

Palladium-katalysierte allylische Alkylierung und Synthese von Pyrazolonen an der festen Phase

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Thomas Hippe
aus
Göttingen

Göttingen 1999

D 7

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze

Korreferent: Prof. Dr. A. Zeeck

Tag der mündlichen Prüfung: 02.11.1999

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1997 bis September 1999 im
Organisch-Chemischen Institut der Georg-August-Universität Göttingen
unter Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze für die
interessante Aufgabenstellung, die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit und die vielen
Anregungen in zahlreichen Diskussionen.

Für Nadège

A. Allgemeiner Teil.....	1
1. Einleitung	1
2. Synthesen an der festen Phase.....	3
2.1. Allgemeine Prinzipien.....	3
2.2. Harze und Linker.....	5
2.3. Kombinatorische Chemie.....	10
2.4. Beispiele kombinatorischer Festphasensynthese	12
3. Palladium-katalysierte Reaktionen	17
3.1. Palladium-katalysierte allylische Alkylierung.....	17
3.2. Die <i>Heck</i> -Reaktion.....	21
3.3. Ausgewählte Beispiele Palladium-katalysierter Reaktionen.....	24
4. Aufgabenstellung und Planung der Arbeit	28
5. Synthese der Edukte	30
5.1. Synthese von spacermodifiziertem Merrifield-Harz 6	30
5.2. Synthese der polymergebundenen 1,3-Dicarbonylverbindungen 138 und 143	32
5.3. Synthese der Allylacetate.....	33
5.3.1. Acetylierung von Allylalkoholen.....	34
5.3.2. Reduktions-Acetylierungs-Sequenz.....	35
5.3.3. Grignard-Acetylierungs-Sequenz	37
5.4. Synthese der Allylcarbonate.....	38
6. Allylische Alkylierungen an der festen Phase.....	39
6.1. Verwendung aliphatischer Allylacetate.....	39
6.1.1. Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten.....	43
6.2. Verwendung cyclischer Allylacetate.....	44
6.2.1. Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten.....	46
6.3. Verwendung aromatischer und heteroaromatischer Allylacetate	47
6.3.1. Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten.....	51

6.4. Verwendung von Allylcarbonaten.....	52
6.5. Verwendung von Allylchloriden.....	53
6.6. Optimierungsversuche	53
6.7. Variation der Abspaltungsbedingungen.....	56
6.7.1. Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten.....	57
6.8. Verwendung von Bisallyltemplaten.....	58
6.8.1. Acetate als Bisallyltemplate	59
6.8.2. Carbonate als Bisallyltemplate	61
6.9. Synthesen am Wang-Harz.....	65
7. Heck-Reaktionen an der festen Phase	67
7.1. Verwendung von Iodaromaten.....	67
7.2. Verwendung von Bromaromaten	69
7.3. Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten.....	71
8. Festphasensynthese von Pyrazolonen.....	73
8.1. Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten.....	78
9. Zusammenfassung.....	79
B. Experimenteller Teil	88
1. Allgemeine Methoden	88
1.1. Verwendete Geräte.....	88
1.2. Chromatographische Methoden	89
1.3. Allgemeine Bemerkungen zu Festphasenreaktionen	89
2. Allgemeine Arbeitsvorschriften	91
2.1. Synthesen in flüssiger Phase.....	91
2.1.1. AAV 1: DIBAH-Reduktion von Enonen.....	91
2.1.2. AAV 2: Grignard-Reaktion aromatischer Aldehyde.....	91
2.1.3. AAV 3: Acetylierung von Allylalkoholen.....	91
2.1.4. AAV 4: Darstellung von Carbonaten aus Allylalkoholen	92
2.1.5. AAV 5: Allylische Alkylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen	92

2.2. Synthesen am polymeren Träger	92
2.2.1. AAV 6: Allylische Alkylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Allylacetaten	92
2.2.2. AAV 7: Allylische Alkylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Allylcarbonaten	93
2.2.3. AAV 8: Reduktive Abspaltung polymergebundener 1,3-Dicarbonylverbindungen..	93
2.2.4. AAV 9: Abspaltung von polymergebundenen 1,3-Dicarbonylverbindungen durch basische Umesterung	93
2.2.5. AAV 10: Synthese von Pyrazolonen	94
3. Synthesen in flüssiger Phase	95
3.1. Synthese der Allylacetate	95
3.1.1. (<i>E/Z</i>)-Essigsäure-but-2-enylester 156	95
3.1.2. Essigsäure-1-methylallylester 157	95
3.1.3. Essigsäure-2-methylallylester 158	96
3.1.4. (<i>E</i>)-Essigsäure-5-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-3-methyl-pent -2-enylester 159	96
3.1.5. (<i>E</i>)-Essigsäure-3-phenylallylester 160	96
3.1.6. (<i>E</i>)-Essigsäure-1-ethyl-3-phenylallylester 161	97
3.1.7. Essigsäure-cyclohex-2-enylester 175	97
3.1.8. Essigsäure-cyclopent-2-enylester 176	98
3.1.9. Essigsäure-2-methyl-cyclopent-2-enylester 177	98
3.1.10. Essigsäure-3-methyl-cyclopent-2-enylester 178	99
3.1.11. (<i>E</i>)-Essigsäure-3-(4-dimethylaminophenyl)-allylester 179	99
3.1.12. (<i>E</i>)-Essigsäure-3-(3-methoxyphenyl)-allylester 180	99
3.1.13. Essigsäure-1-furan-3-yl-allylester 190	100
3.1.14. Essigsäure-1-thiophen-2-yl-allylester 191	101
3.1.15. Essigsäure-1-pyridin-4-yl-allylester 192	101
3.1.16. Essigsäure-1-pyridin-2-yl-allylester 193	102
3.1.17. (<i>Z</i>)-Essigsäure-4-acetoxy-but-2-enylester 272	102
3.1.18. (<i>Z</i>)-Essigsäure-4-hydroxