyden und Ketonen unter C,C-Bindungsspaltung ist die Vinylacetalumlagerung eine verbreitete Methode. Ausgangsverbindungen für Vinylacetale sind dabei meistens Allylacetale, die durch Acetalisierung bzw. Transacetalisierung hergestellt werden (s. Kap. 3.2 bis 3.4). Nach einer anschließenden Doppelbindungsisomerisierung erhält man daraus die Vinylacetale (s. Kap. 3.6), die nun durch eine Lewis-Säure-Katalyse in die entsprechenden Aldehyde bzw. Ketone umgelagert werden können.

Die Vinylacetale kann man dabei in fünf Gruppen einteilen<sup>20</sup>:

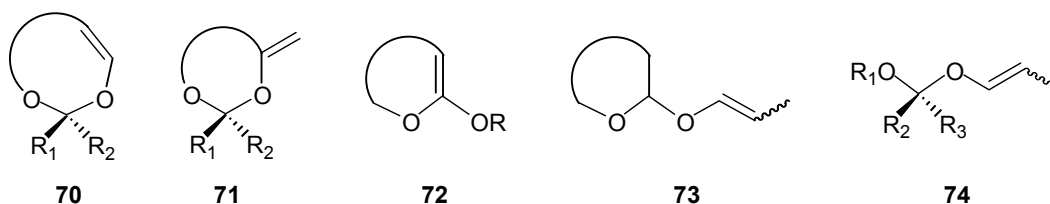


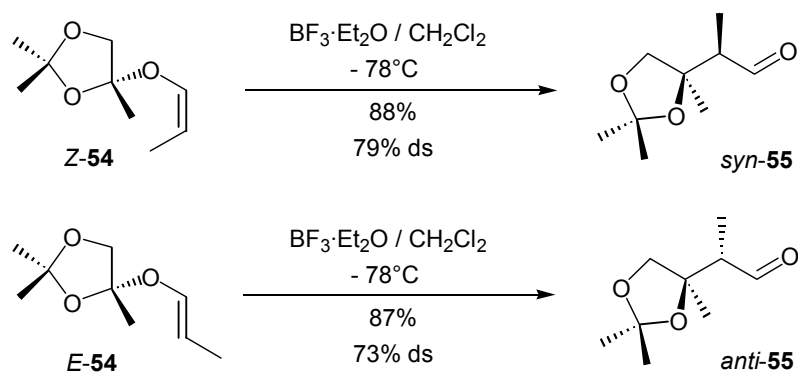
Abb. 37: Vinylacetale

Die Acetale **70** und **71**, bei denen sich die Vinylacetalgruppe komplett in einem Ringsystem befindet, unterscheiden sich in ihrem chemischen Verhalten von **72-74** und werden daher als cyclische Vinylacetale bezeichnet. Alle anderen werden als acyclische Vinylacetale klassifiziert. Im Folgenden wird nur noch auf acyclische Acetale eingegangen, Reaktionen von **70** bzw. **71** sind in der Literatur bekannt.<sup>20,38,48-52</sup>

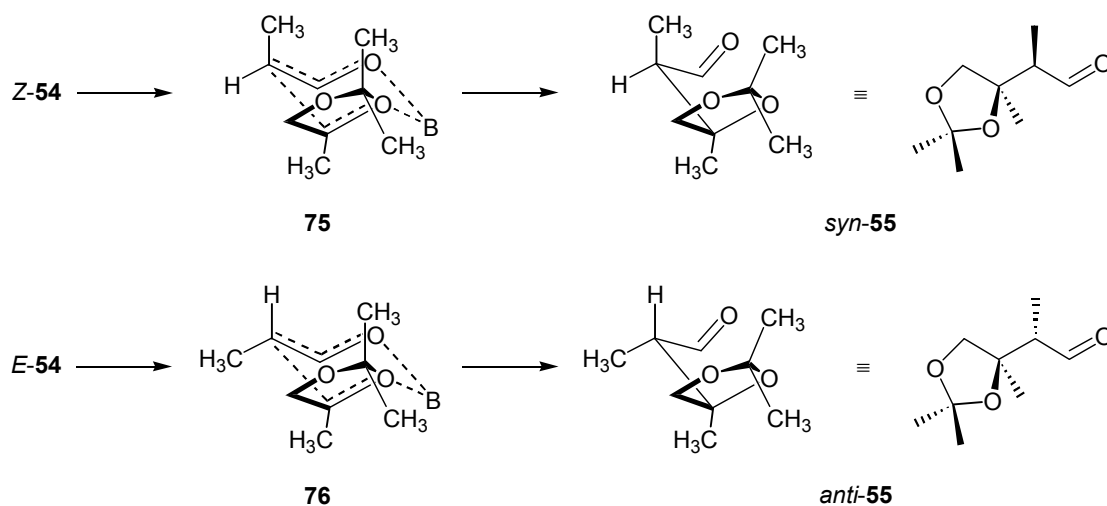
Bei der Vinylacetalumlagerung von acyclischen Acetalen des Typs **73** und **74** hängt die Stereochemie der Produkte von der Konfiguration der Doppelbindung der Edukte ab.

Für acyclische Vinylacetale vom Typ **73** wurden von Frauenrath et al. hohe Diastereoselektivitäten bei der Umlagerung der *Z*- bzw. *E*-Isomeren von 2,2,4-Trimethyl-4(1-propenoxy)-1,3-dioxolan **54** gefunden<sup>53</sup> (siehe Abb. 25).

Die Lewissäure-katalysierte Umlagerung von *Z*-**54** lieferte mit hoher Diastereoselektivität die *syn*-Form des 2,3-Dimethyl-3,4-(isopropylidendioxy)-butanals (*syn*-**55**), während *E*-**54** ebenfalls mit hoher Diastereoselektivität bevorzugt *anti*-**55** ergab.

Abb. 38: Vinylacetalumlagerung von **54**

Der stereochemische Verlauf der Umlagerung acyclischer O,O-Acetale vom Typ **73** kann durch einen sechsgliedrigen Übergangszustand erklärt werden, wie man in folgendem Zimmermann-Traxler Modell<sup>54</sup> am Beispiel der Verbindung **54** sehen kann.

Abb. 39: Übergangszustand der Vinylacetalumlagerung von **54**

Ausgehend vom *Z*-Isomer **54** bildet sich nach dem Angriff der Lewis-Säure der sesselförmige Übergangszustand **75**. Nach einer *ul*-Addition<sup>55</sup> entsteht daraus der *syn*-Aldehyd (*syn-55*), entsprechend wird aus *E-54* via Übergangszustand **76** durch *lk*-Addition der *anti*-Aldehyd (*anti-55*) gebildet.

Für acyclische Vinylacetale vom Typ **74** wurde von Suzuki et al.<sup>56</sup> der in Abbildung 40 gezeigte Mechanismus postuliert, bei dem zunächst eine Spaltung des Vinylethers in ein Carboxonium-Ion **77** und ein Boran-Enolat **78** stattfindet.

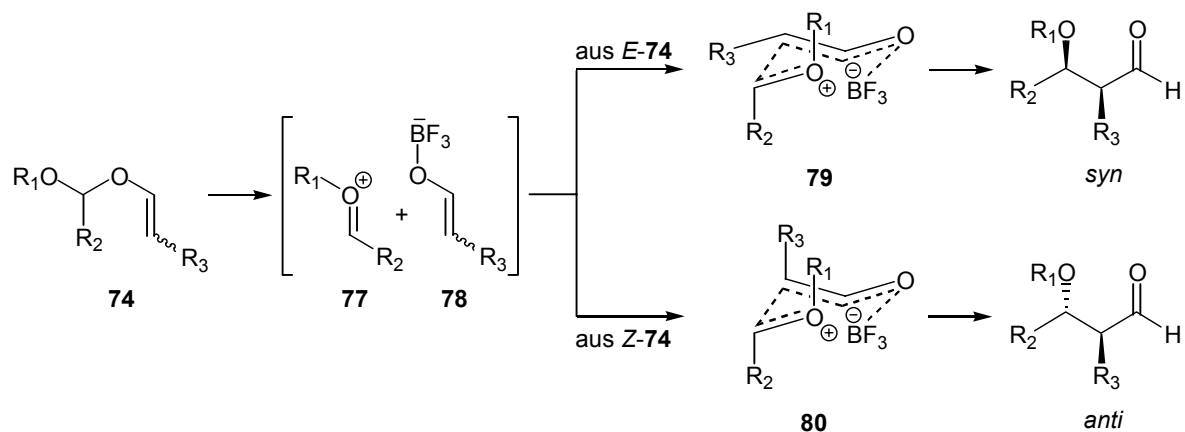


Abb. 40: Mechanismus nach Suzuki et al.

Anschließend kommt es wiederum über einen sechsgliedrigen, sesselförmigen Übergangszustand **79** bzw. **80** zur Bildung der entsprechenden Aldehyde.

Dabei wurden allerdings nur im Falle der *E*-Isomere hohe Diastereoselektivitäten von maximal 96% gefunden, die *Z*-Verbindungen lieferten dagegen lediglich einen maximalen Wert von 50%.

Außerdem liefern im Vergleich mit **73** bei Acetalen des Typs **74** die *E*-Isomere die *syn*-konfigurierten Produkte im Gegensatz zu den *anti*-Produkten, was auf einen anderen Reaktionsmechanismus bei diesen Acetaltypen schließen lässt.

Die Vinylacetalumlagerung gehört zur Klasse der Aldolkondensationsreaktionen, man kann sie auch als eine intramolekulare Variante der Lewissäure-katalysierten  $\alpha$ -Alkoxyalkylierung von Enolethern betrachten.<sup>57,58</sup>

Analog zur Bildung von  $\beta$ -Alkoxy-Aldehyden **7** durch Vinylacetalumlagerung lassen sich  $\beta$ -Alkoxy-Ketone **83** durch Lewissäure-katalysierte Reaktion von Silylenolethern **81** mit Acetalen **82** darstellen.<sup>59,60</sup>

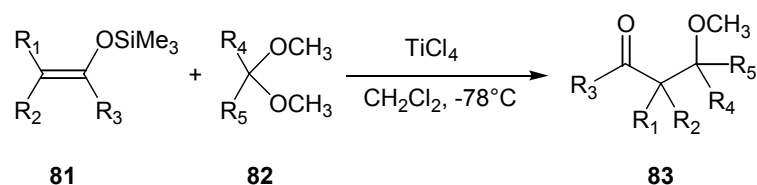


Abb. 41: Aldolkondensation nach Mukaiyama et al.

Durch die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen kann man diese Aldolreaktionen mit hoher Diastereoselektivität durchführen.

Dabei konnten unter kinetisch kontrollierten Bedingungen beim Einsatz der Enolether **Z-84** bzw. **E-84** folgende Selektivitäten beobachtet werden<sup>61,62</sup> (s. Abb. 42).

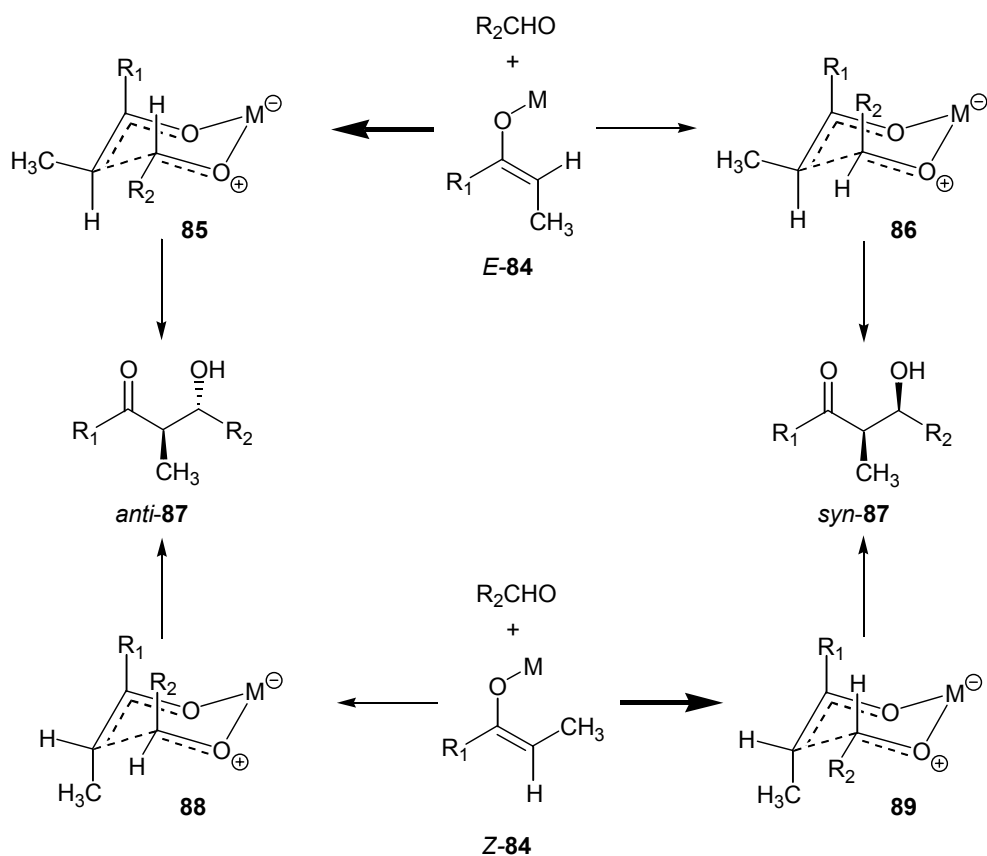


Abb. 42: Mechanismus der stereoselektiven Aldolkondensation

So kommt es zu einer *syn*-Selektivität der *Z*-Ether und einer *anti*-Selektivität der *E*-Ether. Erklären lässt sich diese Selektivität durch sesselförmige Übergangszustände, wobei **86** und **88** aufgrund der Abstoßung von  $R_1$  und  $R_2$  instabiler sind als **85** und **89**.<sup>63</sup>

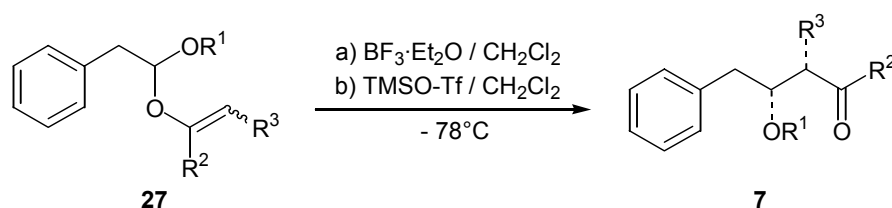
### 3.7.1 Darstellung von 3-Alkoxy-2-alkyl-4-phenylbutanalen **7a-e** und 4-Methoxy-3-methyl-5-phenylpentan-2-on **7f**

Eingesetzt wurden die zuvor durch Doppelbindungsisomerisierung dargestellten Vinylacetale **27a-f**, die Isomerenverhältnisse sind in den Tabellen 9 und 13 angegeben.

Alle Reaktionen wurden mit den jeweiligen Lewissäuren bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in absolutem Dichlormethan unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt, nach vollständigem Umsatz (Kontrolle durch Gaschromatographie) wurde die Reaktion mit einer 50%igen Kaliumcarbonatlösung gestoppt.

Im Anschluss an die Aufarbeitung wurden die Ansätze im Hochvakuum über eine Kugelrohrdestille destilliert, bzw. direkt weiter eingesetzt. In Tabelle 14 sind die Ergebnisse der Reaktionen ausgehend von Isomerengemischen (s. Kap. 3.6.1, Tabelle 9) aufgeführt.

**Tab. 14:** Darstellung von **7a-f** durch Vinylacetalumlagerung von **27a-f**



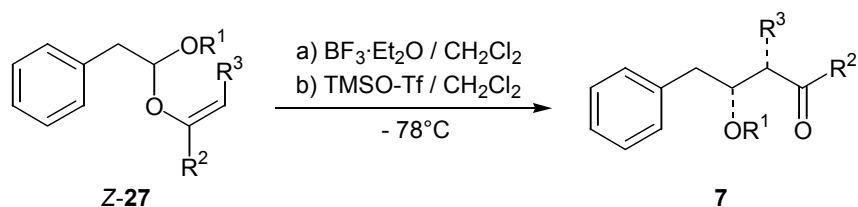
| <b>7</b>  | <i>Z</i> : <i>E</i><br><b>27</b> | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | Aus-<br>beute | Rkts.-<br>Temp.       | Rkts.-<br>Zeit | Variante | <i>syn</i> : <i>anti</i><br><b>7</b> |
|-----------|----------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------------|----------------|----------|--------------------------------------|
| <b>7a</b> | 66:33                            | CH <sub>3</sub>     | H               | CH <sub>3</sub> | 75 %          | $-78^{\circ}\text{C}$ | 3 h            | a,b      | 66:33                                |
| <b>7b</b> | 70:30                            | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 50 %          | $-78^{\circ}\text{C}$ | 3 h            | b        | 69:31                                |
| <b>7c</b> | 76:24                            | CH <sub>3</sub>     | H               | Et              | 48 %          | $-78^{\circ}\text{C}$ | 3 h            | b        | 48:52                                |
| <b>7d</b> | 64:36                            | <i>i</i> -Pr        | H               | CH <sub>3</sub> | 72 %          | $-78^{\circ}\text{C}$ | 3 h            | a,b      | 70:30                                |
| <b>7e</b> | 60:40                            | Bn                  | H               | CH <sub>3</sub> | 55 %          | $-78^{\circ}\text{C}$ | 3 h            | a,b      | 56:44                                |
| <b>7f</b> | 57:43                            | CH(Et) <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | 50 %          | $-78^{\circ}\text{C}$ | 3 h            | a,b      | 58:42                                |

Die Zuordnung der Konfiguration von **7b-f** erfolgte analog zu der literaturbekannten Verbindung **7a** (s. Kap. 3.10), wobei eine Bestätigung dieser Hypothese noch aussteht.

Auf den ersten Blick könnte man nun zu der Schlussfolgerung gelangen, dass jeweils mit hoher Diastereoselektivität aus *Z*-Isomeren von **27** *syn*-konfigurierte Verbindungen **7** und aus den *E*-Isomeren von **27** die *anti*-Verbindungen **7** entstanden sind. Um diese These zu überprüfen wurden die mittels NiCl<sub>2</sub>[(-)-DIOP] synthetisierten *Z*-Isomere in reiner Form eingesetzt (s. Kap. 3.6.4, Tabelle 13).

Wie man Tabelle 15 entnehmen kann, liefern die *Z*-Isomere von **27a-f** Diastereomeregemische mit einem maximalen Verhältnis von 64:36 im Falle von *Z-27c*.

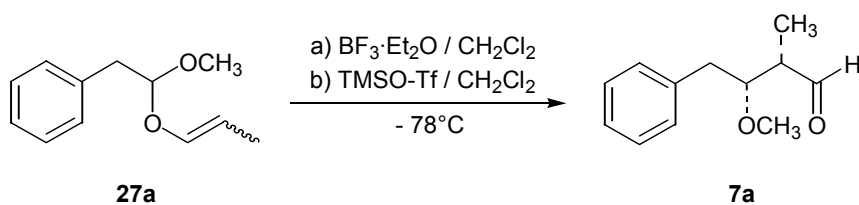
**Tab. 15:** Darstellung von **7a-f** durch Vinylacetalumlagerung von *Z-27a-f*



| <b>7</b>  | <i>Z</i> : <i>E</i><br><b>27</b> | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | Aus-<br>beute | Rkts.-<br>Temp. | Rkts.-<br>Zeit | Variante | <i>syn</i> : <i>anti</i><br><b>7</b> |
|-----------|----------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|----------|--------------------------------------|
| <b>7a</b> | 98:2                             | CH <sub>3</sub>     | H               | CH <sub>3</sub> | 75 %          | -78°C           | 3 h            | a,b      | 48:52                                |
| <b>7b</b> | 97:3                             | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 50 %          | -78°C           | 3 h            | b        | 55:45                                |
| <b>7c</b> | 95:5                             | CH <sub>3</sub>     | H               | Et              | 50 %          | -78°C           | 3 h            | b        | 36:64                                |
| <b>7d</b> | 98:2                             | <i>i</i> -Pr        | H               | CH <sub>3</sub> | 70 %          | -78°C           | 3 h            | a,b      | 50:50                                |
| <b>7e</b> | 95:5                             | Bn                  | H               | CH <sub>3</sub> | 55 %          | -78°C           | 3 h            | a,b      | 38:62                                |
| <b>7f</b> | 94:6                             | CH(Et) <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | 50 %          | -78°C           | 3 h            | a,b      | 40:60                                |

Von [2-Methoxy-2-(prop-1-enoxy)-ethyl]benzol **27a** wurde auch das isolierte *E*-Isomer (s. Kap. 3.6.2) umgelagert. In Tabelle 16 sind die Ergebnisse der Reaktionen der beiden Isomere von **27a** aufgeführt.

**Tab. 16:** Darstellung von **7a** durch Vinylacetalumlagerung von **27a**



|              | <i>Z</i> : <i>E</i> | Ausbeute | Reaktions-<br>Temp. | Rkts.-<br>Zeit | Variante | <i>syn</i> : <i>anti</i><br><b>7</b> |
|--------------|---------------------|----------|---------------------|----------------|----------|--------------------------------------|
| <i>Z-27a</i> | 98:2                | 75 %     | -78°C               | 3 h            | a,b      | 48:52                                |
| <i>E-27a</i> | 2:98                | 75 %     | -78°C               | 3 h            | a,b      | 96:4                                 |



In Übereinstimmung mit der Theorie, nach der aus *E*-Isomeren acyclischer Vinylacetale vom Typ **74** bevorzugt die *syn*-Diastereomere gebildet werden (s. Kap. 3.7, Abb. 40), lieferte reines *E*-**27a** einen deutlichen Überschuss (*dr*=96:4) von *syn*-3-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-butanal **7a** und *Z*-**27a** ein 1:1 Gemisch von *syn*- und *anti*-3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanal **7a**.

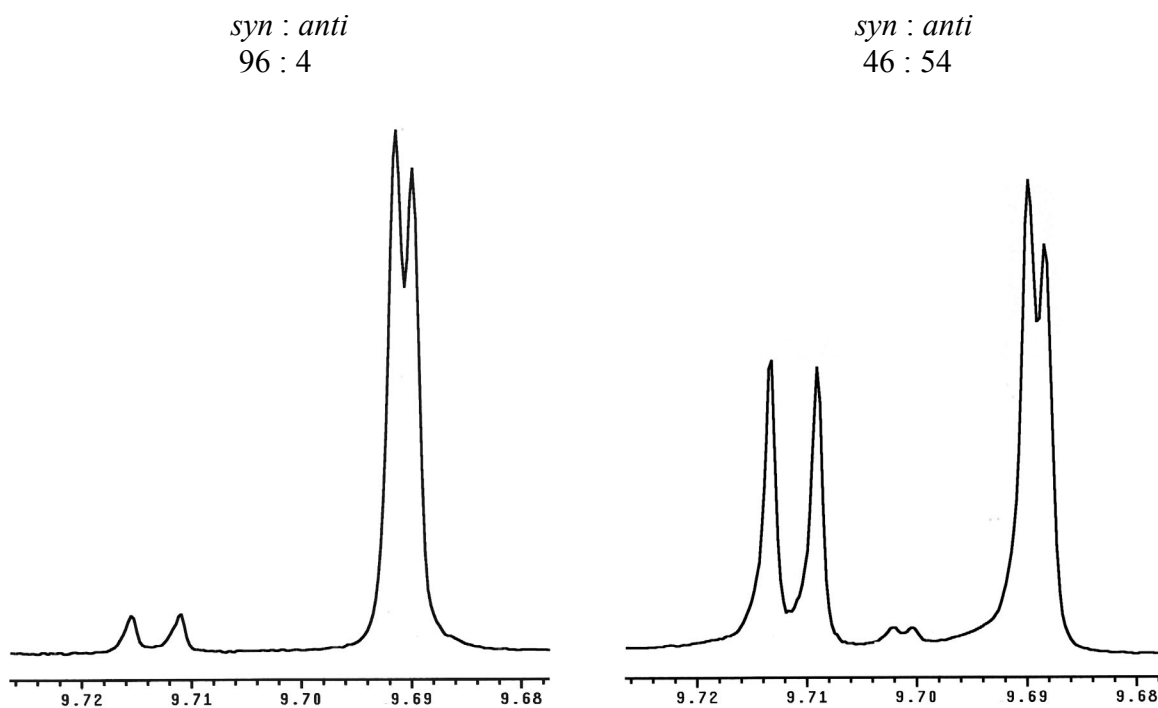


Abb. 43: Vergleich der Aldehydbereiche von **7a**; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz)

Im Folgenden wird näher auf die besonderen NMR-spektroskopischen Eigenschaften von 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanal **7a** eingegangen.

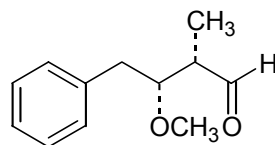


Abb. 44: Aldehyd **7a**

*syn*-3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanal **7a**:

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

- $\delta =$  1.16 (d, 3 H,  $J=7.1$ ,  $\text{CH-CH}_3$ )  
 2.36 (ddq, 1 H,  $J=7.1, 3.4, 0.7$ ,  $\text{CH-CHO}$ )  
 2.71 (dd, 1 H,  $J=7.2, 13.7$ ,  $\text{Ar-CH}_a\text{H}_b$ )  
 2.97 (dd, 1 H,  $J=6.5, 13.7$ ,  $\text{Ar-CH}_a\text{H}_b$ )  
 3.28 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ )  
 3.88 (ddd, 1 H,  $J=7.2, 6.5, 3.4$ ,  $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}$ )  
 7.24 (m, 5 H, Ar)  
 9.65 (d, 1 H,  $J=0.7$ , CHO)

*anti*-3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanal **7a**:

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

- $\delta =$  1.11 (d, 3 H,  $J=7.1$ ,  $\text{CH-CH}_3$ )  
 2.54 (ddq, 1 H,  $J=7.1, 5.5, 2.1$ ,  $\text{CH-CHO}$ )  
 2.82 (d, 2 H,  $J=6$ ,  $\text{Ar-CH}_2$ )  
 3.27 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ )  
 3.64 (dt, 1 H,  $J=6, 5.5$ ,  $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}$ )  
 7.23 (m, 5 H, Ar)  
 9.69 (d, 1 H,  $J=2.1$ , CHO)

Was an den NMR-spektroskopischen Daten besonders auffällt, ist die Diskrepanz bei den zum Aromaten benachbarten Methylenprotonen. Während diese diastereotopen Protonen beim *syn*-Diastereomer bei 2.71 und 2.97 ppm je ein doppeltes Dublett ergeben, erscheinen sie beim *anti*-Diastereomer als ein Dublett bei 2.82 ppm.

Der Grund für diesen Unterschied könnte in einer sterisch gehinderten Rotation der *syn*-Verbindung liegen. Ein Nachweis für solche Rotationen sind NMR-Spektren bei verschiedenen Temperaturen. Die relativen Verhältnisse der beiden Diastereomere zueinander wurden durch das Integral-Verhältnis der Aldehydprotonen bestimmt.

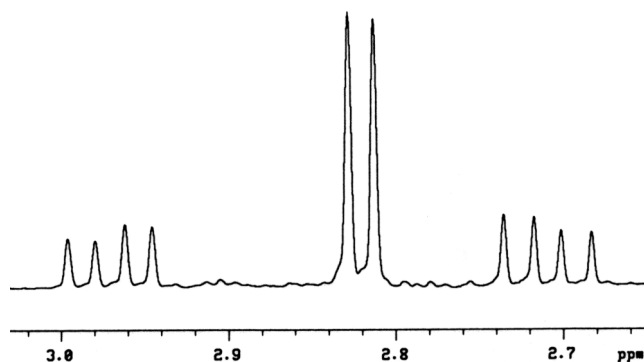


Abb. 45: Ausschnitt des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums (500 MHz) von **7a** (*syn:anti* = 48:52)

### 3.7.2 Diskussion zur Bildung von Nebenprodukten

Bei allen Versuchen entstanden die beiden Diastereomere der Aldehyde **7a-e** bzw. des Ketons **7f** in unterschiedlichen Anteilen sowie einige Nebenprodukte.

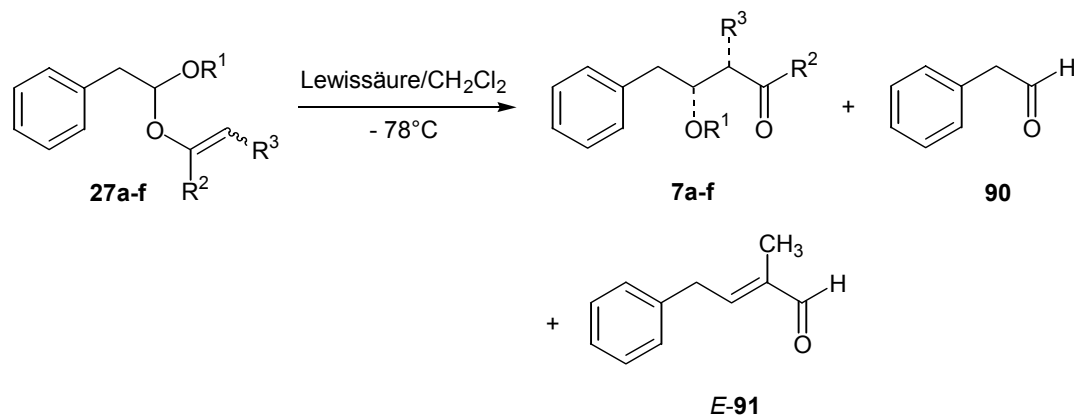


Abb. 46: Nebenprodukte der Vinylacetalumlagerung

Der Hauptbestandteil der Nebenprodukte war Phenylacetaldehyd **90**, dessen Gehalt mit zunehmender Reaktionsdauer anstieg, wie man in den Tabellen 17 und 18 am Beispiel der Vinylacetalumlagerung von *Z*-**27a** und *E*-**27a** sehen kann.

**Tab. 17:** Darstellung von **7a** durch Vinylacetalumlagerung von *Z*-**27a**,  
Reaktionskontrolle (GC, Ausbeuten nicht isoliert)

| Rkts.zeit | Temp.               | Umsatz | <b>7a</b> | <i>Z</i> - <b>27a</b> | <b>90</b> | <i>syn</i> : <i>anti</i> |
|-----------|---------------------|--------|-----------|-----------------------|-----------|--------------------------|
| 1 h       | $-78^\circ\text{C}$ | 83%    | 78 %      | 17 %                  | 3.9 %     | n.best.                  |
| 2 h       | $-78^\circ\text{C}$ | 100%   | 93 %      | -                     | 5.8 %     | n.best.                  |
| 3 h       | $-78^\circ\text{C}$ | 100%   | 92 %      | -                     | 6.7 %     | 48:52                    |

**Tab. 18:** Darstellung von **7a** durch Vinylacetalumlagerung von *E*-**27a**,  
Reaktionskontrolle (GC, Ausbeuten nicht isoliert)

| Rkts.zeit | Temp.               | Umsatz | <b>7a</b> | <i>E</i> - <b>27a</b> | <b>90</b> | <i>syn</i> : <i>anti</i> |
|-----------|---------------------|--------|-----------|-----------------------|-----------|--------------------------|
| 1 h       | $-78^\circ\text{C}$ | 98%    | 91.8 %    | 2%                    | 6.3 %     | n.best.                  |
| 2 h       | $-78^\circ\text{C}$ | 100%   | 89.1 %    | -                     | 6.8 %     | 96:4                     |
| 3 h       | $-78^\circ\text{C}$ | 100%   | 90 %      | -                     | 8.7 %     | 96:4                     |

Eine weitere Abhängigkeit bestand zwischen der Größe des R<sup>1</sup>-Alkoxyrestes (Methoxy- < Isopropoxy- < Benzoyloxy- < 3-Pentoxy-) und der Zunahme des Abbauproduktes **90**. Je größer der R<sup>1</sup>-Alkoxyrest, desto höher war die Tendenz zur Spaltung des Acetals. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen wurde **90** in geringem Umfang (max. 10%) aus den eingesetzten Vinylacetalen **27a-f** durch saure Acetalspaltung gebildet.

Bei einigen Versuchen entstand außerdem *E*-2-Methyl-4-phenylbut-2-enal **91**<sup>64,65</sup> in geringen Mengen (max. 5%). Interessanterweise konnte bei allen Reaktionen nur das *E*-Isomer von **91** per NMR nachgewiesen werden.

Bei diesem durch  $\beta$ -Eliminierung des entsprechenden R<sup>1</sup>-Alkohols entstandenen Nebenprodukt **91** handelt es sich um eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung, deren *Z*- und *E*-Isomere durch Mesomerie ineinander überführbar sind (Abb. 47).

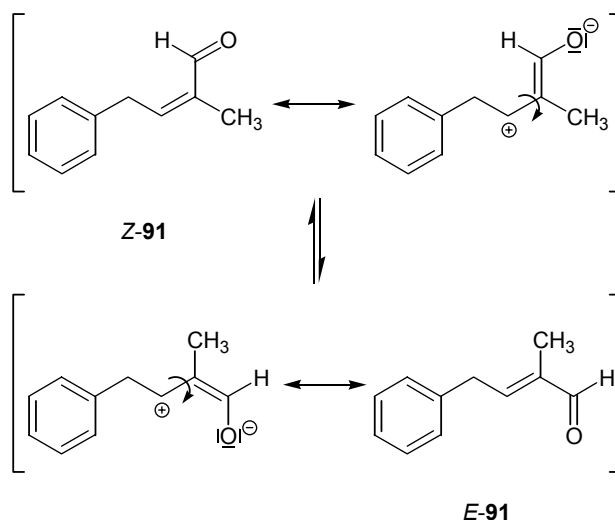


Abb. 47: Mesomerie der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Verbindung **91**

*E*-**91** ist aufgrund der günstigeren Anordnung der Substituenten das stabilere Isomer. Es sind bei dieser  $\beta$ -Eliminierungsreaktion zwei Reaktionswege möglich, beim ersten steht der abzuspaltende Wasserstoff in *anti*-Stellung zur Abgangsgruppe (OR<sup>1</sup>), d.h. die zu eliminierenden funktionellen Gruppen sind gestaffelt angeordnet und liegen daher energetisch günstig vor (Abb. 48).

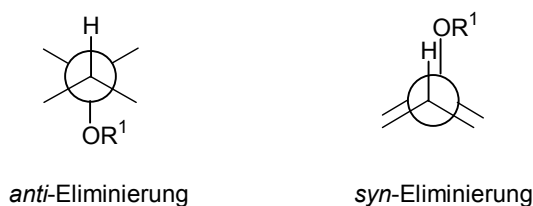


Abb. 48: Gestaffelte und eklipsierte Bindungsanordnung bei der  $\beta$ -Eliminierungsreaktion

Im Falle der *syn*-Eliminierung stehen diese Gruppen in ekliptischer Stellung zueinander und sind somit energetisch ungünstiger angeordnet.

Betrachtet man nun angesichts der Tatsache der bevorzugten *anti*-Eliminierung die beiden Diastereomere von **7**, so sieht man, dass nur aus dem *syn*-Aldehyd das *E*-Isomer von **91** gebildet werden kann (Abb. 49).

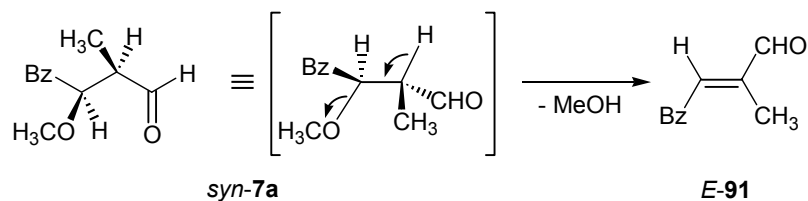


Abb. 49: Bildung von *E*-**91** durch *anti*-Eliminierung von Methanol aus *syn*-**7a**

Aus dem *anti*-Aldehyd könnte so nur das *Z*-Isomer **91** entstehen (Abb. 50).

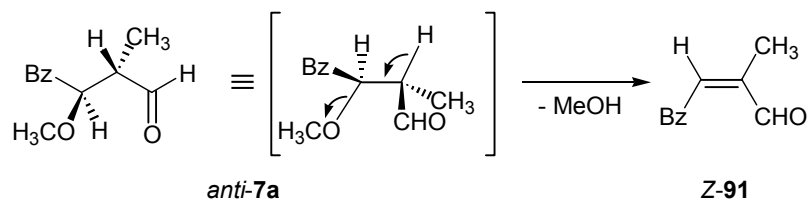


Abb. 50: Bildung von *Z*-**91** durch *anti*-Eliminierung von Methanol aus *anti*-**7a**

Da bei allen Ansätzen nur *E*-**91** gefunden werden konnte, kann man davon ausgehen, dass es nur zu einem Abbau der *syn*-Aldehyde gekommen ist.

Bezogen auf die relative Konfiguration des Überschussdiastereomers, welches aus *E*-**27a** im Verhältnis 96:4 entstanden ist, lässt dies den Rückschluss auf die *syn*-Konfiguration zu (siehe auch Kap. 3.9 & 3.10).

Neben Bortrifluorid-Etherat und TMSOTf wurden noch folgende Lewisäuren bei der Vinylacetalumlagerung eingesetzt:

- $\text{BCl}_3$
- $\text{TiCl}_4$
- $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{-Pr})_2$
- $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$

Je nach Lewisäurestärke kommt es zu erhöhter Nebenproduktbildung, so ist  $\text{TiCl}_4$  für Verbindungen des Typs **27** ungeeignet, da es zu einer Bildung von maximal 40% Phenylacetaldehyd **91** kommt. Selbst  $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{-Pr})_2$ <sup>66,67</sup> und  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  als schwächere Lewisäuren sorgten für einen hohen Anteil an Nebenprodukten.

TMSOTf erscheint am besten für Vinylacetalumlagerungen von Verbindungen des Typs **27** geeignet, bis zu 77.5% des Aldehyds **7a** konnten unter Verwendung dieser Lewisäure isoliert werden. Bei allen Versuchen mit TMSOTf lagen die Anteile der Nebenprodukte **90** (1 bis 10%) und **91** (0 bis 5%) in einem vertretbaren Rahmen.

Es wurden auch Vorversuche mit chiralen Lewisäuren (z.B. BINOL- $\text{TiCl}_2$ <sup>68</sup>, BINOL- $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_2$ <sup>68</sup>, TADDOL- $\text{TiCl}_2$ <sup>69</sup>) durchgeführt, die aber keine Veränderung der Diastereoselektivität bei der Vinylacetalumlagerung erbrachten. Diese Ergebnisse lagen aufgrund der in Kapitel 3.7 postulierten Reaktionsmechanismen im Rahmen der Erwartungen.

### 3.8 Kreuzungsexperiment

Zur Untersuchung des Reaktionsverlaufs wurde ein Kreuzungsexperiment durchgeführt. Es sollte zeigen, ob es sich bei der Vinylacetalumlagerung von Verbindungen des Typs **27** um eine inter- oder eine intramolekulare Reaktion handelt. Dazu wurde ein äquimolares Gemisch von [2-(But-1-enoxy)-2-methoxy-ethyl]benzol **27c** und [2-Isopropoxy-2-(prop-1-enoxy)-ethyl]benzol **27d** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  umgelagert.

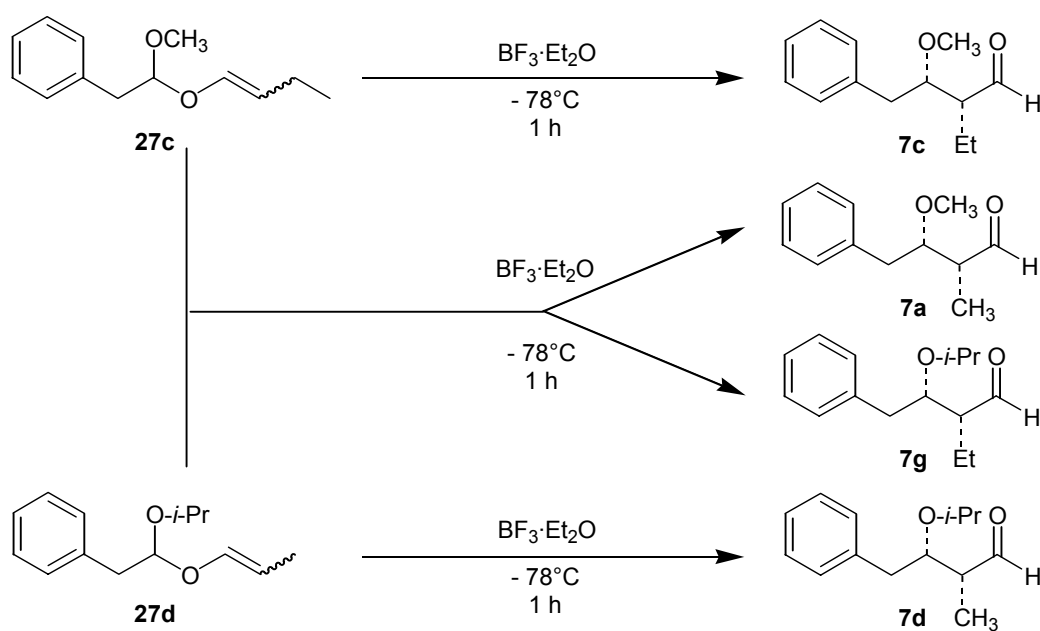


Abb. 51: Kreuzungsexperiment

Bei einem rein intramolekularen Reaktionsverlauf hätten nur die beiden entsprechenden Aldehyde **7c** und **7d** entstehen sollen, das Gaschromatogramm in Abb. 52 zeigt jedoch vier Substanzen (sowie Spuren von **47** und **90**). Diese konnten anhand des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums als **7a**, **7c**, **7d** und **7g** identifiziert werden.

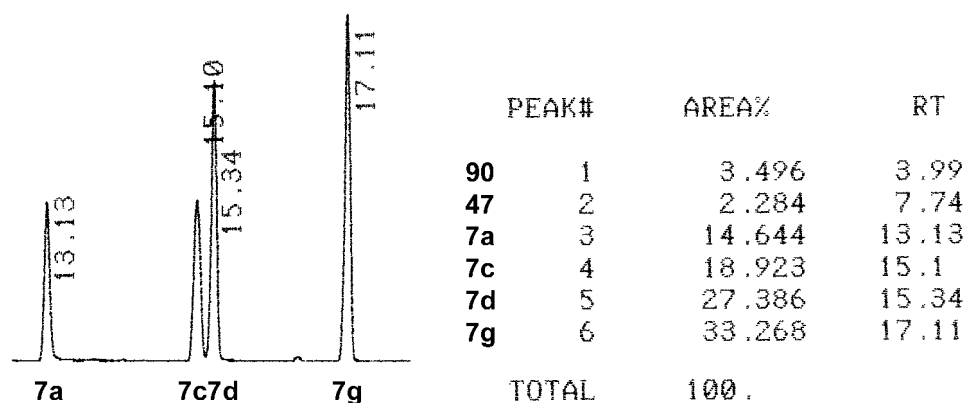


Abb. 52: Ausschnitt aus dem Gaschromatogramm



In Abbildung 53 sieht man die jeweils zum Dublett aufgespaltenen Signale der Aldehydprotonen der *syn*- und *anti*-Diastereomeren von **7a**, **7c**, **7d** und **7g**. Dabei überlappen die Signale von *anti*-**7a** und eines Diastereomers von **7d**.

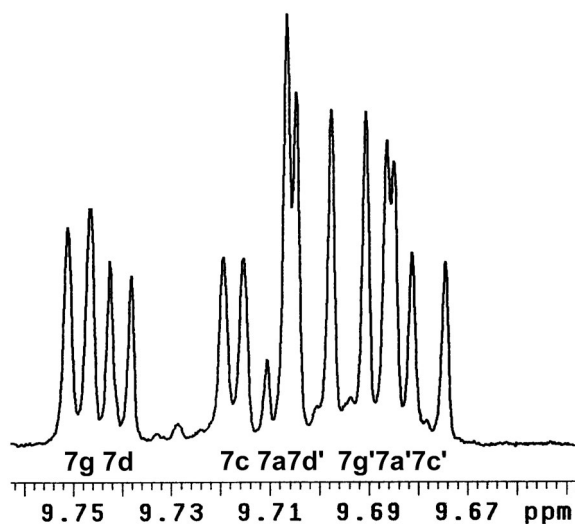


Abb. 53: Aldehydbereich;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz)

Man kann aufgrund dieses Ergebnisses von einem intermolekularen Reaktionsverlauf bei der Vinylacetalumlagerung von acyclischen Acetalen des Typs **27** ausgehen. Dies entspricht den Erwartungen, wonach sich Verbindungen des Typs **27** so verhalten wie von Suzuki für den Typ **74** postuliert wurde (s. Abb. 40, Kapitel 3.7).

### 3.9 Bestimmung der relativen Konfiguration von 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanal

Zur Bestimmung der relativen Konfiguration des dargestellten 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanals **7a** wurden zwei Literaturstellen herangezogen.

M. F. Beatty et al.<sup>15</sup> stellten *syn-7a* ausgehend von (4*S*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on her.

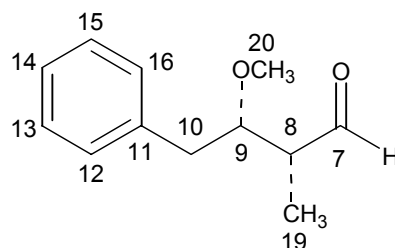


Abb. 54: **7a**, C7-C10-Fragment von ADDA

**Tab. 19:** Vergleich der NMR-Daten von **7a**

| ADDA  | <b>7a</b> (CDCl <sub>3</sub> /500 MHz)<br>Diastereomerenpaar B | <b>7a</b> (CDCl <sub>3</sub> /500 MHz)<br>Diastereomerenpaar A | (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )- <b>7a</b> (CDCl <sub>3</sub> /400 MHz), Literaturangaben <sup>15</sup> |
|-------|--|--|---|
| H-7   | 9.69; d, J=2.1   | 9.65; d, J=0.7   | 9.68; s   |
| H-8   | 2.54; ddq, J=7.1, 5.5, 2.1                                     | 2.36; ddq, J=7.1, 3.4, 0.7                                     | 2.38; acht Linien, J=3.6  |
| H-9   | 3.64; dt, J=6.0, 5.5   | 3.88; ddd, J=7.2, 6.5, 3.4                                     | 3.88; dt, J=7.0, 3.1  |
| H-10a | 2.82; d, J=6.0   | 2.71; dd, J=13.7, 7.2  | 2.85; dq, J=14.0, 6.6   |
| H-10b |  | 2.97; dd, J=13.7, 6.5  |   |
| H3-19 | 1.11; d, J=7.1   | 1.16; d, J=7.1   | 1.17; d, J=7.0  |
| H3-20 | 3.27; s  | 3.28; s  | 3.30; s   |

Beim Vergleich der NMR-Daten muss beachtet werden, dass bei unterschiedlichen Feldstärken gemessen wurde. So konnte bei 500 MHz noch eine Aufspaltung zum Dublett von 0.7 Hz des Aldehydprotons H-7 beobachtet werden. Die Signallage von Proton H-8 stimmt bei Paar A sehr gut mit der *syn*-Verbindung überein, die Interpretation von Beatty (acht Linien) ist allerdings ungenau. Wahrscheinlich wurden von den 16 Linien einer ddq-Aufspaltung nur die intensivsten acht interpretiert. H-9 stimmt ebenfalls sehr gut überein. Die beiden diastereotopen Methylenprotonen H-10 werden von Beatty als dq-Formation gedeutet, jedoch handelt es sich hierbei um zwei doppelte Dubletts mit Signalschwerpunkt 2.84 ppm. Auch H3-19 und H3-20 stimmen sehr gut mit den Literaturwerten überein, also handelt es sich bei Diastereomer A um *syn*-3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanal **7a**.

Ein weiterer Vergleich des dargestellten C7-C10-Fragments mit dem NMR-Spektrum von Microcystin LR<sup>11</sup> zeigt gute Übereinstimmungen bei den beobachteten Aufspaltungen, die Signallagen sind jedoch aufgrund der Verwendung eines anderen Lösungsmittels (CD<sub>3</sub>OD) nicht direkt vergleichbar.

**Tab. 20:** Vergleich der NMR-Daten von **7a** und Microcystin LR

| ADDA  | <b>7a</b> (CDCl <sub>3</sub> /500 MHz)<br>Diastereomer A | Microcystin LR <sup>11</sup><br>(CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz) |
|-------|--|---|
| H-7   | 9.65; d, J=0.7   | -   |
| H-8   | 2.36; ddq, J=7.1, 3.4, 0.7                               | 2.58; m, J=9.5, 7.0, 7.0                                      |
| H-9   | 3.88; ddd, J=7.2, 6.5, 3.4                               | 3.27; m, J=7.5, 7.0, 3.5                                      |
| H-10a | 2.71; dd, J=13.7, 7.2                                    | 2.68; dd, J=14.0, 7.5   |
| H-10b | 2.97; dd, J=13.7, 6.5                                    | 2.81; dd, J=14.0, 3.5   |
| H3-19 | 1.16; d, J=7.1   | 1.00; d, J=7.0  |
| H3-20 | 3.28; s  | 3.24; s   |

### 3.10 Bestimmung der relativen Konfiguration von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexensäureethylester

Zur weiteren Bestätigung der relativen Konfiguration wurde 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexensäureethylester **12** verwendet, der aus dem Überschussdiastereomer des Aldehyds *syn*-**7a** durch Wittigreaktion hergestellt wurde. Verglichen wurde mit <sup>1</sup>H-NMR-Literaturangaben von M. F. Beatty<sup>15</sup>.

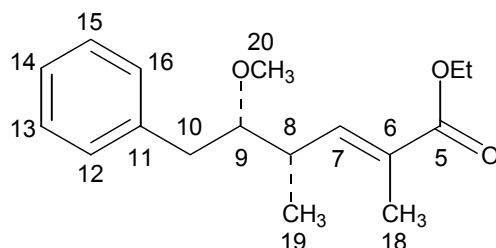


Abb. 55: **12**, C5-C10-Fragment von ADDA

Tab. 21: Vergleich der NMR-Daten von **12**

| ADDA  | <i>anti</i> - <b>12</b><br>(CDCl <sub>3</sub> /500MHz) | <i>syn</i> - <b>12</b><br>(CDCl <sub>3</sub> /500 MHz) | (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <b>12</b> (CDCl <sub>3</sub> /400 MHz), Literaturangaben <sup>15</sup> |
|-------|--|--|---|
| H-7   | 6.79; dq, J=9.9, 1.4                                   | 6.67; dq, J=10.3, 1.5                                  | 6.68; dq, J=10.2, 1.4   |
| H-8   | 2.62; m  | 2.60; ddq, J=10.3, 7, 6.8                              | fehlen  |
| H-9   | 3.57; m  | 3.65; ddd, J=7.4, 6.8, 4.7                             | fehlen  |
| H-10a | 2.91; m (H10a+b)                                       | 2.71; dd, J=14.0, 7.4                                  | 2.73; dd, J=3.5, 1.3 ?  |
| H-10b |  | 2.81; dd, J=14.0, 4.7                                  | 2.80; dd, J=3.5, 1.3 ?  |
| H3-18 | 1.78; d, J=1.4   | 1.73; d, J=1.5   | 1.74; d, J=1.3  |
| H3-19 | 1.05; d, J=7.0   | 1.07; d, J=7.0   | 1.08; d, J=7.0  |
| H3-20 | 3.29; s  | 3.27; s  | 3.26; s   |

Die NMR-Daten von **12** stimmen in der Signallage hervorragend mit denen der Literatur überein. Beatty konnte jedoch nicht alle Protonen interpretieren, H-8 und H-9 fehlen und die Aufspaltungen von H-10a und b sind von ihm falsch gedeutet worden.

Ein weiterer Vergleich des dargestellten C5-C10-Fragments mit dem NMR-Spektrum von Microcystin LR<sup>11</sup> zeigt gute Übereinstimmungen bei den beobachteten Aufspaltungen, die Signallagen sind jedoch aufgrund der Verwendung eines anderen Lösungsmittels (CD<sub>3</sub>OD) nicht direkt vergleichbar.

**Tab. 22:** Vergleich der NMR-Daten von **12** und Microcystin LR

| ADDA  | <i>anti</i> - <b>12</b><br>(CDCl <sub>3</sub> /500MHz) | <i>syn</i> - <b>12</b><br>(CDCl <sub>3</sub> /500 MHz) | Microcystin LR <sup>11</sup><br>(CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz) |
|-------|--|--|---|
| H-7   | 6.79; dq, J=9.9, 1.4                                   | 6.67; dq, J=10.3, 1.5                                  | 5.42; d, J=9.5  |
| H-8   | 2.62; m  | 2.60; ddq, J=10.3, 7, 6.8                              | 2.58; m, J=9.5, 7.0, 7.0                                      |
| H-9   | 3.57; m  | 3.65; ddd, J=7.4, 6.8, 4.7                             | 3.27; m, J=7.5, 7.0, 3.5                                      |
| H-10a | 2.91; m (H10a+b)                                       | 2.71; dd, J=14.0, 7.4                                  | 2.68; dd, J=14.0, 7.5   |
| H-10b |  | 2.81; dd, J=14.0, 4.7                                  | 2.81; dd, J=14.0, 3.5   |
| H3-18 | 1.78; d, J=1.4   | 1.73; d, J=1.5   | 1.61; s   |
| H3-19 | 1.05; d, J=7.0   | 1.07; d, J=7.0   | 1.00; d, J=7.0  |
| H3-20 | 3.29; s  | 3.27; s  | 3.24; s   |

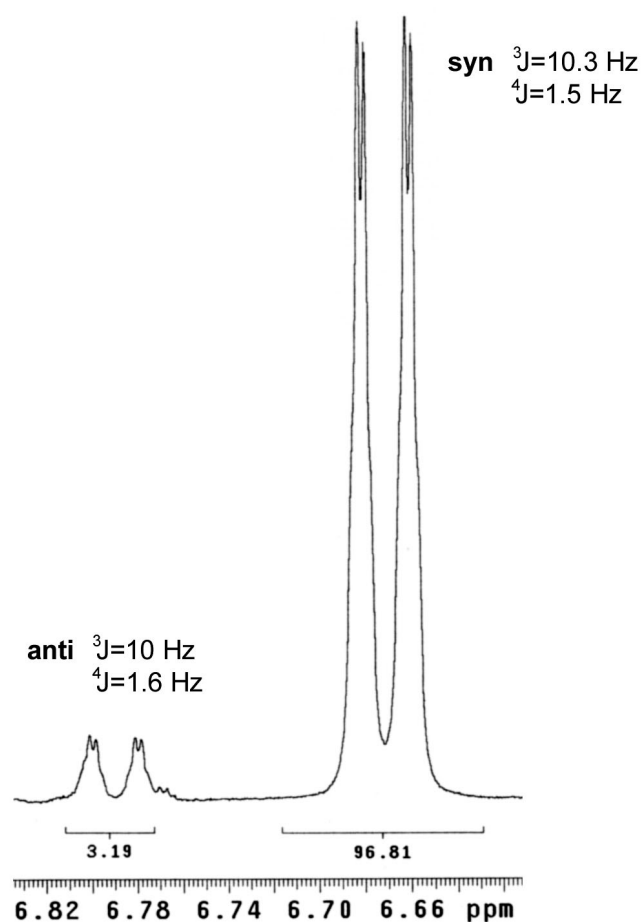


Abb. 56: Ausschnitt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **12** (*syn:anti* = 96:4)

Zur Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse von **12** wurde im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum das Verhältnis der Integrale der olefinischen Protonen H-7 zueinander bestimmt. Wie man in Abb. 56 sehen kann, bleibt das Verhältnis von 96:4 in Abhängigkeit vom eingesetzten Aldehyd **7a** konstant.

**Tab. 23:** Vergleich der NMR-Daten von **12** und *N*-Boc-ADDA

| ADDA  | <i>anti</i> - <b>12</b><br>(CDCl <sub>3</sub> /500MHz) | <i>syn</i> - <b>12</b><br>(CDCl <sub>3</sub> /500 MHz) | <i>N</i> -Boc-ADDA <sup>70</sup><br>(CD <sub>3</sub> OD, 300 MHz) |
|-------|--|--|---|
| H-7   | 6.79; dq, J=9.9, 1.4                                   | 6.67; dq, J=10.3, 1.5                                  | 5.40; d, J=10.6   |
| H-8   | 2.62; m  | 2.60; ddq, J=10.3, 7, 6.8                              | 2.58; m, J=9.8, 6.8, 6.5  |
| H-9   | 3.57; m  | 3.65; ddd, J=7.4, 6.8, 4.7                             | 3.23-3.26; m, J=7, 4.7  |
| H-10a | 2.91; m (H10a+b)                                       | 2.71; dd, J=14.0, 7.4                                  | 2.66; dd, J=14, 7   |
| H-10b |  | 2.81; dd, J=14.0, 4.7                                  | 2.82; dd, J=14, 4.7   |
| H3-18 | 1.78; d, J=1.4   | 1.73; d, J=1.5   | 1.60; s   |
| H3-19 | 1.05; d, J=7.0   | 1.07; d, J=7.0   | 1.01; d, J=6.8  |
| H3-20 | 3.29; s  | 3.27; s  | 3.23; s   |

### 3.11 Diskussion zum mechanistischen Verlauf der Vinylacetalumlagerung

Am Beispiel von **27a** soll im Folgenden der Mechanismus der Vinylacetalumlagerung diskutiert werden:

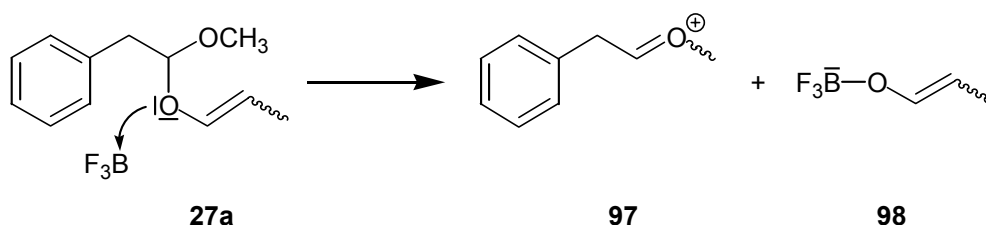


Abb. 57: Spaltung des Vinylacetals **27a**

Im ersten Schritt greift die Lewisäure elektrophil den Sauerstoff des Allylrestes an, dann kommt es zur Spaltung in das Carboxonium-Ion **97** und das Boran-Enolat **98** (siehe Kap. 3.7, S. 35, Abb. 40). Das Carboxonium-Ion **97** könnte dabei theoretisch sowohl in *E*- als auch in *Z*-Form entstehen.<sup>56</sup>

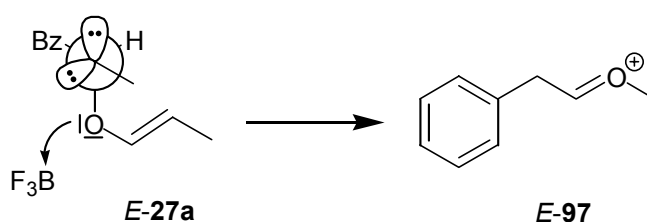


Abb. 58: Bildung von *E*-**97**

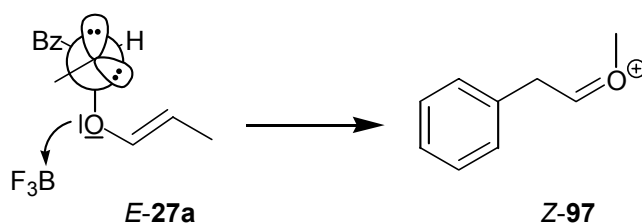


Abb. 59: Bildung von *Z*-**97**

Betrachtet man die Übergangszustände, so fällt bei der *E*-Form eine *anti*-periplanare Anordnung des Methyl- und des Benzylrestes zueinander auf. Beim Übergangszustand der *Z*-Form stehen diese *syn*-klinal und daher ist dieser energetisch ungünstiger.

Ab-initio- und CNDO/2-Rechnungen bestätigten diese mit den experimentellen Beobachtungen übereinstimmende Bevorzugung der *E*-Form.<sup>71,72</sup> Daher wird in den weitergehenden Betrachtungen nur noch *E*-**97** verwendet.

Damit es zu einer Bildung des gewünschten Aldehyds **7a** kommen kann, müssen sich die Reaktionspartner *E*-**97** und **98** neu zueinander anordnen (siehe Kap. 3.7, S. 35, Abb. 40).

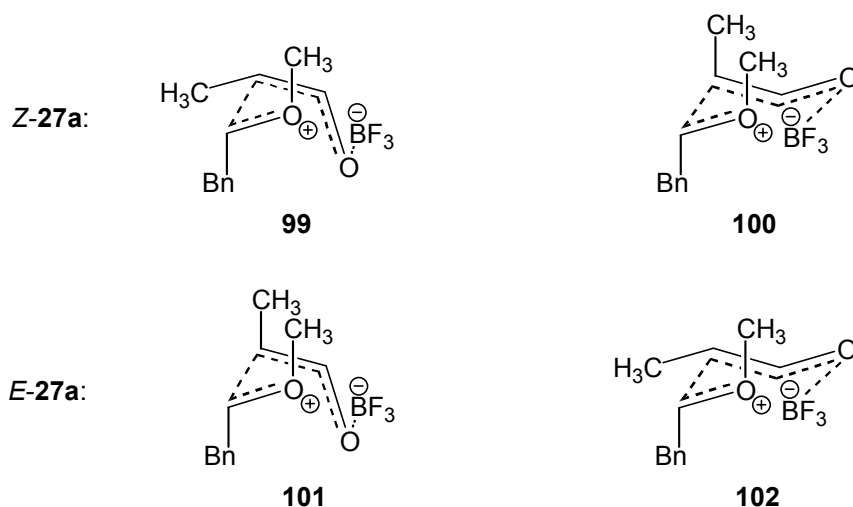


Abb. 60: Postulierte Übergangszustände ausgehend von *Z*- und *E*-**27a**

In Abb. 60 sind vier der acht möglichen Übergangszustände dargestellt, zu jedem existiert ein Spiegelbild, was man durch Spiegeln an einer Ebene durch das C1-Atom des Carboxonium-Ions und den Sauerstoff des Boran-Enolats erhält.

Energetisch am günstigsten ist der sesselförmige Übergangszustand **102** von *E*-**27a**, da die beiden Methylreste sich sterisch nicht im Wege stehen. Der sesselförmige Übergangszustand **100** von *Z*-**27a** ist schon wesentlich ungünstiger, da sich die Methylreste sterisch abstoßen.

Die beiden wannenförmigen Übergangszustände **99** und **101** sind noch energiereicher, wobei der Übergangszustand **101** der am wenigsten stabile ist.

Da der Unterschied zwischen den potentiellen Energien der beiden *E*-Übergangszustände im Vergleich zu den *Z*-Übergangszuständen sehr groß ist, kann man damit auch die experimentell gefundene hohe Diastereoselektivität (dr=96:4) erklären.

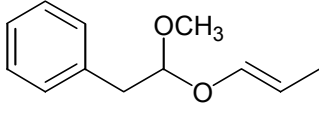
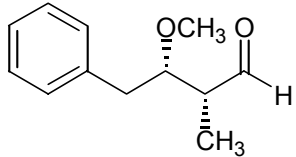
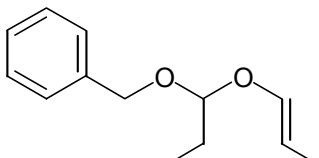
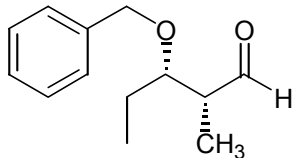
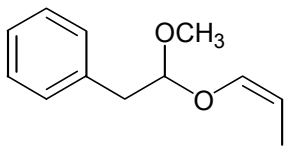
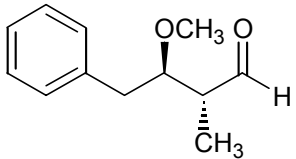
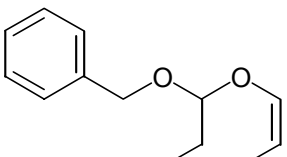
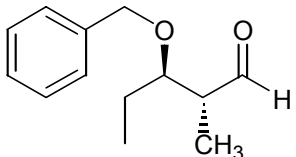
Im Falle der *Z*-Übergangszustände ist der Energieunterschied nur gering, was wiederum mit der experimentell gefundenen geringen Diastereoselektivität (dr=52:48) übereinstimmt.



Eine Bestätigung der postulierten Übergangszustände liefert der Vergleich der erzielten Ergebnisse mit Versuchen, die von Suzuki et al.<sup>56</sup> mit Strukturisomeren von **27a** durchgeführt wurden (siehe Tab. 24). Auch hier entstanden aus den *E*-Isomeren von **103** in hoher Diastereoselektivität die *syn*-Aldehyde **104**, die *Z*-Isomere lieferten hingegen nur Gemische mit sehr geringer Diastereoselektivität.

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass bei der Umlagerung der *E*-Isomere der Energieunterschied zwischen dem sesselförmigen und dem wannenförmigen Übergangszustand wesentlich größer ist als bei den *Z*-Isomeren.

**Tab. 24:** Vergleich der Vinylacetalumlagerungen der Isomere von **27a** und **103**<sup>56</sup>

| Vinylacetal  | <i>Z</i> : <i>E</i> | Aldehyd  | <i>syn</i> : <i>anti</i> | Ausb. |
|--|---------------------|--|--------------------------|-------|
| <br><b><i>E</i>-27a</b>  | 2:98                | <br><b><i>syn</i>-7a</b>    | 96:4                     | 72%   |
| <br><b><i>E</i>-103</b> | 2:98                | <br><b><i>syn</i>-104</b>  | 98:2                     | 90%   |
| <br><b><i>Z</i>-27a</b> | 98:2                | <br><b><i>anti</i>-7a</b>  | 48:52                    | 75%   |
| <br><b><i>Z</i>-103</b> | 97:3                | <br><b><i>anti</i>-104</b> | 40:60                    | 92%   |

### 3.12 Darstellung von $\beta$ -Alkoxy-Alkoholen durch reduktive Umlagerung

Durch den Einsatz von Aluminiumalkylhydriden wie z.B. DIBAL-H können  $\beta$ -Hydroxy-Ketone **92** diastereoselektiv zu den entsprechenden *syn*-1,3-Diolen **93** reduziert werden, die Reaktionen werden bei  $-78^\circ\text{C}$  mit einem 2,5-fachen Überschuss des Reduktionsmittels durchgeführt.<sup>73-75</sup>

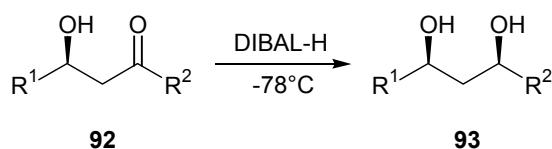


Abb. 61: Diastereoselektive Reduktion mit DIBAL-H

Ein weiteres Einsatzgebiet dieser Aluminiumalkylverbindungen ist die reduktive Umlagerung<sup>76</sup>, bei der  $\beta$ -Alkoxy-Alkohole direkt aus Vinylacetalen hergestellt werden. Während man die sonst nach der Lewissäure-katalysierten Umlagerung angefallenen Aldehyde noch zum entsprechenden Alkohol reduzieren muss, entfällt dieser Schritt bei der reduktiven Umlagerung. Die eingesetzten Aluminiumalkylverbindungen fungieren hierbei gleichzeitig als Lewis-Säure und als Reduktionsmittel.

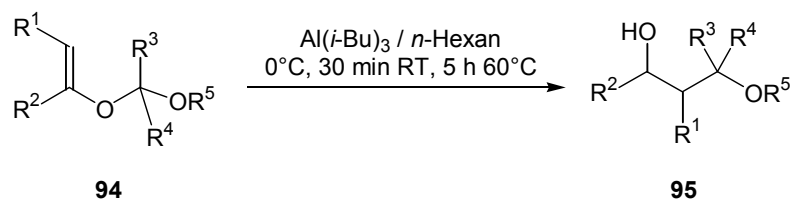


Abb. 62: Reduktive Umlagerung mit Triisobutylaluminium

Menicagli et al.<sup>77</sup> konnten eine Reihe von  $\beta$ -Alkoxy-Alkoholen **95** durch Umlagerung von acyclischen Vinylacetalen **94** mit Triisobutylaluminium in hohen Ausbeuten herstellen. Analog dazu sollte nun aus *Z*-**27a** bzw. *E*-[2-Methoxy-2-(prop-1-enoxy)-ethyl]benzol **27a** durch reduktive Umlagerung mit DIBAL-H *syn*-**9a** bzw. *anti*-3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanol **9a** dargestellt werden.

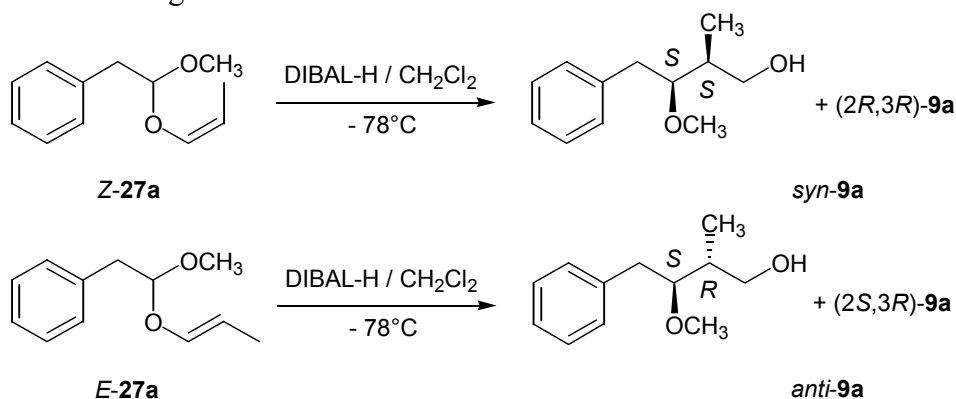


Abb. 63: Reduktive Umlagerung von **27a** mit DIBAL-H

Alle Reaktionen mit DIBAL-H wurden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in dem jeweiligen absolutierten Lösungsmittel unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt, nach drei Stunden wurde die Reaktion mit einer 10%igen Salzsäure gestoppt.

Nach erfolgter Aufarbeitung wurde der Rückstand im Wasserstrahlvakuum über eine Kurzwegdestille mit einer aufgesetzten 10 cm Vigreux-Kolonnen destilliert.

**Tab. 25:** Variation des Lösungsmittels bei der reduktiven Umlagerung von **27a** mit DIBAL-H

| Lösungs-<br>mittel       | Rkts.-<br>zeit | Temp.                 | Ausbeute | <b>9a</b> | <b>27a</b> | <b>90</b> | <i>syn</i> : <i>anti</i> |
|--------------------------|----------------|-----------------------|----------|-----------|------------|-----------|--------------------------|
| $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | 3 h            | $-78^{\circ}\text{C}$ | 52 %     | 76.6 %    | 2.4 %      | 18.3 %    | 50:50                    |
| <i>n</i> -Hexan          | 3 h            | $-78^{\circ}\text{C}$ | 65 %     | 78.1 %    | 7.6 %      | 14.1 %    | 50:50                    |
| THF                      | 3 h            | $-78^{\circ}\text{C}$ | 66 %     | 69.6 %    | 5.7 %      | 24.5 %    | 50:50                    |

Bei allen erhaltenen Produkten handelt es sich um 1:1-Gemische der *syn*- und *anti*-Diastereomerenpaare von 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanol **9a**.

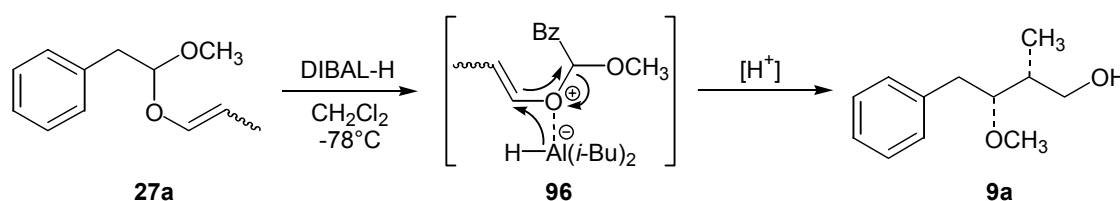


Abb. 64: Mechanismus der DIBAL-H-Umlagerung von **27a**

Erklären kann man die Unselektivität der Reaktion mit dem in Abbildung 64 gezeigten Mechanismus. Wie man am Übergangszustand **96** sehen kann, kommt es zuerst zur Bildung einer Al-O-Bindung. Durch die Abgabe des Hydrids an das C1-Atom des Vinylrestes kann es intermediär zur Bildung eines Carbanions am C2-Atom kommen und somit ist die Methylgruppe an C2 frei drehbar.

So kann man erklären, warum die Konfiguration der Doppelbindung bei der reduktiven Umlagerung mit DIBAL-H keinen Einfluss auf die Stereoinformation der gebildeten Alkohole hat.

### 3.13 Wittigreaktion

Die 1949 von Wittig<sup>78</sup> entdeckte Reaktion stellt eine der wichtigsten C-C-Verknüpfungsreaktionen dar.<sup>79-83</sup> Dabei werden Aldehyde oder Ketone mit Phosphoryliden umgesetzt, so dass Alkenverbindungen entstehen, man spricht daher auch von einer *Carbonyl-Olefinierung*. Zur Darstellung der Ylide geht man gewöhnlich von einem Phosphan und einem Halogenalkan aus, wobei an dem mit dem Halogen verbundenen C-Atom noch mindestens ein H-Atom vorhanden sein muss.

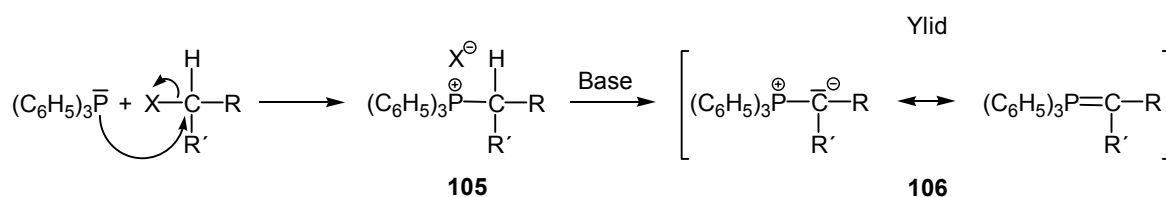


Abb. 65: Beispiel einer Ylidsynthese

In Abbildung 65 ist das Syntheschema zu sehen, zunächst wird ein Phosphoniumsalz **105** gebildet, welches dann durch Einsatz einer Base in das Ylid **106** überführt wird.

Abbildung 66 zeigt den Reaktionsverlauf der Wittigreaktion, im ersten Schritt kommt es zu einem nucleophilen Angriff des negativ geladenen C-Atoms im Ylid **106** an das C-Atom der Carbonylgruppe. Es entsteht so ein Betain **107** aus dem nach Abspaltung von Triphenylphosphinoxid **109** dann das Alken **110** gebildet wird. In einigen Fällen kann dieses Betain als Zwischenprodukt isoliert werden.

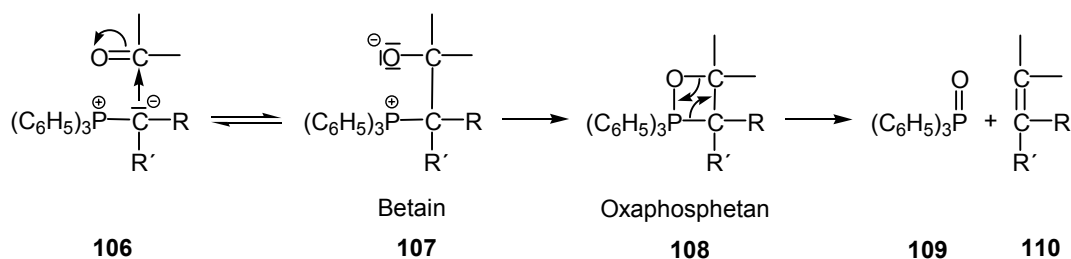


Abb. 66: Allgemeiner Reaktionsablauf der Wittigreaktion

Dabei wird chemoselektiv nur das Sauerstoff-Atom der Carbonylgruppe verwendet, diese kann sogar mit einer Doppelbindung konjugiert sein. Auch zyklische oder aromatische Carbonylverbindungen können verwendet werden, damit ist die Wittigreaktion von allgemeiner Anwendbarkeit.

Eine interessante Variante stellt die Phasentransfer-katalysierte Reaktion dar, wobei in der organischen Phase ein Aldehyd und in der wässrigen ein Phosphoniumsalz **105** sowie Natronlauge vorliegen. Dabei kommt es an der Phasengrenze zur Reaktion zwischen Aldehyd und neu gebildetem Ylid, bevor dieses durch Wasser hydrolysiert werden kann.

So können Ylide erst *in situ* in der Reaktionslösung durch Zugabe einer Base hergestellt werden und müssen nicht vorher isoliert werden.

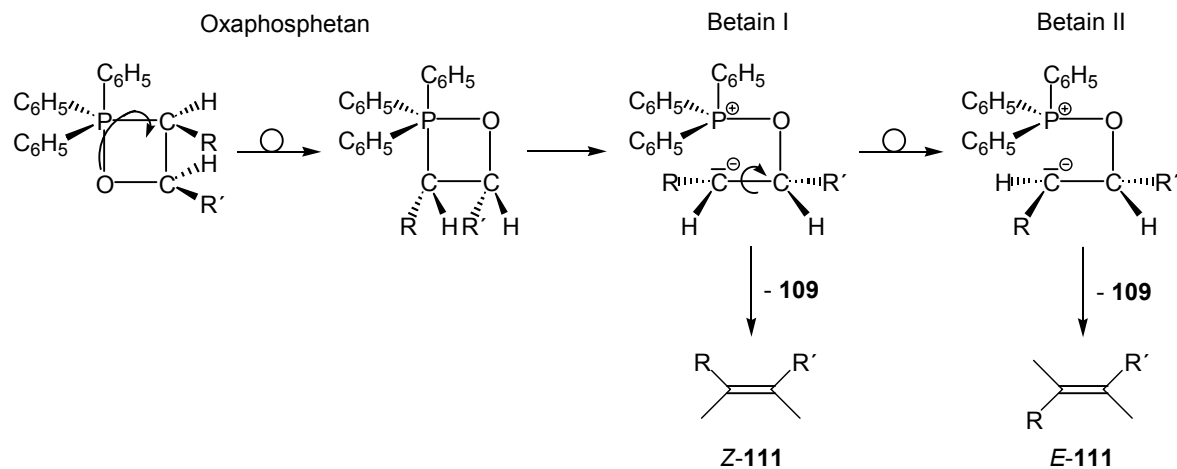


Abb. 67: Stereochemie der Wittigreaktion

Ein weiterer interessanter Aspekt ist der stereochemische Verlauf der Reaktion. Wie man in Abbildung 67 sieht, kommt es nach Bildung des Oxaphosphetans zu einer sog. Pseudorotation. Diese geschieht aufgrund der sterischen Abstoßung der Reste am Phosphor und am Ylid-Kohlenstoffatom. Danach kommt es zur Öffnung des Rings und zur Bildung des Betains I, welches zum *Z*-Alken (*Z*-111) weiterreagieren kann.

Dies geschieht vor allem wenn man von instabilen Alkylidenphosphoranen ausgeht (R=H, Alkyl, Alkoxy). Beim Einsatz stabiler Phosphorane (R=Aryl, -CHO, -COOR, Halogen) ist die Lebensdauer des Betains I größer durch den stabilisierenden Effekt der elektronenziehenden Reste auf das Carbanion. So kann es zu einer Umlagerung in das thermodynamisch stabilere Betain II kommen, welches dann zum *E*-Alken (*E*-111) weiterreagiert.

### 3.14 Darstellung von (1-Ethoxycarbonylethyliden)-triphenylphosphoran

Als Vorstufe von (1-Ethoxycarbonylethyliden)-triphenylphosphoran **114** wird zunächst das (1-Ethoxycarbonyl-ethyl)-triphenylphosphoniumbromid **113** aus Brompropansäureethylester **73** und Triphenylphosphin hergestellt.<sup>84-86</sup>

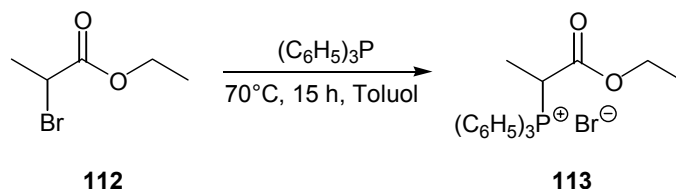


Abb. 68: Darstellung von (1-Ethoxycarbonyl-ethyl)-triphenylphosphoniumbromid **113**

Danach wird das (1-Ethoxycarbonylethyliden)-triphenylphosphoran **114** mit 2 normaler Natronlauge ausgefällt.

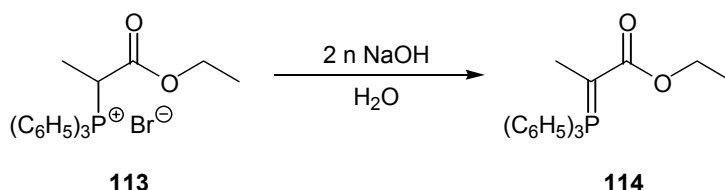


Abb. 69: Darstellung von (1-Ethoxycarbonylethyliden)-triphenylphosphoran **114**

### 3.15 Darstellung von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexensäureethylester

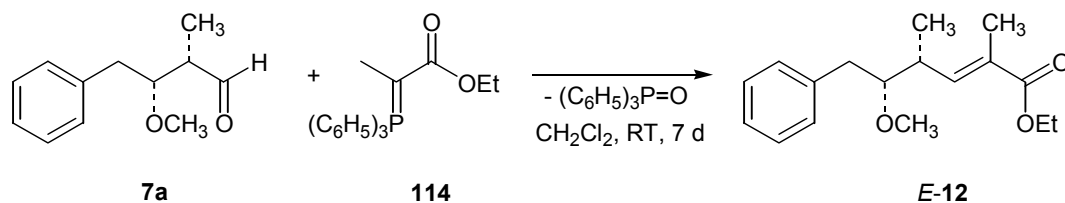


Abb. 70: Darstellung von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexensäureethylester **12**

Zur Darstellung von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexensäureethylester **12** werden äquimolare Mengen 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanal **7a** und (1-Ethoxycarbonylethyliden)-triphenylphosphoran **114** in absolutem Dichlormethan gelöst und unter Schutzgas und Lichtausschluss bis zum vollständigen Umsatz gerührt.

Dabei entsteht ein Gemisch aus 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexensäureethylester **12** und Triphenylphosphinoxid. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels im Vakuum wird das Gemisch mit Diethylether 15 min. lang gerührt. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wird abgesaugt und nochmals mit Diethylether gewaschen.

Das so erhaltene Rohprodukt wird wiederum im Vakuum abrotiert und per Säulenchromatographie (Kieselgel 60 Fa. Merck, 25mm·300mm Säule, Cyclohexen/Essigsäureethylester 1:1) von restlichem Triphenylphosphinoxid gereinigt.

Bei allen durchgeführten Versuchen kam es nur zur Bildung des *E*-konfigurierten Esters *E*-12, *Z*-12 konnte spektroskopisch nicht beobachtet werden. Diese Beobachtung stimmt sehr gut mit der in Kap. 3.13 erläuterten Theorie überein. Man kann somit davon ausgehen, dass das eingesetzte Ylid **114** so durch die Estergruppe stabilisiert wird, dass aus dem thermodynamisch stabileren Betain II bevorzugt nur das *E*-Alken gebildet werden kann.

### 3.16 Darstellung von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexen-1-ol

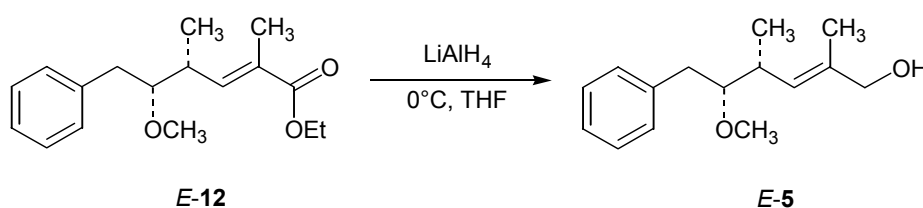


Abb. 71: Darstellung von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexen-1-ol **5**

Zur Darstellung des gesuchten C5-C10-Fragments **5** von ADDA wird nun im letzten Arbeitsschritt der dargestellte Ester *E*-12 durch Reduktion in den gewünschten Alkohol *E*-5 überführt.

Zu diesem Zweck wird eine Lösung von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexensäureethylester *E*-12 in THF unter Schutzgas bei 0°C zu einer Vorlage von Lithiumaluminiumhydrid in THF gegeben.

Der Ansatz wird bis zum vollständigen Umsatz bei 0°C gerührt. Anschließend wird überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid mit Wasser neutralisiert.

Nach Phasentrennung und mehrfacher Extraktion der wässrigen Phase werden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und mittels eines Rotationsverdampfers eingengt.

### 3.17 Darstellung von *syn*-3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutansäure

Zur Bestimmung der Absolutkonfiguration von 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanal **7a** wurde eine Oxidation zu 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutansäure **115** mit Kaliumpermanganat durchgeführt.

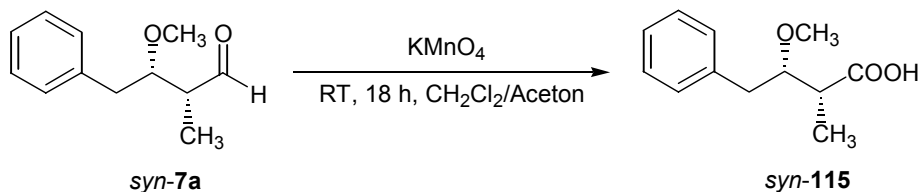


Abb. 72: Darstellung von *syn*-3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutansäure **115**

Eine interessante Anwendung für **115** wurde 1999 von Kaya et al. Gefunden.<sup>87</sup> Durch Oxidation von Microcystin-LR **1** mit Natriumperiodat und Kaliumpermanganat wurde **115** als freie Säure gewonnen. Bei GC/MS-Messungen des Methylesters von **115**, unter Verwendung des Methylesters der deuterierten Säure **116** als internem Standard, lag die Nachweisgrenze bei 0.1 ng, was hochgerechnet auf Microcystin-LR einer Menge von 0.4 ng entspricht.

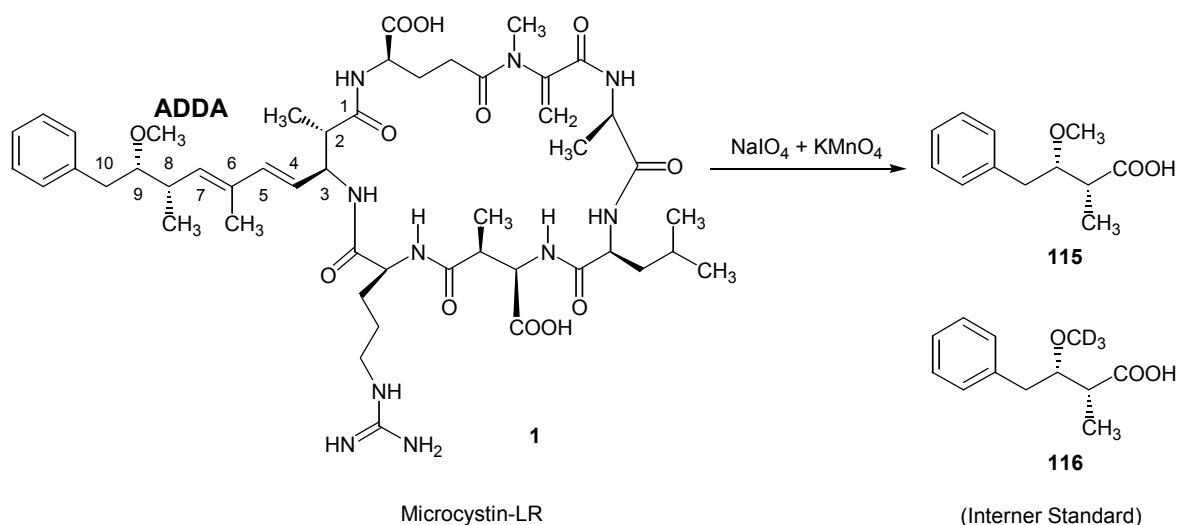


Abb. 73: Nachweis von **1** durch Quantifizierung von **115**

Diese Methode ist damit die z. Zt. empfindlichste zur Quantifizierung von Microcystinen. Somit stellt die Verwendung von **116** als Standard in der Microcystin-Analytik eine große Verbesserung dar, da man nun auf die toxischen Microcystin-Standards verzichten kann. Außerdem ist **116** in der Herstellung wesentlich günstiger als ein Microcystin-Standard.



## 4 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden O-Alkyl-O-vinylacetale vom Typ **27** durch Isomerisierung von O-Alkyl-O-allylacetalen **28** synthetisiert. Durch den Einsatz von  $\text{NiCl}_2[(-)\text{-DIOP}]/\text{LiBHET}_3$  konnten erstmals die Vinylacetale **27** hoch Z-selektiv in Ausbeuten von max. 95% dargestellt werden (s. Kap. 3.6.4, Seite 30). Die Bildung von Nebenprodukten konnte dabei nicht beobachtet werden. Es war in allen Fällen eine hohe Reaktivität des Katalysatorsystems gegeben, die sogar bei endständig substituierten Allylacetalen vom Typ **28c** und in 1-Position substituierten Allylacetalen vom Typ **28b** zu vollständigem Umsatz führte (s. Tab. 13, Seite 31). Damit ist ein verbessertes System im Vergleich mit den vorher eingesetzten Rutheniumkatalysatoren für diese Substrate verfügbar.

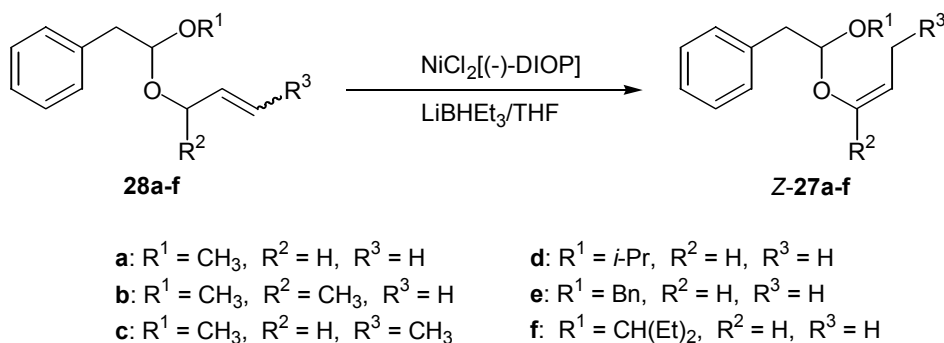


Abb. 74: Z-selektive Doppelbindungsisomerisierung der O-Alkyl-O-allylacetale **28a-f**

Die so gewonnenen Vinylacetale **27** konnten durch Lewisäure katalysiert zu den Aldehyden **7a**, **7c-f** und dem Keton **7b** umgelagert werden (s. Tab. 14 und 15, Seite 37 ff.)

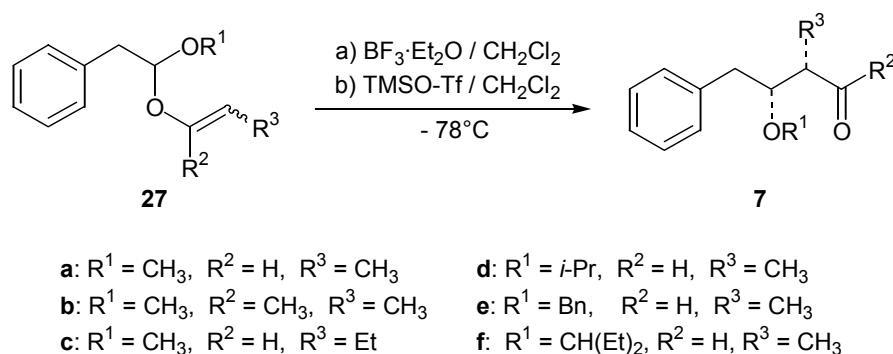


Abb. 75: Darstellung von **7a-f** durch Vinylacetalumlagerung von **28a-f**

Auf diese Weise konnten neue Bausteine für die Synthese nicht-natürlicher ADDA-Derivate auf einem leicht zugänglichem Weg dargestellt werden.

Der zugrunde liegende Reaktionsmechanismus der Vinylacetalumlagerung konnte durch ein Kreuzungsexperiment eindeutig als intermolekular bewiesen werden (s. Kap. 3.8, Seite 46). Somit konnte für den Reaktionsverlauf der Vinylacetalumlagerung von Verbindungen des Typs **27** der von Suzuki postulierte Mechanismus<sup>56</sup> verifiziert werden.

Bei der Vinylacetalumlagerung konnten als Nebenprodukte mit den größten Anteilen Phenylacetaldehyd **90** und *E*-2-Methyl-4-phenyl-but-2-enal **91** identifiziert werden. Interessant dabei ist das Auftreten von *E*-**91**, da es durch  $\beta$ -Elimination wahrscheinlich nur aus dem *syn*-Aldehyd **7a** gebildet werden kann. *Z*-**91** war nicht zu beobachten, woraus man auf eine höhere Stabilität gegenüber einer  $\beta$ -Elimination des *anti*-Aldehyds **7a** schließen könnte.

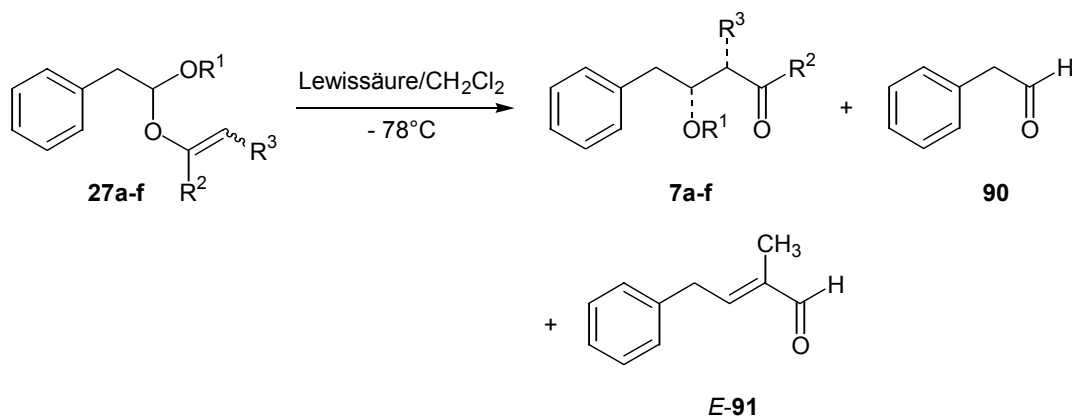


Abb. 76: Nebenprodukte der Vinylacetalumlagerung von **27a-f**

Ausgehend vom Vinylacetal *E*-**27a** konnte der gewünschte *syn*-Aldehyd **7a** mit einer guten Diastereoselektivität von 92% in einer Ausbeute von bis zu 77% hergestellt werden. Die aufgetretenen Diastereoselektivitäten bei der Umsetzung der einzelnen Isomere von **27a** konnten mithilfe der postulierten Übergangszustände erklärt werden (s. Kap. 3.11).

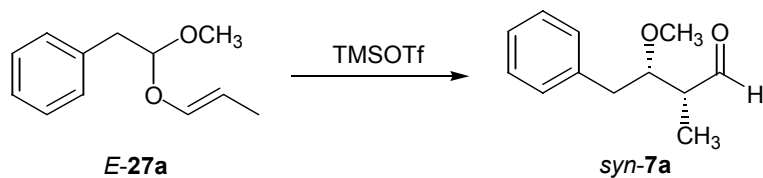


Abb. 77: *syn*-selektive Vinylacetalumlagerung von *E*-**27a**

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wurde eine Oxidation von 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanal **7a** zu 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutansäure **115** durchgeführt. Diese Substanz findet zurzeit bereits Verwendung als analytischer Standard bei der Microcystin-Quantifizierung.

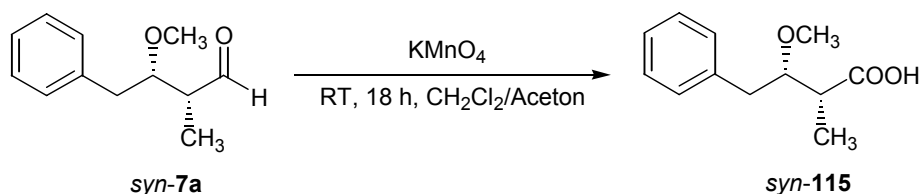


Abb. 78: Darstellung von *syn*-3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutansäure **115**

Der *syn*-Aldehyd **7a** konnte danach durch Wittigreaktion mit **114** in den *syn*-konfigurierten Ester **12** überführt werden. Dabei ist anzumerken, dass in diesem Fall ausschließlich der *E*-konfigurierte Ester entsteht, wie es aufgrund der in Kapitel 3.13 erläuterten Theorie zu erwarten war.

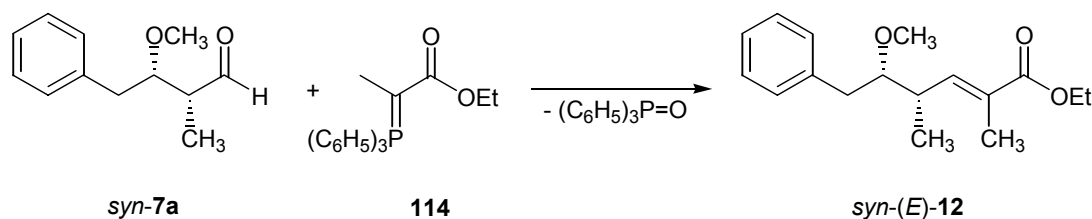


Abb. 79: Wittigreaktion zur Darstellung von *syn-(E)*-**12**

Anschließend wurde der *syn-(E)*-Ester **12** durch Reduktion in den *syn-(E)*-Alkohol **5** überführt. Damit konnte das C5-C10-Fragment von ADDA dargestellt werden.

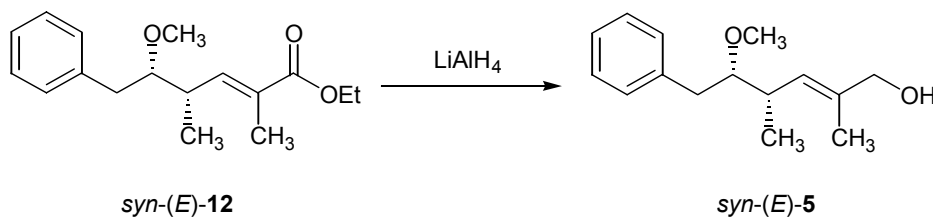


Abb. 80: Darstellung von *syn-(E)*-**5**

Gezeigt werden konnte, dass durch Isomerisierung von O-Alkyl-O-allyl-Acetalen zu O-Alkyl-O-vinyl-Acetalen durch NiCl<sub>2</sub>[(-)-DIOP] und anschließende TMSOTf-initiierte Vinylacetalumlagerung eine einfache und diastereoselektive Synthese von natürlichen und nicht-natürlichen C5-C10-Fragmenten von ADDA möglich ist. Die Synthese und biologische Aktivität natürlicher und nicht-natürlicher ADDA-Abkömmlinge ist Gegenstand weitergehender Forschungen.

Abbildung 81 zeigt eine Übersicht aller von *E-27a* ausgehend hergestellten Verbindungen:

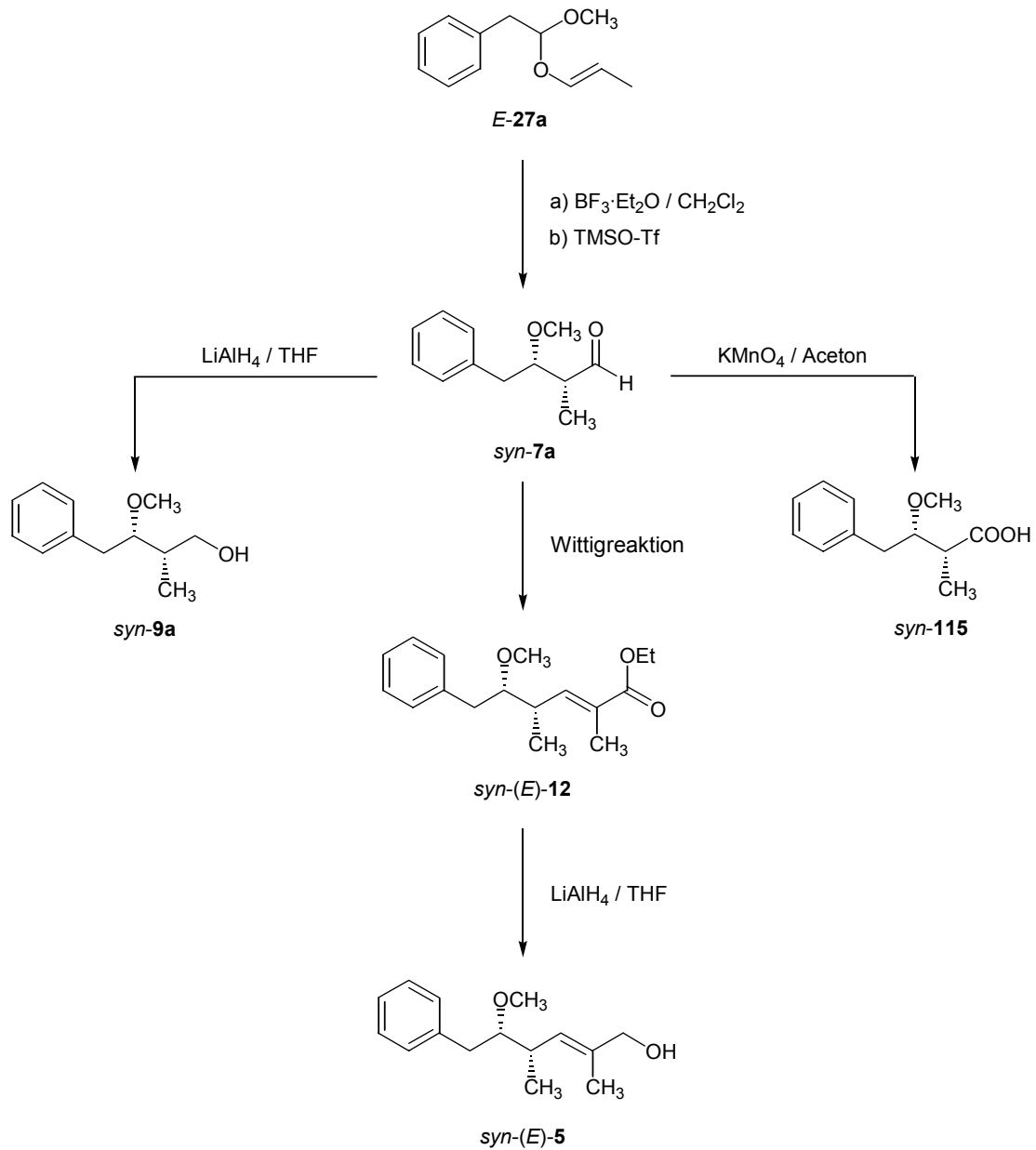


Abb. 81: Übersicht aller von *E-27a* ausgehend synthetisierten Verbindungen

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Geräteparameter und Hilfsmittel

NMR-Spektroskopie: Varian Unity INOVA 500;  $^1\text{H}$  (500 MHz) mit Indirect Detection Probenkopf und TMS als internem Standard;  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) mit Breitband Probenkopf, referenziert auf das jeweilige Lösungsmittel. Chemische Verschiebungen in ppm.

Gaschromatographie: Varian Star 3400 C; CS Fused Silica Kapillarsäule 25m·0.25 mm ID FS-OV-1-CB 0.5; Detektor FID; Carriergas  $\text{N}_2$

Temperaturprogramm 1: Start 80°C, 1 min, 5°C/min bis 250°C

Temperaturprogramm 2: Start 100°C, 1 min, 10°C/min bis 300°C

Infrarotspektroskopie: Bio-Rad FTS 40-A; Filmaufnahmen mit NaCl-Platten, Diffuse Reflexionsaufnahmen in KBr

Säulenchromatographie: Merck Kieselgel 60, Korngröße 0.063-0.200 mm (70-230 mesh ASTM); Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1.

Massenspektrometer: Shimadzu MS QP 5000, GC 17 A, Säule SGE HT8 25 m·0.32 mm ID, 0.25  $\mu\text{m}$  Filmdicke; E.I., 70 eV, 1mA; Angabe der m/z-Werte in dimensionslosen Zahlen, Peakintensitäten in Prozent bezogen auf den Basispeak.

Lösungsmittel: Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Verfahren gereinigt und getrocknet.

Schmelzpunkte: Alle angegebenen Schmelzpunkte wurden in offenen Glaskapillaren mit einer Bestimmungsapparatur (Fa. Büchi) nach Prof. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert.

Siedepunkte (unkorrigiert): Alle zugehörigen Druckangaben in Torr.

Schutzgas: Stickstoff 5.0

## 5.2 Darstellung der Allylacetale

### 5.2.1 O-Allyl-O-methylacetale 28a-c

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu 0.24 mol Phenylacetaldehyd-dimethylacetal **47** und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure werden unter Rühren langsam 0.24 mol des entsprechenden Allylalkohols zugetropft. Dann wird die Reaktionsmischung 24 h lang auf 75°C erhitzt. Die abgekühlte Lösung schüttelt man mit 50 ml gesättigter K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit 100 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

Anschließend wird der Kolbeninhalt im Wasserstrahlvakuum über eine Fischer-Spaltrohrkolonne destilliert. Da es sich bei der Transacetalisierung um eine Gleichgewichtsreaktion handelt erhält man bei der Destillation auch Phenylacetaldehyd-dimethylacetal zurück, welches erneut eingesetzt werden kann.

#### (2-Allyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol **28a**

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: bis zu 82%, Sdp.<sub>15</sub>118°C

IR (Film):  $\nu=3087, 2930, 2832, 1497, 1434, 1347, 1123, 1061, 748, 700 \text{ cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=2.94$  (d, 2 H, J=5.6, CH<sub>2</sub>), 3.34 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.98/4.12 (dddd, 1 H, J=12.7, 5.5, 1.5, 1.5, OCH<sub>2</sub>), 4.65 (t, 1 H, J=5.6, OCHO), 5.13 (dddd, 1 H, J=1.7, 10.4, 1.5, 1.5, =CH<sub>trans</sub>), 5.23 (dddd, 1 H, J=1.7, 17.1, 1.5, 1.5, =CH<sub>cis</sub>), 5.86 (dddd, 1 H, J=17.1, 10.4, 5.5, 5.5, CH=), 7.26 (m, 5 H, arom. H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=40.09$  (Ar-CH<sub>2</sub>), 53.09 (OCH<sub>3</sub>), 67.16 (OCH<sub>2</sub>), 104.03 (OCHO), 116.69 (=CH<sub>2</sub>), 126.36 (Ar-C4), 128.27 (Ar-C2,6), 129.49 (Ar-C3,5), 134.48 (CH=), 136.98 (Ar-C1).

**[2-(But-3-enyl-2-oxy)-2-methoxy-ethyl]benzol 28b**

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: bis zu 75%, Sdp.<sub>16</sub>120°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (2 Diastereomere): δ=1.11/1.27 (d, 3H, J=6.5, OCH-CH<sub>3</sub>), 2.89/2.92 (2xdd, 2H, J=13.8, 5.6, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (dddq, 1H, J=6.8, 6.5, 1.0, 1.0, OCH-CH<sub>3</sub>), 4.15 (dddq, 1H, J=7.4, 6.5, 1.0, 1.0, OCH-CH<sub>3</sub>), 4.63/4.66 (dd, 1H, J=5.6, 5.6, CH<sub>2</sub>-CH), 5.01 (ddd, 1H, J=10.2, 1.7, 1.0, C=CH<sub>cis</sub>), 5.04 (ddd, 1H, J=17.5, 1.7, 1.0, C=CH<sub>trans</sub>), 5.08 (ddd, 1H, J= 10.4, 1.6, 1.0, C=CH<sub>cis</sub>), 5.15 (ddd, 1H, J=17.2, 1.6, 1.0, C=CH<sub>trans</sub>), 5.52 (ddd, 1H, J=17.5, 10.2, 7.4, CH=CH<sub>2</sub>), 5.85 (ddd, 1H, J=17.2, 10.4, 6.8, CH=CH<sub>2</sub>), 7.24 (m, 5H, arom. H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (2 Diastereomere): δ=20.8/21.6 (CH<sub>3</sub>), 40.4/41.0 (Ar-CH<sub>2</sub>), 52.0/53.3 (OCH<sub>3</sub>), 73.9/74.2 (OCH-CH<sub>3</sub>), 101.9/103.2 (CH<sub>2</sub>-CH), 114.9/115.9 (=CH<sub>2</sub>), 126.2/126.3 (Ar-C<sub>4</sub>), 128.1/128.2 (Ar-C<sub>2,6</sub>), 129.5/129.6 (Ar-C<sub>3,5</sub>), 137.1 (Ar-C<sub>1</sub>), 139.8/140.5 (CH-CH<sub>2</sub>)

**(2-Crotyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol 28c**

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: bis zu 86%, Sdp.<sub>15</sub>133°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1.69 (dddd, 3 H, J=6.3, 1.4, 1.4, 1.4, CH-CH<sub>3</sub>), 2.93 (d, 2 H, J=5.5, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.32 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (dddq, 1 H, J=11.7, 6.4, 1.2, 1.4, O-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CH), 4.05 (dddq, 1 H, J=11.7, 6.1, 1.2, 1.4, O-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CH), 4.63 (t, 1 H, J=5.5, Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 5.52 (dddq, 1 H, J=15.1, 6.4, 6.1, 1.4, O-CH<sub>2</sub>-CH), 5.67 (dddq, 1 H, J=15.1, 6.3, 1.2, 1.2, CH-CH<sub>3</sub>), 7.25 (m, 5 H, Ar)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=18.43 (CH-CH<sub>3</sub>), 40.17 (Ar-CH<sub>2</sub>), 53.06 (OCH<sub>3</sub>), 67.19 (OCH<sub>2</sub>), 103.91 (OCHO), 126.33 (Ar-C<sub>4</sub>), 127.23 (CH<sub>2</sub>=CH), 128.27 (Ar-C<sub>2,6</sub>), 128.8 (CH-CH<sub>3</sub>), 129.48 (Ar-C<sub>3,5</sub>), 131.08 (Ar-C<sub>1</sub>)

## 5.2.2 O-Alkyl-O-allylacetale 28d-f

### Allgemeine Arbeitsvorschrift

0.24 mol Allylkohol und 0.24 mol des entsprechenden Alkohols werden unter Rühren langsam zu 0.24 mol Phenylacetaldehyd-dimethylacetal **47** und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure getropft. Dann wird die Reaktionsmischung 24 h lang auf 75°C erhitzt. Die abgekühlte Lösung schüttelt man mit 50 ml gesättigter K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit 100 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

Anschließend wird der Kolbeninhalt im Wasserstrahlvakuum über eine Fischer-Spaltrohrkolonne destilliert. Da es sich bei der Transacetalisierung um eine Gleichgewichtsreaktion handelt erhält man bei der Destillation auch Phenylacetaldehyd-dimethylacetal zurück, welches erneut eingesetzt werden kann.

### (2-Allyloxy-2-isopropoxy-ethyl)benzol **28d**

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: bis zu 22%, Sdp.<sub>15</sub>126°C

IR (Film):  $\nu=3035, 2973, 2926, 1497, 1455, 1331, 1031, 923, 748, 700 \text{ cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=0.99/1.19$  (2xd, 6 H, J=6.14, CH-CH<sub>3</sub>), 2.90/2.95 (2xdd, 2 H, J=13.7, 5.55, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.79 (qq, 1 H, J=6.14, 6.14, CH-CH<sub>3</sub>), 4.05 (dddd, 1 H, J=12.86, 5.55, 1.46, 1.46, O-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CH), 4.12 (dddd, 1 H, J=12.86, 5.26, 1.46, 1.46, O-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CH), 4.73 (t, 1 H, J=5.55, Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 5.12 (dddd, 1 H, J=10.23, 1.76, 1.46, 1.46, C=CH<sub>trans</sub>), 5.23 (dddd, 1 H, J=17.24, 1.76, 1.46, 1.46, C=CH<sub>cis</sub>), 5.86 (dddd, 1 H, J=17.24, 10.23, 5.55, 5.26, CH=CH<sub>2</sub>), 7.22 (m, 5 H, Ar)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=22.22/23.18$  (OCH-CH<sub>3</sub>), 41.52 (Ar-CH<sub>2</sub>), 66.02 (O-CH<sub>2</sub>), 69.36 (OCH-CH<sub>3</sub>), 102.05 (OCHO), 116.39 (CH=CH<sub>2</sub>), 126.26 (Ar-C4), 128.12 (Ar-C2,6), 129.67 (Ar-C3,5), 134.78 (O-CH<sub>2</sub>-CH), 137.26 (Ar-C1)



**(2-Allyloxy-2-benzyloxy-ethyl)benzol 28e**

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: bis zu 45%, Sdp.<sub>1</sub> 120°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=3.02 (d, 2H, J=5.8, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.02/4.14 (dddd, 2H, J=12.8, 5.3, 1.5, 1.5, OCH<sub>2</sub>), 4.5/4.66 (2xd, 2H, J=11.9, OCH<sub>2</sub>-Ar), 4.83 (t, 1H, J=5.8, Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 5.14 (dddd, 1H, J=10.4, 1.5, 1.5, 1.5, C=CH<sub>trans</sub>), 5.23 (dddd, 1H, J=17.2, 1.5, 1.5, 1.5, C=CH<sub>cis</sub>), 5.86 (dddd, 1H, J=17.2, 10.4, 5.3, 5.3, CH=CH<sub>2</sub>), 7.26 (m, 5H, arom. H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=40.51 (Ar-CH<sub>2</sub>), 66.89 (OCH<sub>2</sub>-CH=), 67.10 (OCH<sub>2</sub>-Ar), 103.91 (OCHO), 116.64 (=CH<sub>2</sub>), 126.30/127.49 (Ar-C<sub>4</sub>), 127.60/128.28 (Ar-C<sub>2,6</sub>), 129.33/129.45 (Ar-C<sub>3,5</sub>), 134.40 (CH=), 136.90/137.93 (Ar-C<sub>1</sub>).

**[2-Allyloxy-2-(3-pentoxy)-ethyl]benzol 28f**

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: bis zu 15%, Sdp.<sub>3</sub> 113°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=0.7/0.92 (2xt, 3H, J=7.4, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.36 (m, 2H, CH<sub>2a</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.54 (dq, 2H, J=7.4, 6.0 CH<sub>2b</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.92/2.96 (2xdd, 2H, J=13.6, 5.0, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.41 (m, 1H, OCH-CH<sub>2</sub>), 4.03/4.11 (2xdddd, 1H, J=12.7, 5.4, 1.5, 1.5, OCH<sub>2</sub>), 4.74 (t, 1H, J=5.0, Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 5.11 (dddd, 1H, J=10.5, 3.0, 1.5, 1.5, C=CH<sub>trans</sub>), 5.22 (dddd, 1H, J=17.2, 3.0, 1.5, 1.5, C=CH<sub>cis</sub>), 5.84 (dddd, 1H, J=17.2, 10.5, 5.4, 5.4, CH=CH<sub>2</sub>), 7.24 (m, 5H, arom. H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=9.68/9.79 (CH<sub>3</sub>), 25.41/25.48 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 40.64 (Ar-CH<sub>2</sub>), 67.11 (O-CH<sub>2</sub>), 79.39 (OCH-CH<sub>2</sub>), 105.24 (OCHO), 116.61 (CH=CH<sub>2</sub>), 126.28 (Ar-C<sub>4</sub>), 128.15 (Ar-C<sub>2,6</sub>), 129.32 (Ar-C<sub>3,5</sub>), 134.38 (O-CH<sub>2</sub>-CH), 136.88 (Ar-C<sub>1</sub>)

### 5.3 Darstellung der Übergangsmetallkatalysatoren

#### 5.3.1 Darstellung von Tris-(triphenylphosphin)-ruthenium(II)-dichlorid: $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ <sup>88,89</sup>

3 g (11.48 mmol)  $\text{RuCl}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$  werden 15 min unter Stickstoff in 500 ml abs. Methanol zum Rückfluss erhitzt. Eventuell noch vorhandene unlösliche Rückstände werden durch Filtration mittels einer Schutzgasfritte entfernt. Dann gibt man 18 g (68.5 mmol) Triphenylphosphan zu und erhitzt weitere 3 h unter Stickstoff zum Rückfluss.

Nach dem Abkühlen wäscht man mit absolutem Diethylether, bis das überschüssige Triphenylphosphan entfernt worden ist, saugt die ausgefallenen braunen Kristalle ab und trocknet im Vakuumexsikkator über  $\text{P}_4\text{O}_{10}$ . Die gesamte Umsetzung erfolgt unter Schutzgas, das Produkt ist jedoch an Luft lagerfähig.

Brauner Feststoff, Ausbeute: 10.6 g (96%).

#### 5.3.2 Darstellung von (-)-2,3-*O*-*i*-Propyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis-(diphenylphosphino)-butan-nickel(II)-dichlorid: $\text{NiCl}_2[(-)\text{-DIOP}]$ <sup>22,90</sup>

Der Ligand (-)-DIOP wurde nach Literaturangaben in einer fünfstufigen Synthese aus L-(+)-Weinsäure dargestellt.<sup>35,91-94</sup>

0.95 g (4 mmol)  $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  werden in 10 ml abs. Ethanol, 2 g (4 mmol) (-)-DIOP in ca. 7 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend gibt man die (-)-DIOP Lösung langsam zur ethanolischen Lösung des Nickelchlorids. Es fällt sofort ein rötlich-violetter Niederschlag aus, die Lösung verfärbt sich braun. Nach Zugabe von 10 ml abs. Diethylether lässt man die Lösung noch 10 min rühren und saugt den entstandenen Katalysator ab. Der Katalysator wird zweimal mit je 5 ml abs. Diethylether gewaschen und am Schaumkopf im Hochvakuum 1-2 Stunden getrocknet. Die gesamte Umsetzung erfolgt unter Schutzgas, das Produkt ist jedoch an Luft lagerfähig.

Violetter Feststoff, Ausbeute: 1.96 g, (78%).

## 5.4 Darstellung der Vinylacetale

### 5.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Isomerisierung mit $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$

In einem 100 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden unter Feuchtigkeitsausschluss und Schutzgas 50 mmol des Allylacetals in 30 ml abs. Methanol vorgelegt. Dann gibt man 0.5 g (0.52 mmol)  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  im Stickstoffstrom zu und erhitzt auf 65°C. Nach Zugabe von 0.059 g (1.56 mmol)  $\text{NaBH}_4$  lässt man den Ansatz bis zum vollständigen Umsatz unter Rückfluss und Stickstoffatmosphäre sieden.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Die relativen Verhältnisse der Isomere zueinander werden mit Hilfe der Gaschromatographie geklärt.

### 5.4.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Isomerisierung mit $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{DIOP})_3$

In einem 100 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden unter Feuchtigkeitsausschluss und Schutzgas 0.185 g (0.1 mmol)  $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{DIOP})_3$  und 0.013 g (0.33 mmol)  $\text{NaBH}_4$  in 20 ml abs. Ethanol vorgelegt. Nach dem Erhitzen auf 80°C erhält man innerhalb weniger Minuten eine orangefarbene Lösung. Dann gibt man 20 mmol des Allylacetals per Spritze zu und lässt den Ansatz bis zum vollständigen Umsatz unter Rückfluss sieden.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Die relativen Verhältnisse der Isomere zueinander werden mit Hilfe der Gaschromatographie geklärt.

### 5.4.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Isomerisierung mit $\text{NiCl}_2[(-)\text{-DIOP}]$

In einem 50 ml Dreihalskolben mit Gaseinleitungsrohr und Septum werden unter Feuchtigkeitsausschluss und Schutzgas 0.226 g (0.36 mmol)  $\text{NiCl}_2[(-)\text{-DIOP}]$  in 10 ml abs. THF vorgelegt. 18 mmol des Allylacetals werden per Spritze zugegeben und die Lösung wird auf 0°C abgekühlt. Dann wird ebenfalls per Spritze 0.36 ml (0.36 mmol)  $\text{LiEtBH}_4$  (1 M in THF) langsam in die Lösung gegeben. Der Ansatz wird bis zum vollständigen Umsatz bei 0°C gerührt. Anschließend gibt man 10 ml Diethylether dazu, extrahiert die organische Phase dreimal mit je 10 ml Wasser, wäscht die wässrige Phase mit Diethylether und trocknet die vereinigten organischen Phasen über  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Die relativen Verhältnisse der Isomere zueinander werden mit Hilfe der Gaschromatographie geklärt.

#### 5.4.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Isomerisierung mit $[\text{Ir}(\text{PPh}_2\text{Me})_2(\text{COD})]\text{PF}_6$ <sup>95,96</sup>

In einem 50 ml Dreihalskolben mit Gaseinleitungsrohr und Septum werden unter Feuchtigkeitsausschluss und Schutzgas 0.015 g (0.018 mmol)  $[(\text{COD})\text{Ir}(\text{PMe}_3\text{Ph}_2)_2]\text{PF}_6$  in 2 ml abs. THF vorgelegt.

Die Aktivierung des Katalysators erfolgt durch Zugabe von 0.018 ml (0.018 mmol)  $\text{LiEtBH}_4$  (1 M Lösung in THF). Dabei verändert die Lösung die Farbe von rot nach schwach gelb. Anschließend wird wieder Schutzgasatmosphäre hergestellt und 0.97 mmol des Allylacetals in 3 ml abs. THF zugegeben. Der Ansatz wird bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand über eine Florisil-Säule (4x1 cm, Diethylether/Hexan 1:9) gereinigt. Die relativen Verhältnisse der Isomere zueinander werden mit Hilfe der Gaschromatographie geklärt.

**[2-Methoxy-2-(prop-1-enoxy)-ethyl]benzol 27a**

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: 96%, Sdp.<sub>15</sub> 116-120°C

IR (Film):  $\nu=3087, 2930, 2832, 1674, 1497, 1455, 1368, 1144, 1089, 981, 923, 749, 700$   $\text{cm}^{-1}$

***Z*-27a**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.59$  (dd, 3 H,  $J=6.7, 1.7$ , =CH-CH<sub>3</sub>), 2.97 (d, 2 H,  $J=5.7$ , Ar-CH<sub>2</sub>), 3.37 (s, 3 H, O-CH<sub>3</sub>), 4.49 (dq, 1 H,  $J=6.7, 6.5$ , =CH-CH<sub>3</sub>), 4.78 (t, 1 H,  $J=5.7$ , Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 6.18 (dq, 1 H,  $J=6.5, 1.7$ , O-CH=CH), 7.24 (m, 5 H, Ar)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=9.41$  (CH-CH<sub>3</sub>), 40.74 (Ar-CH<sub>2</sub>), 54.66 (OCH<sub>3</sub>), 102.78 (OCHO), 105.33 (CH-CH<sub>3</sub>), 126.52 (Ar-C4), 128.29 (Ar-C2,6), 129.62 (Ar-C3,5), 136.38 (Ar-C1), 140.73 (O-CH=CH)

***E*-27a**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.55$  (dd, 3 H,  $J=6.8, 1.7$ , =CH-CH<sub>3</sub>), 2.94 (dd, 1 H,  $J=14.1, 5.6$ , Ar-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CH), 2.96 (dd, 1 H,  $J=14.1, 5.6$ , Ar-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-CH), 3.36 (s, 3 H, O-CH<sub>3</sub>), 4.76 (dd, 1 H,  $J=5.6, 5.6$ , Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 5.06 (dq, 1 H,  $J=12.2, 6.8$ , =CH-CH<sub>3</sub>), 6.24 (dq, 1 H,  $J=12.2, 1.7$ , O-CH=CH), 7.26 (m, 5 H, Ar)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=12.53$  (=CH-CH<sub>3</sub>), 40.42 (Ar-CH<sub>2</sub>), 54.47 (OCH<sub>3</sub>), 103.7 (OCHO), 104.8 (=CH-CH<sub>3</sub>), 126.5 (Ar-C4), 128.3 (Ar-C2,6), 129.5 (Ar-C3,5), 136.4 (Ar-C1), 142 (O-CH=C)

MS (70eV)  $m/z$  (rel.%): 163 (1,89); 162 (1,89); 136 (1,89); 135 (15,09); 134 (1,89); 122 (0,94); 121 (7,56); 120 (4,72); 115 (1,89); 105 (3,77); 104 (3,77); 103 (44,34); 102 (1,89); 101 (4,72); 93 (1,89); 92 (8,49); 91 (43,39); 90 (1,89); 89 (3,77); 79 (1,89); 78 (1,89); 77 (5,66); 65 (6,60); 63 (3,77); 61 (100); 51 (4,72); 43 (22,64)

**[2-(2-Buten-2-oxo)-2-methoxy-ethyl]benzol 27b**

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: 96%, Sdp.<sub>15</sub>125-130°C

**Z-27b**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1.54 (dq, 3H, J=5.3, 1.0, CH-CH<sub>3</sub>), 1.75 (dq, 3H, J=1.0, 1.0, CH<sub>3</sub>-C=), 2.99 (d, 2H, J=5.8, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.34 (s, OCH<sub>3</sub>), 4.64 (m, 1H, =CH-CH<sub>3</sub>), 5.0 (t, 1H, J=5.8, CH<sub>2</sub>-CH)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=10.3 (CH-CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>-C=), 40.6 (Ar-CH<sub>2</sub>), 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 101.8 (OCHO), 105.4 (=CH-CH<sub>3</sub>), 126.4 (Ar-C4), 128.2 (Ar-C2,6), 129.5 (Ar-C3,5), 136.8 (Ar-C1), 148.8 (O-C=)

**E-27b**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1.56 (dq, 3H, J=6.8, 1.5, CH-CH<sub>3</sub>), 1.77 (dq, 3H, J=1.0, 1.5, CH<sub>3</sub>-C=), 2.96 (d, 2H, J=5.8, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.33 (s, OCH<sub>3</sub>), 4.55 (qq, 1H, J=6.8, 1.0, CH-CH<sub>3</sub>), 5.0 (t, 1H, J=5.8, CH<sub>2</sub>-CH)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=12.0 (CH-CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>-C=), 40.2 (Ar-CH<sub>2</sub>), 53.4 (OCH<sub>3</sub>), 102.0 (OCHO), 105.5 (=CH-CH<sub>3</sub>), 126.4 (Ar-C4), 128.1 (Ar-C2,6), 129.5 (Ar-C3,5), 136.8 (Ar-C1), 150.9 (O-C=)

**[2-(But-1-enoxy)-2-methoxy-ethyl]benzol 27c**

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: 96%, Sdp.<sub>16</sub>126-130°C

IR (Film): ν=3031, 2963, 1664, 1497, 1455, 1240, 1139, 1055, 748, 698 cm<sup>-1</sup>

**Z-27c**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=0.95 (t, 3 H, J=7.3, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.09 (ddq, 2 H, J=7.4, 7.3, 1.5, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.97 (d, 2 H, J=5.6, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.37 (s, 3 H, O-CH<sub>3</sub>), 4.45 (dt, 1 H, J=6.2, 7.4, =CH-CH<sub>2</sub>), 4.76 (t, 1 H, J=5.6, Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 6.13 (dt, 1 H, J=6.2, 1.5, O-CH=CH), 7.24 (m, 5 H, Ar)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=14.37 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 17.53 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 40.7 (Ar-CH<sub>2</sub>), 54.64 (OCH<sub>3</sub>), 105.35 (OCHO), 110.43 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 126.51 (Ar-C4), 128.31 (Ar-C2,6), 129.6 (Ar-C3,5), 136.37 (Ar-C1), 139.49 (O-CH=CH)

**E-27c**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0.97$  (t, 3 H,  $J=7.3$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.93 (ddq, 2 H,  $J=7.3$ , 7.3, 1.4,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 2.97 (d, 2 H,  $J=5.6$ ,  $\text{Ar-CH}_2$ ), 3.37 (s, 3 H,  $\text{O-CH}_3$ ), 4.76 (t, 1 H,  $J=5.6$ ,  $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}$ ), 5.14 (dt, 1 H,  $J=12.2$ , 7.3,  $=\text{CH-CH}_2$ ), 6.24 (dt, 1 H,  $J=12.2$ , 1.4,  $\text{O-CH=CH}$ ), 7.24 (m, 5 H, Ar)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=14.89$  ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 20.97 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 40.44 ( $\text{Ar-CH}_2$ ), 54.52 ( $\text{OCH}_3$ ), 104.83 ( $\text{OCHO}$ ), 111.02 ( $\text{CH=CH-CH}_2$ ), 126.51 (Ar-C4), 128.31 (Ar-C2,6), 129.6 (Ar-C3,5), 136.37 (Ar-C1), 141 ( $\text{O-CH=CH}$ )

**[2-Isopropoxy-2-(prop-1-enoxy)-ethyl]benzol 27d**

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: 96%, Sdp.<sub>16</sub>127-131°C

IR (Film):  $\nu=3034$ , 2973, 2929, 1673, 1497, 1455, 1332, 1137, 1030, 750, 699  $\text{cm}^{-1}$

**Z-27d**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.02$  (d, 3 H,  $J=6.2$ ,  $\text{O-CH-CH}_3$ ), 1.19 (d, 3 H,  $J=6.2$ ,  $\text{O-CH-CH}_3$ ), 1.57 (dd, 3 H,  $J=6.8$ , 1.7,  $\text{CH-CH}_3$ ), 2.94 (2 x dd, 2 H,  $J=13.8$ , 5.7,  $\text{Ar-CH}_2$ ), 3.84 (qq, 1 H,  $J=6.2$ , 6.2,  $\text{OCH-CH}_3$ ), 4.48 (dq, 1 H,  $J=6.8$ , 6.4,  $=\text{CH-CH}_3$ ), 4.91 (dd, 1 H,  $J=5.7$ , 5.7,  $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}$ ), 6.23 (dq, 1 H,  $J=6.4$ , 1.7,  $\text{OCH=CH}$ ), 7.24 (m, 5 H, Ar)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=9.46$  ( $=\text{CH-CH}_3$ ), 21.68/23.08 ( $\text{OCH-CH}_3$ ), 41.64 ( $\text{Ar-CH}_2$ ), 69.95 ( $\text{OCH-CH}_3$ ), 102.45 ( $\text{OCHO}$ ), 102.6 ( $=\text{CH-CH}_3$ ), 126.4 (Ar-C4), 128.16 (Ar-C2,6), 129.68 (Ar-C3,5), 136.7 (Ar-C1), 140.11 ( $\text{O-CH=CH}$ )

**E-27d**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0.99$  (d, 3 H,  $J=6.2$ ,  $\text{O-CH-CH}_3$ ), 1.19 (d, 3 H,  $J=6.2$ ,  $\text{O-CH-CH}_3$ ), 1.55 (dd, 3 H,  $J=6.8$ , 1.6,  $\text{CH-CH}_3$ ), 2.88 (dd, 1 H,  $J=14$ , 6.2,  $\text{Ar-CH}_a$ ), 2.97 (dd, 1 H,  $J=14$ , 5.1,  $\text{Ar-CH}_b$ ), 3.82 (qq, 1 H,  $J=6.2$ , 6.2,  $\text{OCH-CH}_3$ ), 4.86 (dd, 1 H,  $J=6.2$ , 5.1,  $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}$ ), 5.02 (dq, 1 H,  $J=12.2$ , 6.8,  $=\text{CH-CH}_3$ ), 6.27 (dq, 1 H,  $J=12.2$ , 1.6,  $\text{OCH=CH}$ ), 7.24 (m, 5 H, Ar)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=12.59$  ( $=\text{CH-CH}_3$ ), 21.71/23.25 ( $\text{OCH-CH}_3$ ), 41.42 ( $\text{Ar-CH}_2$ ), 69.95 ( $\text{OCH-CH}_3$ ), 102.45 ( $\text{OCHO}$ ), 102.6 ( $=\text{CH-CH}_3$ ), 126.4 (Ar-C4), 128.16 (Ar-C2,6), 129.68 (Ar-C3,5), 136.7 (Ar-C1), 141.47 ( $\text{O-CH=CH}$ )

**[2-Benzyloxy-2-(prop-1-enoxy)-ethyl]benzol 27e**

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: 90%, Sdp.<sub>1</sub>120-123°C

**Z-27e**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1.61 (dd, 3H, J=6.8, 1.6, =CH-CH<sub>3</sub>), 3 (2xdd, 2H, J=13, 5.6, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.5 (dq, 1H, J=6.8, 6.8, =CH<sub>cis</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.66/4.73 (2 x d, 1H, J=13, OCH<sub>2</sub>-Ar), 4.95 (dd, 1H, J=5.6, 5.6, Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 6.24 (dq, 1H, J=6.8, 1.6, OCH<sub>cis</sub>=), 7.27 (m, 10H, arom. H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=9.5 (CH<sub>3</sub>-C=), 41 (Ar-CH<sub>2</sub>), 68.8 (OCH<sub>2</sub>-Ar), 103.1 (OCHO), 104 (=CH-CH<sub>3</sub>), 126.5/127.6 (Ar-C4), 127.6/128.2 (Ar-C2,6), 129.1/129.7 (Ar-C3,5), 136.9/138 (Ar-C1), 140.5 (O-CH=)

**E-27e**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1.56 (dd, 3H, J=6.8, 1.6, =CH-CH<sub>3</sub>), 3.02 (2xdd, 2H, J=13, 5.6, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.5/4.66 (2 x d, 1H, J=13, OCH<sub>2</sub>-Ar), 4.91 (dd, 1H, J=5.6, 5.6, Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 5.08 (dq, 1H, J=12.2, 6.8, =CH<sub>trans</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.29 (dq, 1H, J=12.2, 1.6, OCH<sub>trans</sub>=), 7.27 (m, 10H, arom. H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=12.6 (CH<sub>3</sub>-C=), 40 (Ar-CH<sub>2</sub>), 68.9 (OCH<sub>2</sub>-Ar), 103 (OCHO), 103.9 (=CH-CH<sub>3</sub>), 126.5/127.5 (Ar-C4), 127.7/128.3 (Ar-C2,6), 129/129.5 (Ar-C3,5), 136.4/137.5 (Ar-C1), 141.8 (O-CH=)

**[2-(3-Pentoxy)-2-(prop-1-enoxy)-ethyl]benzol 27f**

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: 96%, Sdp.<sub>3</sub>110-115°C

**Z-27f**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=0.66 (2xdt, 3H, J=7.4, 1.6, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.53 (dd, 3H, J=7.0, 1.6, =CH-CH<sub>3</sub>), 2.95 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.40 (m, 1H, OCH-CH<sub>2</sub>), 4.90 (dd, 1H, J=6.0, 5.7), 4.46 (dq, 1H, J=7.0, 6.5, =CH<sub>cis</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.23 (dq, 1H, J=6.5, 1.6, OCH<sub>cis</sub>=), 7.24 (m, 5H, arom. H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=9.27 (=CH-CH<sub>3</sub>), 9.65 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 25.39 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 40.6 (Ar-CH<sub>2</sub>), 79.43 (OCH-CH<sub>2</sub>), 103.56 (OCHO), 105.33 (=CH-CH<sub>3</sub>), 126.41 (Ar-C4), 128.21 (Ar-C2,6), 129.51 (Ar-C3,5), 136.2 (Ar-C1), 140.65 (O-CH=CH)



**E-27f**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0.9$  (2xdt, 3H,  $J=7.4, 1.6$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.50 (dd, 3H,  $J=7.0, 1.6$ ,  $=\text{CH-CH}_3$ ), 2.89 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.42 (m, 1H, OCH- $\text{CH}_2$ ), 4.86 (dd, 1H,  $J=6.0, 5.7$ ), 5.0 (dq, 1H,  $J=12.2, 7.0$ ,  $=\text{CH}_{\text{trans}}\text{-CH}_3$ ), 6.28 (dq, 1H,  $J=12.2, 1.6$ , OCH $_{\text{trans}}$ =), 7.24 (m, 5H, arom. H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=12.39$  ( $=\text{CH-CH}_3$ ), 9.78 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 25.51 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 40.3 (Ar- $\text{CH}_2$ ), 79.36 (OCH- $\text{CH}_2$ ), 102.66 (OCHO), 104.70 ( $=\text{CH-CH}_3$ ), 126.39 (Ar-C4), 128.17 (Ar-C2,6), 129.45 (Ar-C3,5), 136.1 (Ar-C1), 142.05 (O- $\text{CH=CH}$ )

**5.4.5 Darstellung von (2-Methoxy-2-propoxy-ethyl)benzol 68**

Zu 0.24 mol Phenylacetaldehyd-dimethylacetal **47** und einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure werden unter Rühren langsam 0.24 mol *n*-Propanol zugetropft. Dann wird die Reaktionsmischung 20 h lang auf 75°C erhitzt, bis kein Methanol mehr überdestilliert. Die abgekühlte Lösung schüttelt man mit 50 ml 50%iger  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit 100 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

Anschließend wird der Kolbeninhalt im Wasserstrahlvakuum über die Fischer-Spaltrohrkolonne fraktioniert.

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: 46.7%, Sdp.<sub>15</sub>119°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0.89$  (t, 3 H,  $J=7.4$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.58 (qt, 2 H,  $J=7.4, 6.7$   $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 2.92 (d, 2 H,  $J=5.7$ , Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.33 (s, 3 H, O- $\text{CH}_3$ ), 3.34 (dt, 1 H,  $J=6.7, 9.3$ , OCH $_{\text{a}}$ H $_{\text{b}}$ - $\text{CH}_2$ ), 3.57 (dt, 1 H,  $J=6.7, 9.3$ , OCH $_{\text{a}}$ H $_{\text{b}}$ - $\text{CH}_2$ ), 4.58 (t, 1 H,  $J=5.7$ , Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 7.28 (m, 5 H, Ar)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=10.62$  ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 22.98 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 40.17 (Ar- $\text{CH}_2$ ), 53.13 (O $\text{CH}_3$ ), 68.22 (OCH $_2$ ), 104.61 (OCHO), 126.24 (Ar-C4), 128.19 (Ar-C2,6), 129.46 (Ar-C3,5), 137.17 (Ar-C1)

## 5.5 Vinylacetalumlagerung

### 5.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Vinylacetalumlagerung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

75 mmol Vinylacetal werden in 20 ml absolutem Dichlormethan gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Nach Zugabe von 0.5 ml (4 mmol)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  wird 3 h bei  $-78^\circ\text{C}$  unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Die noch kalte Lösung wird auf 50 ml gesättigte  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung gegeben, anschließend wird die wässrige Phase zweimal mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird im Hochvakuum destilliert, bzw. direkt weiter in der Wittigreaktion verwendet.

### 5.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Vinylacetalumlagerung mit TMSOTf

10 mmol Vinylacetal werden in 20 ml absolutem Dichlormethan gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Nach Zugabe von 0.1 ml (0.55 mmol) TMSOTf wird bis zum vollständigen Umsatz bei  $-78^\circ\text{C}$  unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Die noch kalte Lösung wird auf 50 ml gesättigte  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung gegeben, anschließend wird die wässrige Phase zweimal mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird im Hochvakuum destilliert, bzw. direkt weiter in der Wittigreaktion verwendet.

### 5.5.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Vinylacetalumlagerung mit $\text{TiCl}_4$

27 mmol Vinylacetal werden in 25 ml absolutem Dichlormethan gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Nach Zugabe von 1.5 ml (14 mmol)  $\text{TiCl}_4$  wird 3 h bei  $-78^\circ\text{C}$  unter Stickstoffatmosphäre gerührt, wobei sich der Ansatz tiefrot färbt. Die noch kalte Lösung gießt man auf 100 ml Eiswasser, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit 20 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 50 ml 10%iger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und 50 ml Wasser gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Hochvakuum mit einer Kugelrohrdestille destilliert.

#### 5.5.4 Darstellung von $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{-Pr})_2$

9 ml (30 mmol)  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  werden in einem 100 ml Dreihalskolben unter Schutzgas in 30 ml abs. *n*-Hexan vorgelegt, dann werden 3.3 ml (30 mmol)  $\text{TiCl}_4$  unter Rühren langsam zugetropft und der Ansatz über Nacht stehen gelassen. Der Rückstand wird mittels einer Schutzgasfritte abgesaugt und mit 30 ml *n*-Hexan gewaschen. Anschließend wird nochmals mit *n*-Hexan umkristallisiert.

Leicht gelbliche, hygroskopische Kristalle, Ausbeute: 66 %, Smp.: n.best.

**3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanal 7a**

Gelbliches Öl, Ausbeute: 77.5%, Sdp.<sub>0.1</sub> 115°C

*syn-7a*

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1.16 (d, 3 H, J=7.1, CH-CH<sub>3</sub>), 2.36 (ddq, 1 H, J=7.1, 3.4, 0.7, CH-CHO), 2.71 (dd, 1 H, J=7.2, 13.7, Ar-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.97 (dd, 1 H, J=6.5, 13.7, Ar-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.28 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (ddd, 1 H, J=7.2, 6.5, 3.4, Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 7.24 (m, 5 H, Ar), 9.65 (d, 1 H, J=0.7, CHO)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=8 (CH-CH<sub>3</sub>), 37.9 (Ar-CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH-CHO), 58.4 (OCH<sub>3</sub>), 82.03 (CH-OCH<sub>3</sub>), 126.95 (Ar-C4), 129 (Ar-C2,6), 129.65 (Ar-C3,5), 138.46 (Ar-C1), 204.72 (CHO)

*anti-7a*

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1.11 (d, 3 H, J=7.1, CH-CH<sub>3</sub>), 2.54 (ddq, 1 H, J=7.1, 5.5, 2.1, CH-CHO), 2.82 (d, 2 H, J=6, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.27 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.64 (dt, 1 H, J=6, 5.5, Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 7.23 (m, 5 H, Ar), 9.69 (d, 1 H, J=2.1, CHO)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=10.8 (CH-CH<sub>3</sub>), 37.93 (Ar-CH<sub>2</sub>), 49.5 (CH-CHO), 58.5 (OCH<sub>3</sub>), 83.94 (CH-OCH<sub>3</sub>), 126.9 (Ar-C4), 129 (Ar-C2,6), 129.65 (Ar-C3,5), 138.28 (Ar-C1), 204.62 (CHO)

MS (70eV) m/z (rel.%): 161 (2.83); 160 (16.04); 159 (1.89); 145 (2.83); 135 (11.32); 134 (16.04); 132 (4.72); 131 (6.60); 129 (3.77); 128 (3.77); 117 (6.60); 116 (2.83); 115 (7.54); 106 (0.94); 105 (4.72); 104 (1.89); 103 (16.03); 102 (4.72); 101 (41.51); 100 (3.77); 92 (5.66); 91 (49.05); 89 (4.72); 79 (1.89); 78 (4.72); 77 (9.43); 74 (5.66); 73 (100); 72 (2.83); 71 (2.83); 65 (18.87); 63 (6.60); 57 (3.77); 55 (3.77); 53 (3.77); 51 (9.43); 45 (12.26); 41 (26.42)

**4-Methoxy-3-methyl-5-phenylpentan-2-on 7b**

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: 50%, Sdp.<sub>0,1</sub> 121°C

**Diastereomer A 7b**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1.17 (d, 3H, J=7.0, CH-CH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2.6 (dq, 1H, J=7.0, 4.9 CH-CH<sub>3</sub>), 2.76 (dd, 1H, J=13.5, 5.7, Ar-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.84 (dd, 1H, J=13.5, 7.0, Ar-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (ddd, 1H, J=7.0, 5.7, 4.9, CH<sub>2</sub>-CH), 7.24 (m, 5H, arom. H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=12.1 (CH-CH<sub>3</sub>), 30.1 (CO-CH<sub>3</sub>), 38.5 (Ar-CH<sub>2</sub>), 50.5 (CH-CO), 59 (OCH<sub>3</sub>), 83.8 (CH-OCH<sub>3</sub>), 127.1 (Ar-C4), 129.2 (Ar-C2,6), 130 (Ar-C3,5), 139.3 (Ar-C1), 211.9 (C=O)

**Diastereomer B 7b**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1.08 (d, 3H, J=7.0, CH-CH<sub>3</sub>), 2.16 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2.7 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>), 2.67 (dd, 1H, J=14.2, 7.1, Ar-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.93 (dd, 1H, J=14.2, 3.7, Ar-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.2 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.64 (ddd, 1H, J=7.1, 5.6, 3.7, CH<sub>2</sub>-CH), 7.24 (m, 5H, arom. H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=13.5 (CH-CH<sub>3</sub>), 30.9 (CO-CH<sub>3</sub>), 37.7 (Ar-CH<sub>2</sub>), 50.9 (CH-CO), 58.9 (OCH<sub>3</sub>), 84.8 (CH-OCH<sub>3</sub>), 127 (Ar-C4), 129 (Ar-C2,6), 129.7 (Ar-C3,5), 139.1 (Ar-C1), 212.5 (C=O)

**2-Ethyl-3-methoxy-4-phenylbutanal 7c**

Gelbliches Öl, Ausbeute: 50%, Sdp.<sub>0,1</sub> 120-122°C

IR (Film): ν=3064, 3029, 2963, 2933, 2877, 2829, 2724, 1721, 1604, 1501, 1459, 1359, 1123, 1094, 746, 700 cm<sup>-1</sup>

**Diastereomer A 7c**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=0.88 (t, 3 H, J=7.5, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.84 + 1.66 (2xm, 2 H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.27 (dddd, 1 H, J=4.9, 4.6, 4.6, 3.4, CH-CHO), 3.65 (ddd, 1 H, J=6.28, 5.57, 4.9, Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 2.81 + 2.9 (2xdd, 2 H, J=13.4, 6.25, 5.57, Ar-CH<sub>2</sub>), 7.25 (m, 5H, arom. H), 9.67 (d, 1 H, J=3.36, CHO)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=12.23$  ( $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $17.34$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ),  $37.81$  ( $\text{Ar-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $56.39$  ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $58.24$  ( $\underline{\text{C}}\text{H-CHO}$ ),  $82.92$  ( $\underline{\text{C}}\text{H-OCH}_3$ ),  $126.4$  ( $\text{Ar-C4}$ ),  $128.3$  ( $\text{Ar-C2,6}$ ),  $129.3$  ( $\text{Ar-C3,5}$ ),  $138.19$  ( $\text{Ar-C1}$ ),  $204.79$  ( $\underline{\text{C}}\text{HO}$ )

#### Diastereomer B **7c**

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0.95$  (t, 3 H,  $J=7.5$ ,  $\text{OCH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $1.77 + 1.6$  (2xm, 2 H,  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ),  $2.32$  (dddd, 1 H,  $J=4.6, 4, 4.6, 2.1$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H-CHO}$ ),  $3.75$  (ddd, 1 H,  $J=7.1, 5.84, 4.6$ ,  $\text{Ar-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}$ ),  $2.8 + 2.87$  (2xdd, 2 H,  $J=13.26, 7.1, 5.84$ ,  $\text{Ar-CH}_2$ ),  $7.25$  (m, 5H, arom. H),  $9.71$  (d, 1 H,  $J=2.1$ , CHO)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=11.79$  ( $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $19.37$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ),  $37.89$  ( $\text{Ar-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $56.2$  ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $58.12$  ( $\underline{\text{C}}\text{H-CHO}$ ),  $81.86$  ( $\underline{\text{C}}\text{H-OCH}_3$ ),  $126.44$  ( $\text{Ar-C4}$ ),  $128.3$  ( $\text{Ar-C2,6}$ ),  $129.3$  ( $\text{Ar-C3,5}$ ),  $137.84$  ( $\text{Ar-C1}$ ),  $204.54$  ( $\underline{\text{C}}\text{HO}$ )

### **3-Isopropoxy-2-methyl-4-phenylbutanal 7d**

Gelbliches Öl, Ausbeute: 50%, Sdp.<sub>0,1</sub> 123-125°C

IR (Film):  $\nu = 3032, 2963, 2934, 2877, 2832, 2725, 1716, 1665, 1604, 1499, 1460, 1360, 1095, 746, 700 \text{ cm}^{-1}$

#### Diastereomer A **7d**

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0.98/1.08$  (2xd, 6 H,  $J=6$ ,  $\text{OCH-}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ),  $1.17$  (d, 3 H,  $J=7.1$ ,  $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $2.38$  (ddq, 1 H,  $J=7.1, 3.68, 0.96$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H-CHO}$ ),  $2.75/2.87$  (2xdd, 2 H,  $J=13.64, 6.9$ ,  $\text{Ar-CH}_2$ ),  $3.52$  (qq, 1 H,  $J=6, 6$ ,  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_3$ ),  $4.1$  (ddd, 1H,  $J=6.9, 6.9, 3.7$ ,  $\text{Ar-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}$ ),  $7.22$  (m, 5 H, Ar),  $9.7$  (d, 1 H,  $J=0.96$ , CHO)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=8.04$  ( $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $22.39/22.59$  ( $\text{OCH-}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ),  $38.9$  ( $\text{Ar-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $49.62$  ( $\underline{\text{C}}\text{H-CHO}$ ),  $70.65$  ( $\text{Ar-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}$ ),  $77.25$  ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H-}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ),  $126.44$  ( $\text{Ar-C4}$ ),  $128.99$  ( $\text{Ar-C2,6}$ ),  $129.38$  ( $\text{Ar-C3,5}$ ),  $138.32$  ( $\text{Ar-C1}$ ),  $204.82$  ( $\underline{\text{C}}\text{HO}$ )

#### Diastereomer B **7d**

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0.97/1.09$  (2xd, 6 H,  $J=6.1$ ,  $\text{OCH-}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ),  $1.13$  (d, 3 H,  $J=7.1$ ,  $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $2.51$  (ddq, 1 H,  $J=7.1, 5, 2.2$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H-CHO}$ ),  $2.81$  (d, 2 H,  $J=6$ ,  $\text{Ar-CH}_2$ ),  $3.5$  (qq, 1 H,  $J=6.1, 6.1$ ,  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_3$ ),  $3.78$  (t, 1H,  $J=6$ ,  $\text{Ar-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}$ ),  $7.22$  (m, 5 H, Ar),  $9.74$  (d, 1 H,  $J=2.2$ , CHO)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=10.6$  ( $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $22.2/22.61$  ( $\text{OCH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $38.99$  ( $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $49.53$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CHO}$ ),  $70.76$  ( $\text{Ar}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}$ ),  $77.55$  ( $\text{OCH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $126.39$  ( $\text{Ar}-\text{C}_4$ ),  $128.43$  ( $\text{Ar}-\text{C}_{2,6}$ ),  $129.71$  ( $\text{Ar}-\text{C}_{3,5}$ ),  $138.15$  ( $\text{Ar}-\text{C}_1$ ),  $204.71$  ( $\underline{\text{C}}\text{HO}$ )

### 3-Benzoyloxy-2-methyl-4-phenylbutanal 7e

Gelbliches Öl, Ausbeute: 50%, Sdp.: n.best.

#### Diastereomer A 7e

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.21$  (d, 3H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $2.42$  (dq, 1H,  $J=7.0$ ,  $3.5$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$ ),  $2.99$  (d, 2H,  $J=5.9$ ,  $\text{OCH}_2-\text{Ar}$ ),  $2.8$  (dd, 2H,  $J=13.7$ ,  $7.1$ ,  $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $4.11$  (ddd, 1H,  $J=7.0$ ,  $7.0$ ,  $3.3$ ,  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}$ ),  $7.27$  (m, 10H, arom. H),  $9.63$  (s, 1H,  $-\text{CHO}$ )

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=8.6$  ( $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $38.8$  ( $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $50.1$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}$ ),  $68.8$  ( $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}$ ),  $80$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OCH}_2-\text{Ar}$ ),  $127.1/127.3$  ( $\text{Ar}-\text{C}_4$ ),  $128.3/128.6$  ( $\text{Ar}-\text{C}_{2,6}$ ),  $129.1/129.3$  ( $\text{Ar}-\text{C}_{3,5}$ ),  $138.7/138.8$  ( $\text{Ar}-\text{C}_1$ ),  $205.1$  ( $\underline{\text{C}}\text{HO}$ )

#### Diastereomer B 7e

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.14$  (d, 3H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $2.6$  (ddq, 1H,  $J=7.0$ ,  $3.8$ ,  $2.1$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$ ),  $2.89$  (d, 2H,  $J=5.9$ ,  $\text{OCH}_2-\text{Ar}$ ),  $3.0$  (dd, 2H,  $J=13.7$ ,  $7.1$ ,  $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $3.88$  (ddd, 1H,  $J=7.0$ ,  $7.0$ ,  $4.9$ ,  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}$ ),  $7.27$  (m, 10H, arom. H),  $9.72$  (d, 1H,  $J=2.1$ ,  $-\text{CHO}$ )

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=11.3$  ( $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $38.9$  ( $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $50.2$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}$ ),  $68.9$  ( $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}$ ),  $82$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OCH}_2-\text{Ar}$ ),  $127.2/127.3$  ( $\text{Ar}-\text{C}_4$ ),  $128.4/128.6$  ( $\text{Ar}-\text{C}_{2,6}$ ),  $129/129.2$  ( $\text{Ar}-\text{C}_{3,5}$ ),  $138.7/138.8$  ( $\text{Ar}-\text{C}_1$ ),  $205/205.1$  ( $\underline{\text{C}}\text{HO}$ )

### 2-Methyl-3-(pent-3-oxy)-4-phenylbutanal 7f

Leicht gelbliches Öl, Ausbeute: 50%, Sdp. $_{0.05}$  118°C

#### Diastereomer A 7f

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0.85$  (2xdt, 3H,  $J=7.4$ ,  $1.7$ ,  $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $1.18$  (d, 3H,  $J=6.9$ ,  $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $1.45$  (2xm, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$ ),  $2.35$  (ddq, 1H,  $J=6.9$ ,  $3.0$ ,  $0.6$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$ ),  $2.74$  (dd, 2H,  $J=13.7$ ,  $6.6$ ,  $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}_a\text{H}_b$ ),  $2.94$  (dd, 2H,  $J=13.7$ ,  $6.3$ ,  $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}_a\text{H}_b$ ),  $3.23$  (m, 1H,  $\text{OCH}-\text{CH}_2$ ),  $4.06$  (ddd, 1H,  $J=6.6$ ,  $6.3$ ,  $3.0$ ,  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}$ ),  $7.24$  (m, 5H, arom. H),  $9.71$  (d, 1H,  $J=0.6$ ,  $\text{CHO}$ )

**Diastereomer B 7f**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0.76$  (2xdt, 3H,  $J=7.4, 1.7$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.15 (d, 3H,  $J=6.9$ ,  $\text{CH-CH}_3$ ), 1.35 (2xm, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 2.54 (ddq, 1H,  $J=6.9, 3.9, 2.0$ ,  $\text{CH-CH}_3$ ), 2.75 (dd, 2H,  $J=13.7, 6.6$ ,  $\text{Ar-CH}_a\text{H}_b$ ), 2.88 (dd, 2H,  $J=13.7, 6.3$ ,  $\text{Ar-CH}_a\text{H}_b$ ), 3.19 (m, 1H,  $\text{OCH-CH}_2$ ), 3.85 (ddd, 1H,  $J=6.6, 6.3, 3.9$ ,  $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}$ ), 7.24 (m, 5H, arom. H), 9.73 (d, 1H,  $J=2.0$ , CHO)

**5.6 Darstellung von 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanol mit DIBAL-H**

4 g (20 mmol) [2-Methoxy-2-(prop-1-enoxy)-ethyl]benzol **27a** werden in 5 ml absolutem Dichlormethan gelöst, 10 min mit Stickstoff gesättigt und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Nach Zugabe von 45 ml einer 1 molaren Lösung von DIBAL-H in Dichlormethan (45 mmol) wird 4 h bei  $-78^\circ\text{C}$  unter Stickstoffatmosphäre gerührt.

Zu der noch kalten Lösung gibt man langsam 50 ml 10%ige HCl per Kanüle zu (heftige Gasentwicklung!), trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase zweimal mit 50 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum über eine Kurzwegdestille mit einer aufgesetzten 10 cm Vigreux-Kolonne destilliert.

**3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanol 9a**

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: 68%, Sdp.<sub>13</sub> 135-140°C.

IR (Film):  $\nu=3448, 3100\text{-}3000, 2829, 2860\text{-}2910, 1500\text{-}1450, 1150\text{-}1030, 700, 746$

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=11/14$  ( $\text{CH-CH}_3$ ), 37/37.4 ( $\text{Ar-CH}_2$ ) 37.5/38 ( $\text{CH-CH}_3$ ), 58.1/58.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.5/65.8 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 84.8/86.9 ( $\text{CH-OCH}_3$ ), 126.06/126.11 ( $\text{Ar-C4}$ ), 128.26/128.29/128.33/129.21/129.44 ( $\text{Ar-C2,3,5,6}$ ), 138.8/139.2 ( $\text{Ar-C1}$ )

MS (70eV) m/z (rel.%): 163 (0.93); 162 (3.74); 145 (0.93); 136 (1.87); 135 (12,15); 134 (1.87); 131 (1.87); 129 (1.87); 128 (1.87); 117 (4.67); 116 (1.87); 115 (5.61); 105 (4.67); 104 (7.48); 103 (100); 102 (8.41); 92 (4.67); 91 (38.32); 89 (2.80); 85 (3.74); 78 (2.80); 77 (7.48); 74 (2.80); 73 (47.66); 72 (4.67); 71 (13.08); 65 (13.08); 63 (4.67); 59 (2.80); 57 (3.74); 55 (3.74); 53 (2.80); 51 (5.61); 45 (43.93); 43 (6.54); 41 (14.02)



## 5.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Wittigreaktion

### 5.7.1 Darstellung von 2-Brompropansäureethylester 112

In einen 500 ml Einhalskolben werden 90 g (0.588 mol) 2-Brompropansäure, 60 ml (1.02 mol) absolutes Ethanol, 150 ml Chloroform und 2 g konz. Schwefelsäure gegeben.

Dann wird die Reaktionsmischung 18 h lang am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt, bis kein weiteres Wasser mehr entsteht. Die abgekühlte Lösung schüttelt man mit 300 ml Wasser, 150 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, und nochmals mit 300 ml Wasser. Nach dem Abtrennen der wässrigen Phase wird das Chloroform am Rotationsverdampfer abgezogen, dabei schleppt es das restliche Wasser mit (keine weitere Trocknung nötig!).

Anschließend wird der Rückstand im Wasserstrahlvakuum fraktioniert.

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: 41.1 g (77.5%), Sdp.<sub>16</sub> 54°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1.26 (t, 3 H, J=7, -CH-CH<sub>3</sub>), 1.79 (d, 3 H, J=7, -CH<sub>3</sub>-CHBr), 4.2 (q, 2 H, J=7, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.36 (q, 1 H, J=7, -CHBr-), 7.5 (m, 15 H, arom. H)

### 5.7.2 Darstellung von (1-Ethoxycarbonyl-ethyl)-triphenylphosphoniumbromid 113

In eine Lösung von 53.3 g (0.2 mol) Triphenylphosphin in 100 ml abs. Toluol gibt man 36.2 g (0.2 mol) 2-Brompropansäureethylester **112** und erwärmt unter Rühren 20 h auf 70°C (Thermostat). Dabei fällt der größte Teil des gebildeten (1-Ethoxycarbonyl-ethyl)-triphenylphosphoniumbromids als farbloser Niederschlag aus. Nach dem Erkalten dekantiert man das Toluol und zieht das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum bei ca. 50°C ab, wobei weiteres Phosphoniumbromid und nicht umgesetztes Triphenylphosphin zurückbleiben. Das vereinigte rohe Phosphoniumsalz wird in 200-300 ml warmem Wasser gelöst, wobei die Temperatur nicht wesentlich über 70°C liegen darf, da sonst Zersetzung unter Braunfärbung einsetzt. Das unlösliche Triphenylphosphin wird abfiltriert; falls die wässrige Lösung noch mit etwas Toluol verunreinigt ist (Trübung), ethert man diese nach dem Abkühlen aus, so dass die Lösung vor der Weiterverarbeitung auf alle Fälle klar ist.

Farbloser Feststoff, Ausbeute: 80 g (90%), Zersetzung ab 75°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=0.98 (t, 3 H, J=7, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.68 (dd, 3 H, J=7.3, J<sub>PH</sub>=18.4, CH<sub>3</sub>-CH), 4.1 (q, 2 H, J=7, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.62 (dq, 1 H, J=7.3, J<sub>PH</sub>=16, CH-P), 7.6 (m, 15 H, arom. H)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.17 ( $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 13.66 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}$ ), 37.03 (d,  $J_{\text{CP}}=49.7$ ,  $\text{CH}-\text{P}$ ), 62.81 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$ ), 117.83 (d,  $J_{\text{CP}}=86.6$ ,  $\text{Ar}-\text{C}1$ ), 128.29-135.12 ( $\text{Ar}-\text{C}2-6$ )

### 5.7.3 Darstellung von (1-Ethoxycarbonylethyliden)-triphenylphosphoran **114**

Nun versetzt man die wässrige Lösung von **113** unter Rühren mit 2 n NaOH, wobei ein gelbes Öl ausfällt, das beim Verreiben mit dem Glasstab rasch kristallisiert. Man gibt so lange 2 n Natronlauge zu, bis die wässrige Phase einen pH-Wert von 8-10 aufweist und nichts mehr ausfällt. Anschließend wird der zitronengelbe Niederschlag rasch abfiltriert, mit viel Wasser gewaschen und auf Tontellern abgepresst. Da das (1-Ethoxycarbonylethyliden)-triphenylphosphoran **114** vor dem Umkristallisieren vollkommen wasserfrei sein muss, trocknet man es bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum über  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

Die Rohausbeute beträgt 25 bis 30 g (70-84%). Man löst ca. die Hälfte des Rohproduktes in 60-70 ml absolutem siedendem Ethylacetat, lässt das reine Produkt ausfallen, filtriert ab und verwendet die Mutterlauge dazu, den Rest umzukristallisieren. Das entstandene Produkt wird in einer Schutzgasfritte unter Stickstoff im Kühlschrank gelagert.

Zitronengelber Feststoff, Ausbeute: 22.5 g (62%), Smp. 159-160°C

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0.68$  (br s, 3 H,  $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 1.62 (d, 3 H,  $J_{\text{PH}}=13.9$ ,  $=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 3.82 (br s, 2 H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$ ), 7.6 (m, 15 H, arom. H)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.36 ( $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 14.89 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}$ ), 58.28 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$ ), 109.44 (d,  $J_{\text{CP}}=160$ ,  $\text{C}=\text{P}$ ), 129.11-134.34 ( $\text{Ar}-\text{C}$ ), 170.2 ( $\text{C}=\text{O}$ )

#### 5.7.4 Darstellung von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexensäureethylester *E*-12

2 g (10.4 mmol) 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanal **7a** werden in 25 ml absolutem Dichlormethan gelöst, nach Zugabe von 3.77 g (10.4 mmol) (1-Ethoxycarbonyl-ethylidene)-triphenylphosphoran **114** wird unter Lichtausschluss bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Dabei entsteht ein Gemisch aus 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexensäureethylester und Triphenylphosphinoxid. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels im Vakuum wird das Gemisch mit 10 ml abs. Diethylether 15 min. lang gerührt. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wird abgesaugt und nochmals mit 15 ml abs. Ether gewaschen. Das erhaltene Rohprodukt wird wiederum im Vakuum abrotiert und per Säulenchromatographie (Kieselgel 60 Fa. Merck, 25mm·300mm Säule, Cyclohexen/Essigsäureethylester 1:1) von restlichem Triphenylphosphinoxid gereinigt.

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: 75%, Sdp.<sub>0.05</sub> 150°C

IR (Film):  $\nu$ =3030, 2980, 2933, 2829, 1711, 1650, 1604, 1496, 1456, 1368, 1243, 1090, 745, 701

##### *syn*-(*E*)-12

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =1.07 (d, 3 H, J=7, CH-CH<sub>3</sub>), 1.29 (t, 3 H, J=7, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.73 (d, 3 H, J=1.47, =C-CH<sub>3</sub>), 2.60 (ddq, 1 H, J=10.26, 7, 6.8, CH-CH<sub>3</sub>), 2.71 (dd, 1 H, J=7.4, 13.98, Ar-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.81 (dd, 1 H, J=4.7, 13.98, Ar-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.27 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.65 (ddd, 1 H, J=7.4, 6.8, 4.7, Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 4.17 (q, 2 H, J=7, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.67 (dq, 1 H, J=1.47, 10.26, CH=C), 7.23 (m, 5 H, Ar)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =12.47 (=C-CH<sub>3</sub>), 14.23 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 15.23 (CH-CH<sub>3</sub>), 37.05 (CH-CH<sub>3</sub>), 38.07 (Ar-CH<sub>2</sub>), 58.59 (OCH<sub>3</sub>), 60.46 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 86.08 (Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 126.06 (Ar-C<sub>4</sub>), 127.53 (=C-CH<sub>3</sub>), 128.19 (Ar-C<sub>2,6</sub>), 129.35 (Ar-C<sub>3,5</sub>), 138.81 (Ar-C<sub>1</sub>), 144.00 (CH=C), 168.18 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

##### *anti*-(*E*)-12

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =1.05 (d, 3 H, J=7, CH-CH<sub>3</sub>), 1.30 (t, 3 H, J=7, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.78 (d, 3 H, J=1.4, =C-CH<sub>3</sub>), 2.62 (m, 1 H, CH-CH<sub>3</sub>), 2.9 (m, 2 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.29 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.57 (m, 1 H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 4.23 (q, 2 H, J=7, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.79 (dq, 1 H, J=1.4, 9.9, CH=C), 7.23 (m, 5 H, Ar)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =12.56 (=C-CH<sub>3</sub>), 14.26 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 16.24 (CH-CH<sub>3</sub>), 36.42 (CH-CH<sub>3</sub>), 38.26 (Ar-CH<sub>2</sub>), 58.49 (OCH<sub>3</sub>), 60.49 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 86.05 (Ar-CH<sub>2</sub>-CH),

126.09 (Ar-C4), 127.56 (=C-CH<sub>3</sub>), 128.27 (Ar-C2,6), 129.29 (Ar-C3,5), 138.88 (Ar-C1), 143.15 (CH=C), 168.23 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

### 5.8 Darstellung von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexen-1-ol *E*-5

In einem 50 ml Dreihalskolben mit Gaseinleitungsrohr und Septum werden unter Feuchtigkeitsausschluss und Schutzgas 0.04 g (1.05 mmol) LiAlH<sub>4</sub> in 10 ml abs. THF vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. 0.16 g (0.6 mmol) 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl-*E*-2-hexensäureethylester *E*-12 werden in 5 ml abs. THF aufgenommen und per Spritze langsam in die Lösung gegeben. Der Ansatz wird bis zum vollständigen Umsatz bei 0°C gerührt. Anschließend gibt man 10 ml Wasser hinzu, um überschüssiges LiAlH<sub>4</sub> zu neutralisieren. Nach Zugabe von 20 ml Dichlormethan wird geschüttelt, die organische Phase abgetrennt und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: 79%, Sdp.: n.best.

IR (Film):  $\nu$ =3401, 3028, 2930, 2929, 1604, 1495, 1456, 1365, 1178, 1090, 746, 700, 542

#### *syn*-(*E*)-5

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =1.01 (d, 3 H, J=7, CH-CH<sub>3</sub>), 1.58 (d, 3 H, J=1.5, =C-CH<sub>3</sub>), 2.55 (ddq, 1 H, J=9.5, 7, 6.7, CH-CH<sub>3</sub>), 2.71 (dd, 1 H, J=7.6, 13.9, Ar-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.81 (dd, 1 H, J=4.7, 13.9, Ar-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.19 (m, 1 H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 3.25 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (d, 2 H, J=1, CH<sub>2</sub>-OH), 5.33 (dq, 1 H, J=1.5, 9.5, CH=C), 7.23 (m, 5 H, Ar)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =13.87 (=C-CH<sub>3</sub>), 16.38 (CH-CH<sub>3</sub>), 35.98 (CH-CH<sub>3</sub>), 38.03 (Ar-CH<sub>2</sub>), 58.47 (OCH<sub>3</sub>), 68.76 (CH<sub>2</sub>-OH), 86.98 (Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 125.91 (Ar-C4), 128.52 (CH=C), 128.14 (Ar-C2,6), 129.34 (Ar-C3,5), 135.30 (=C-CH<sub>3</sub>), 139.53 (Ar-C1)

#### *anti*-(*E*)-5

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =1.02 (d, 3 H, J=7, CH-CH<sub>3</sub>), 1.63 (d, 3 H, J=1.5, =C-CH<sub>3</sub>), 2.60 (ddq, 1 H, J=9.5, 7, 6.8, CH-CH<sub>3</sub>), 2.64 (dd, 1 H, J=5.9, 13.8, Ar-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.79 (dd, 1 H, J=7.1, 13.8, Ar-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.27 (m, 1 H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 3.29 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (d, 2 H, J=1.5, CH<sub>2</sub>-OH), 5.42 (dq, 1 H, J=1.5, 9.5, CH=C), 7.23 (m, 5 H, Ar)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =13.85 (=C-CH<sub>3</sub>), 16.96 (CH-CH<sub>3</sub>), 35.03 (CH-CH<sub>3</sub>), 38.04 (Ar-CH<sub>2</sub>), 58.42 (OCH<sub>3</sub>), 68.95 (CH<sub>2</sub>-OH), 86.74 (Ar-CH<sub>2</sub>-CH), 125.93 (Ar-C4), 127.50 (CH=C), 128.19 (Ar-C2,6), 129.32 (Ar-C3,5), 134.72 (=C-CH<sub>3</sub>), 139.47 (Ar-C1)

### 5.9 Charakterisierung von Phenylacetaldehyd **90**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=3.69$  (d, 2 H,  $J=2.3$ ,  $-\text{CH}_2$ ),  $7.32$  (m, 5 H, Ar),  $9.75$  (t, 1 H,  $J=2.3$ , CHO)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=50.55$  (Ar- $\text{CH}_2$ ),  $127.38$  (Ar-C4),  $128.96$  (Ar-C3,5),  $129.58$  (Ar-C2,6),  $131.78$  (Ar-C1),  $199.44$  ( $\text{CHO}$ )

### 5.10 Charakterisierung von *E*-2-Methyl-4-phenyl-but-2-enal *E*-**91**

*E*-**91**:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.88$  (d, 3 H,  $J=1.3$ ,  $-\text{CH}_3$ ),  $6.64$  (ddq, 1 H,  $J=7.4$ ,  $7.4$ ,  $1.3$ ,  $\text{CH}=\text{C}$ ),  $7.24$  (m, 5 H, Ar),  $9.44$  (s, 1 H, CHO)

Literatur<sup>64,65</sup>:  $\delta=1.82$  (d, 3 H,  $J=1$ ,  $-\text{CH}_3$ ),  $3.67$  (d, 2H,  $J=7$ , Ar- $\text{CH}_2$ ),  $6.57$  (tq, 1 H,  $J=7$ ,  $1$ ,  $\text{CH}=\text{C}$ ),  $9.3$  (s, 1 H, CHO)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=9.3$  ( $-\text{CH}_3$ ),  $35.1$  (Ar- $\text{CH}_2$ ),  $126.8$  (Ar-C4),  $128.5$  (Ar-C3,5),  $128.9$  (Ar-C2,6),  $138.1$  (Ar-C1),  $139.5$  ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ),  $152.2$  ( $\text{CH}=\text{C}$ ),  $195.1$  ( $\text{CHO}$ )

### 5.11 Darstellung von 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutansäure **115**

2.75 g (14 mmol) 3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutanal **7a** in 40 ml absolutem Dichlormethan werden mit 10 ml absolutem Aceton und 2.2 g (14 mmol) Kaliumpermanganat 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen und ca. 15 min ins Ultraschallbad gestellt. Der Mangandioxidschlamm wird abfiltriert, die wässrige Phase wird ausgeethert.

Die wässrige Phase wird mit 20%iger Schwefelsäure angesäuert und nochmals ausgeethert. Nach Trocken über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein leicht gelbes Öl, welches nach 12 h im Kühlschrank auskristallisiert.

Farblose Nadeln, Ausbeute: 1.74 g (61.5%), Smp. 115-117°C

*syn*-**115**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.25$  (d, 3 H,  $J=7.1$ ,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ),  $2.62$  (dq, 1 H,  $J=7.1$ ,  $4.4$ ,  $\text{CH}-\text{COOH}$ ),  $2.76$  (dd, 1 H,  $J=6.1$ ,  $13.9$ , Ar- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ),  $2.91$  (dd, 1 H,  $J=7.3$ ,  $13.9$ , Ar- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ),  $3.32$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.80$  (ddd, 1 H,  $J=7.3$ ,  $6.1$ ,  $4.4$ , Ar- $\text{CH}_2-\text{CH}$ ),  $7.23$  (m, 5 H, Ar)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=10.75$  ( $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $37.82$  ( $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $42.41$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{COOH}$ ),  $58.36$  ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $82.98$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OCH}_3$ ),  $126.36$  ( $\text{Ar}-\text{C}4$ ),  $128.48$  ( $\text{Ar}-\text{C}2,6$ ),  $129.28$  ( $\text{Ar}-\text{C}3,5$ ),  $138.12$  ( $\text{Ar}-\text{C}1$ ),  $171.9$  ( $\underline{\text{C}}\text{OOH}$ )

#### *anti*-115

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.22$  (d, 3 H,  $J=7.1$ ,  $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $2.72$  (dq, 1 H,  $J=7.1$ ,  $6.2$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{COOH}$ ),  $2.77$  (dd, 1 H,  $J=7.4$ ,  $14.1$ ,  $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}_a\text{H}_b$ ),  $2.93$  (dd, 1 H,  $J=4.4$ ,  $14.1$ ,  $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}_a\text{H}_b$ ),  $3.30$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.65$  (ddd, 1 H,  $J=7.4$ ,  $6.2$ ,  $4.4$ ,  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}$ ),  $7.23$  (m, 5 H, Ar),

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=12.75$  ( $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $37.08$  ( $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $43.06$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{COOH}$ ),  $58.47$  ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $83.76$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OCH}_3$ ),  $126.43$  ( $\text{Ar}-\text{C}4$ ),  $128.34$  ( $\text{Ar}-\text{C}2,6$ ),  $129.53$  ( $\text{Ar}-\text{C}3,5$ ),  $138.07$  ( $\text{Ar}-\text{C}1$ ),  $180.35$  ( $\underline{\text{C}}\text{OOH}$ )

### 5.12 Darstellung von 3-Methyl-2-phenylpent-4-enal 52

(2-Crotyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol **28c** wird mit einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure 8 h lang unter Rückfluss auf  $160^\circ\text{C}$  erhitzt und anschließend per Fischerkolonne fraktioniert destilliert.

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute: 37%,  $\text{Sdp}_{34} 138-140^\circ\text{C}$

IR (Film):  $\nu=3031$ ,  $2974$ ,  $2877$ ,  $2361$ ,  $1725$ ,  $1641$ ,  $1600$ ,  $1493$ ,  $1454$ ,  $1419$ ,  $1375$ ,  $1078$ ,  $997$ ,  $919$ ,  $758$ ,  $702$ ,  $523$

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (2 Diastereomere):  $\delta=0.90/1.15$  (d, 3 H,  $J=6.8$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $3.01/3.05$  (m, 1 H,  $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$ ),  $3.38$  (dd, 1 H,  $J=6.4$ ,  $2.8$ ,  $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}$ ),  $3.41$  (dd, 1 H,  $J=7.3$ ,  $3.2$ ,  $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}$ ),  $4.89/5.08$  (ddd, 1 H,  $J=17.1$ ,  $1.5$ ,  $1.0$ ,  $=\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{cis}}$ ),  $4.94/5.11$  (ddd, 1 H,  $J=10.3$ ,  $1.5$ ,  $1.0$ ,  $=\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{trans}}$ ),  $5.55/5.80$  (ddd, 1 H,  $J=17.1$ ,  $10.3$ ,  $7.7$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$ ),  $7.23$  (m, 5 H, Ar),  $9.72$  (d, 1 H,  $J=3.2$ ,  $\underline{\text{C}}\text{HO}$ ),  $9.75$  (d, 1 H,  $J=2.8$ ,  $\underline{\text{C}}\text{HO}$ ),

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (2 Diastereomere):  $\delta=18.36/17.63$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $37.87/38.62$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$ ),  $64.49/64.86$  ( $\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}$ ),  $115.08/115.20$  ( $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ),  $127.48/127.57$  ( $\text{Ar}-\text{C}4$ ),  $128.74/128.90$  ( $\text{Ar}-\text{C}2,6$ ),  $129.27/129.59$  ( $\text{Ar}-\text{C}3,5$ ),  $134.65/134.78$  ( $\text{Ar}-\text{C}1$ ),  $140.03/141.12$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$ ),  $200.37/200.53$  ( $\underline{\text{C}}\text{HO}$ )

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 W. W. Carmichael, *Spektrum der Wissenschaft* **1994**, 3, 70.
- 2 J. Rappala, K. Sivonen, R. Lukkainen, S. I. Niemala, *J. Appl. Phys.* **1993**, 5, 581.
- 3 K. L. Rinehart, M. Namikoshi, B. W. Choi, *J. Appl. Phys.* **1994**, 6, 159.
- 4 S. B. Hooser, V. R. Beasley, R. A. Lovell, W. W. Carmichael, W. M. Haschek, *Vet. Pathol.* **1989**, 26, 246.
- 5 J. Goldberg, H. Huang, Y. Kwon, P. Greengard, A. C. Nairn, J. Kuriyan, *Nature*, **1995**, 376, 745.
- 6 R. Nishiwaki-Matsushima, T. Ohta, S. Nishiwaki, M. Suganuma, K. Kohyama, T. Ishikawa, W. W. Carmichael, *J. Cancer Res. clin. Oncol.* **1992**, 118, 420.
- 7 K. L. Rinehart, K.-I. Harada, M. Namikoshi, C. Chen, C. A. Harvis, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8557.
- 8 M. Namikoshi, K. L. Rinehart, A. M. Dahlem, V. R. Beasley, W. W. Carmichael, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4349.
- 9 M. Namikoshi, K. L. Rinehart, R. Sakai, K. Sivonen, W. W. Carmichael, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6135.
- 10 M. Namikoshi, B. W. Choi, R. Sakai, F. Sun, K. L. Rinehart, W. W. Carmichael, W. R. Evans, P. Cruz, M. H. G. Munro, J. W. Blunt, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2349.
- 11 M. Namikoshi, K. L. Rinehart, R. Sakai, R. R. Stotts, A. M. Dahlem, V. R. Beasley, W. W. Carmichael, W. R. Evans, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 866.
- 12 A. Wille, Dissertation, Universität Gesamthochschule Kassel **1997**.
- 13 T. K. Chakraborty, S. P. Yoshi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2043.
- 14 H. Kim, P. Toogood, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2349.

- 15 M. F. Beatty, C. Jennings-White, M. A. Avery, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, 1637.
- 16 M. F. Beatty, C. Jennings-White, M. A. Avery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 351.
- 17 D. A. Evans, J. Bartroli, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 807.
- 18 R. W. Alder, P. S. Bowman, W. R. S. Steel, D. R. Winterman, *Chem. Commun.* **1968**, 723.
- 19 A. Wille, unveröffentliche Arbeiten, Universität Gesamthochschule Kassel.
- 20 H. Frauenrath, *Synthesis* **1989**, 23, 721.
- 21 S. Reim, Dissertation, Universität Gesamthochschule Kassel **1999**.
- 22 C. Malanga, A. Urso, L. Lardicci, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1133.
- 23 A. Klausener, *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Bd. E 14a/1, (Herausgeber H. Hagemann, D. Klamann), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart-New York **1991**, XXIII.
- 24 A. Klausener, *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Bd. E 14a/1, (Herausgeber H. Hagemann, D. Klamann), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart-New York **1991**, 323.
- 25 A. Klausener, *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Bd. E 14a/1, (Herausgeber H. Hagemann, D. Klamann), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart-New York **1991**, 366.
- 26 A. Kende, D. J. Wustrow, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5411.
- 27 H.-J. Hansen, H. Schmid, *Tetrahedron* **1974**, 30, 1959.
- 28 G. W. Parshall, *Reactions of Olefins and Diens: Isomerization and Hydrogenation in Homogeneous Catalysis*, Wiley, New York **1980**.



- 29 C. C. Price, W. H. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1773.
- 30 C. Walling, L. Bollyky, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 256.
- 31 A. J. Hubert, H. Reimlinger, *Synthesis* **1969**, 3, 97.
- 32 G. J. Mikol, G. A. Russel, *Org. Synth.* **1961**, 41, 38.
- 33 H. Frauenrath, Dissertation, RWTH Aachen **1979**.
- 34 T. Philipps, Dissertation, RWTH Aachen **1986**.
- 35 M. Kaulard, Dissertation, RWTH Aachen **1994**.
- 36 P. Golborn, F. Scheinmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 2870.
- 37 E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3224.
- 38 H. Frauenrath, T. Philipps, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 261.
- 39 R. Young, G. Wilkinson, *Inorg. Synth.* **1977**, 17, 76.
- 40 D. P. Curran, P. B. Jacobs, R. L. Elliot, B. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5280.
- 41 D. Bingham, D. E. Webster, P. B. Wells, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 1519.
- 42 H. Suzuki, Y. Koyama, Y. Moro-Oka, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 1415.
- 43 B. R. James, D. K. W. Wang, R. F. Voigt, *J.C.S. Chem. Comm.* **1975**, 574.
- 44 P. A. Gent, R. Gigg, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 277.
- 45 R. J. Gigg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1980**, 738.
- 46 C. C. Price, E. L. Eliel, R. J. Convey, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 347.
- 47 J. Swenton, D. Bradin, B. D. Gates, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6156.

- 48 H. Suzuki, H. Yashima, T. Hirose, M. Takahashi, Y. Moro-Oka, T. Ikawa, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4927.
- 49 H.-D. Scharf, H. Frauenrath, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 1472.
- 50 H.-D. Scharf, H. Frauenrath, *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2728.
- 51 H. Frauenrath, J. Runsink, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2707.
- 52 H. Frauenrath, T. Philipps, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1951.
- 53 H. Frauenrath, J. Runsink, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1860.
- 54 W. Zimmermann, M. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.
- 55 D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chemie* **1982**, 94, 696.
- 56 M. Takahashi, H. Suzuki, Y. Moro-Oka, T. Ikawa, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4031.
- 57 D. Hoppe, *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Bd. E 3, (Herausgeber J. Falbe), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart-New York **1983**, 574.
- 58 M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 97.
- 59 T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 858.
- 60 S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3248.
- 61 J.-E. Dubois, M. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 4215.
- 62 W. A. Kleschick, C. T. Buse, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 247.
- 63 D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6120.
- 64 F.-W. Ullrich, K. Rotscheidt, E. Breitmaier, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 1737.
- 65 G. Dana, C. Roos, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 371.

- 66 C. Dijkgraaff, J. P. G. Rousseau, *Spectrochim. Acta A* **1968**, 2, 1213.
- 67 K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3949.
- 68 K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2812.
- 69 B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chemie* **1991**, 103, 1383.
- 73 S.-I. Kiyooka, H. Kuroda, Y. Shimasaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3009.
- 74 G. Solladié, G. Demailly, C. Greck, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 435.
- 75 M. Kuroboshi, T. Ishihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 1185.
- 76 X. P. Gu, I. Ikeda, M. Okahara, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2737.
- 77 R. Menicagli, C. Malanga, M. Dell'Innocenti, L. Lardicci, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5700.
- 70 F. D'Aniello, A. Mann, A. Schoenfelder, M. Taddei, *Tetrahedron* **1997**, 53, 1447.
- 71 K. F. Purcell, T. G. M. Dolph, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2693.
- 72 A. C. Hopkinson, I. G. Csizmadia, *Theor. Chim. Acta* **1973**, 31, 83.
- 78 G. Wittig, M. Rieber, *Liebigs Ann. Chem.* **1949**, 562, 177.
- 79 G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44.
- 80 G. Wittig, *Angew. Chemie* **1980**, 92, 671.
- 81 H. Pommer, *Angew. Chemie* **1977**, 89, 437.
- 82 A. Maercker, *Org. Reactions 14* **1965**, 270.
- 83 M. Schlosser, *Topics in Stereochemistry 5* **1972**.
- 84 H.-J. Bestmann, H. Hartung, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1198.

- 85 K. Nagasawa, I. Shimizu, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6881.
- 86 M. Frohn, M. Dalkiewicz, Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2948.
- 87 K. Kaya, T. Sano, *Analytica Chimica Acta* **1999**, 386, 107.
- 88 T. A. Stephenson, G. Wilkinson, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1966**, 28, 945.
- 89 P. S. Hallman, T. A. Stephenson, G. Wilkinson, *Inorg. Synth.* **1970**, 12, 237.
- 90 V. Gramlich, G. Consiglio, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1016.
- 91 L. J. Rubin, H. A. Lardy, H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 425.
- 92 M. Carmack, C. J. Kelley, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2171.
- 93 H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429.
- 94 R. C. Murrer, J. N. Brown, P. A. Chaloner, P. N. Nicholson, D. Parker, *Synthesis* **1979**, 13, 350.
- 95 J. J. Oltvoort, C. A. A. van Boeckel, J. H. De Koning, J. H. van Boom, *Synthesis* **1981**, 15, 305.
- 96 L. M. Haines, E. Singleton, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1972**, 1891.

## 7 Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abb. 1: Microcystin-LR .....   | 2  |
| Abb. 2: Nodularin .....  | 2  |
| Abb. 3: ADDA .....   | 3  |
| Abb. 4: 6Z-ADDA .....  | 3  |
| Abb. 5: Retrosynthese von ADDA .....   | 3  |
| Abb. 6: Retrosynthese von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl- <i>E</i> -2-hexen-1-ol <b>5</b> .....   | 4  |
| Abb. 7: Darstellung des aromatischen C7-C10-Fragments von ADDA .....   | 5  |
| Abb. 8: Darstellung des C5-C10-Fragments von ADDA .....  | 6  |
| Abb. 9: Darstellung des C1-C4-Fragments von ADDA .....   | 7  |
| Abb. 10: ADDA-Darstellung nach Beatty et al. ....  | 8  |
| Abb. 11: C5-C10-Fragment <b>5</b> und C1-C4-Fragment <b>6</b> der Aminosäure ADDA .....  | 10 |
| Abb. 12: Übergangsmetall-katalysierte Doppelbindungsisomerisierung und<br>anschließende Lewissäure-katalysierte intramolekulare Umlagerung von <b>23</b> ..... | 10 |
| Abb. 13: Retrosynthese des Esters <b>12</b> .....  | 10 |
| Abb. 14: Retrosynthese des Aldehyds <b>7</b> .....   | 11 |
| Abb. 15: Alkohol <b>5</b> .....  | 11 |
| Abb. 16: Darstellung von O,O-Acetalen aus Enolethern .....   | 12 |
| Abb. 17: Darstellung von O,O-Acetalen durch Transacetalisierung .....  | 13 |
| Abb. 18: Transacetalisierungsmethode a) .....  | 13 |
| Abb. 19: Transacetalisierungsmethode b) .....  | 13 |
| Abb. 20: Transacetalisierungsmethode c) .....  | 14 |
| Abb. 21: Darstellung der O-Allyl-O-methylacetale <b>28a-c</b> .....  | 15 |
| Abb. 22: Darstellung von <b>28d-f</b> .....  | 16 |
| Abb. 23: Gleichgewicht bei der Darstellung von <b>28a</b> .....  | 17 |
| Abb. 24: Bildung des Nebenprodukts <b>52</b> durch Claisenumlagerung .....   | 18 |
| Abb. 25: Doppelbindungsisomerisierungen von <b>53</b> .....  | 19 |
| Abb. 26: Übergangszustand bei der basenkatalysierten Isomerisierung mit<br>Kalium- <i>t</i> -butylat .....   | 20 |
| Abb. 27: Methylsulfinylmethid-carbanion .....  | 20 |
| Abb. 28: Basenkatalysierte Eliminierung von Allylalkoholat .....   | 21 |
| Abb. 29: Isomerisierungsmechanismus I .....  | 22 |
| Abb. 30: Isomerisierungsmechanismus II .....   | 23 |
| Abb. 31: RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .....  | 25 |
| Abb. 32: Isomerisierung von (2-Allyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol <b>28a</b> .....  | 25 |
| Abb. 33: Ru <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> (DIOP) <sub>3</sub> .....   | 29 |

|  |    |
|--|----|
| Abb. 34: NiCl <sub>2</sub> [(-)-DIOP] .....  | 30 |
| Abb. 35: Isomerisierung von (2-Allyloxy-2-methoxy-ethyl)benzol <b>28a</b> .....  | 30 |
| Abb. 36: [Ir(PPh <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> (COD)]PF <sub>6</sub> .....   | 32 |
| Abb. 37: Vinylacetale .....  | 33 |
| Abb. 38: Vinylacetalumlagerung von <b>54</b> .....   | 34 |
| Abb. 39: Übergangszustand der Vinylacetalumlagerung von <b>54</b> .....  | 34 |
| Abb. 40: Mechanismus nach Suzuki et al. ....   | 35 |
| Abb. 41: Aldolkondensation nach Mukaiyama et al. ....  | 35 |
| Abb. 42: Mechanismus der stereoselektiven Aldolkondensation .....  | 36 |
| Abb. 43: Vergleich der Aldehydbereiche von <b>7a</b> ; <sup>1</sup> H-NMR (500 MHz) .....                                | 39 |
| Abb. 44: Aldehyd <b>7a</b> .....   | 40 |
| Abb. 45: Ausschnitt des <sup>1</sup> H-NMR-Spektrums (500 MHz) von <b>7a</b> .....                                       | 41 |
| Abb. 46: Nebenprodukte der Vinylacetalumlagerung .....   | 42 |
| Abb. 47: Mesomerie der α,β-ungesättigten Verbindung <b>91</b> .....  | 43 |
| Abb. 48: Gestaffelte und ekliptische Bindungsanordnung bei der<br>β-Eliminierungsreaktion .....                          | 43 |
| Abb. 49: Bildung von <i>E</i> - <b>91</b> durch <i>anti</i> -Eliminierung von Methanol aus <i>syn</i> - <b>7a</b> .....  | 44 |
| Abb. 50: Bildung von <i>Z</i> - <b>91</b> durch <i>anti</i> -Eliminierung von Methanol aus <i>anti</i> - <b>7a</b> ..... | 44 |
| Abb. 51: Kreuzungsexperiment .....   | 46 |
| Abb. 52: Ausschnitt aus dem Gaschromatogramm .....   | 46 |
| Abb. 53: Aldehydbereich; <sup>1</sup> H-NMR (500 MHz) .....  | 47 |
| Abb. 54: <b>7a</b> , C7-C10-Fragment von ADDA .....  | 48 |
| Abb. 55: <b>12</b> , C5-C10-Fragment von ADDA .....  | 50 |
| Abb. 56: Ausschnitt aus dem <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>12</b> .....  | 51 |
| Abb. 57: Spaltung des Vinylacetals <b>27a</b> .....  | 53 |
| Abb. 58: Bildung von <i>E</i> - <b>97</b> .....  | 53 |
| Abb. 59: Bildung von <i>Z</i> - <b>97</b> .....  | 53 |
| Abb. 60: Postulierte Übergangszustände ausgehend von <i>Z</i> - und <i>E</i> - <b>27a</b> .....                          | 54 |
| Abb. 61: Diastereoselektive Reduktion mit DIBAL-H .....  | 56 |
| Abb. 62: Reduktive Umlagerung mit Triisobutylaluminium .....   | 56 |
| Abb. 63: Reduktive Umlagerung von <b>27a</b> mit DIBAL-H .....   | 56 |
| Abb. 64: Mechanismus der DIBAL-H-Umlagerung von <b>27a</b> .....   | 57 |
| Abb. 65: Beispiel einer Ylidsynthese .....   | 58 |
| Abb. 66: Allgemeiner Reaktionsablauf der Wittigreaktion .....  | 58 |
| Abb. 67: Stereochemie der Wittigreaktion .....   | 59 |
| Abb. 68: Darstellung von (1-Ethoxycarbonyl-ethyl)-triphenylphosphoniumbromid <b>113</b> ..                               | 60 |
| Abb. 69: Darstellung von (1-Ethoxycarbonylethyliden)-triphenylphosphoran <b>114</b> .....                                | 60 |
| Abb. 70: Darstellung von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl- <i>E</i> -2-hexensäureethylester .                             | 60 |

---

|   |    |
|---|----|
| Abb. 71: Darstellung von 5-Methoxy-2,4-dimethyl-6-phenyl- <i>E</i> -2-hexen-1-ol <b>5</b> .....       | 61 |
| Abb. 72: Darstellung von <i>syn</i> -3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutansäure <b>115</b> .....           | 62 |
| Abb. 73: Nachweis von <b>1</b> durch Quantifizierung von <b>115</b> .....                             | 62 |
| Abb. 74: <i>Z</i> -selektive Doppelbindungsisomerisierung der O-Alkyl-O-allylacetale <b>28a-f</b> ... | 63 |
| Abb. 75: Darstellung von <b>7a-f</b> durch Vinylacetalumlagerung von <b>28a-f</b> .....               | 63 |
| Abb. 76: Nebenprodukte der Vinylacetalumlagerung von <b>27a-f</b> .....                               | 64 |
| Abb. 77: <i>syn</i> -selektive Vinylacetalumlagerung von <i>E</i> - <b>27a</b> .....                  | 64 |
| Abb. 78: Darstellung von <i>syn</i> -3-Methoxy-2-methyl-4-phenylbutansäure <b>115</b> .....           | 65 |
| Abb. 79: Wittigreaktion zur Darstellung von <i>syn</i> -( <i>E</i> )- <b>12</b> .....                 | 65 |
| Abb. 80: Darstellung von <i>syn</i> -( <i>E</i> )- <b>5</b> .....                                     | 65 |
| Abb. 81: Übersicht aller von <i>E</i> - <b>27a</b> ausgehend synthetisierten Verbindungen .....       | 66 |

## 8 Tabellenverzeichnis

|          |   |    |
|----------|---|----|
| Tab. 1:  | Übersicht der dargestellten O-Alkyl-O-allylacetale <b>28a-f</b> .....   | 15 |
| Tab. 2:  | Prozentuale Anteile der Acetale <b>28a-c</b> .....  | 16 |
| Tab. 3:  | Prozentuale Anteile der Acetale <b>28d-f</b> .....  | 16 |
| Tab. 4:  | Darstellung von <b>28a</b> , Reaktionskontrolle (GC, Ausbeuten nicht isoliert).....   | 17 |
| Tab. 5:  | Darstellung von <b>28a</b> , Reaktionskontrolle (GC, Ausbeuten nicht isoliert).....   | 17 |
| Tab. 6:  | Veränderung des Verhältnisses $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3 / \text{NaBH}_4$ .....   | 26 |
| Tab. 7:  | Darstellung von <b>27a</b> durch Doppelbindungsisomerisierung mit $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ ,<br>Reaktionskontrolle (GC, Ausbeuten nicht isoliert).....         | 26 |
| Tab. 8:  | Einfluss der Reaktionstemperatur auf das <i>Z/E</i> -Verhältnis von <b>27a</b> .....  | 27 |
| Tab. 9:  | Darstellung der Vinylacetale <b>27a-f</b> durch Doppelbindungsisomerisierung mit<br>$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ .....   | 27 |
| Tab. 10: | Trennung der Isomere von [2-Methoxy-2-(prop-1-enoxy)-ethyl]benzol <b>27a</b> .....  | 28 |
| Tab. 11: | Darstellung von <b>27a</b> durch Doppelbindungsisomerisierung mit<br>$\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{DIOP})_3$ , Reaktionskontrolle (GC, Ausbeuten nicht isoliert)..... | 29 |
| Tab. 12: | Darstellung von <b>27a</b> durch Doppelbindungsisomerisierung mit<br>$\text{NiCl}_2[(-)\text{-DIOP}]$ , Reaktionskontrolle (GC, Ausbeuten nicht isoliert).....        | 30 |
| Tab. 13: | Darstellung der Vinylacetale <b>27a-f</b> durch Doppelbindungsisomerisierung mit<br>$\text{NiCl}_2[(-)\text{-DIOP}]$ .....  | 31 |
| Tab. 14: | Darstellung von <b>7a-f</b> durch Vinylacetalumlagerung von <b>27a-f</b> .....  | 37 |
| Tab. 15: | Darstellung von <b>7a-f</b> durch Vinylacetalumlagerung von <i>Z-27a-f</i> .....  | 38 |
| Tab. 16: | Darstellung von <b>7a</b> durch Vinylacetalumlagerung von <b>27a</b> .....  | 38 |
| Tab. 17: | Darstellung von <b>7a</b> durch Vinylacetalumlagerung von <i>Z-27a</i> ,<br>Reaktionskontrolle (GC, Ausbeuten nicht isoliert).....                                    | 42 |
| Tab. 18: | Darstellung von <b>7a</b> durch Vinylacetalumlagerung von <i>E-27a</i> ,<br>Reaktionskontrolle (GC, Ausbeuten nicht isoliert).....                                    | 42 |
| Tab. 19: | Vergleich der NMR-Daten von <b>7a</b> .....   | 48 |
| Tab. 20: | Vergleich der NMR-Daten von <b>7a</b> und Microcystin LR.....   | 49 |
| Tab. 21: | Vergleich der NMR-Daten von <b>12</b> .....   | 50 |
| Tab. 22: | Vergleich der NMR-Daten von <b>12</b> und Microcystin LR.....   | 51 |
| Tab. 23: | Vergleich der NMR-Daten von <b>12</b> und <i>N</i> -Boc-ADDA.....   | 52 |
| Tab. 24: | Vergleich der Vinylacetalumlagerungen der Isomere von <b>27a</b> und <b>103</b> .....   | 55 |
| Tab. 25: | Variation des Lösungsmittels bei der reduktiven Umlagerung von <b>27a</b><br>mit DIBAL-H.....   | 57 |







## Lebenslauf

Name: Frank Maxim Gottschalk

Geburtsdatum: 12.02.1968

Geburtsort: Kassel

Eltern: Marlies und Bernhard Gottschalk

Schulbildung: 1974 - 1978 Grundschule  
1978 - 1987 Gymnasium, Wilhelmschule  
Mai 1987 Abitur

Wehrdienst: 1987 - 1988 1. Panzergrenadierbataillon 53, Fritzlar

Studium:

WS 1988/89 Beginn des Chemie-Studiums im Diplomstudiengang Chemie an der  
Universität Gesamthochschule Kassel

WS 1994/95 Diplomarbeit bei Prof. Dr. H. Frauenrath/Organische Chemie  
Thema: Untersuchungen zur Synthese von Adda durch  
Vinylacetalumlagerung

03/1995 Studienabschluß Diplom

04/1995-12/1999 Wissenschaftlicher Bediensteter an der Universität  
Gesamthochschule Kassel, Anfertigung der vorliegenden  
Dissertation im Fachbereich 19 Biologie/Chemie, Abteilung  
Organische Chemie

Seit 11/2000 SAP-Berater, gedas deutschland GmbH



## **Erklärung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und andere als die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel nicht benutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder unveröffentlichten Schriften entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Kein Teil dieser Arbeit ist in einem anderen Promotions- oder Habilitationsverfahren verwendet worden.

Kassel, den 03.04.2002

---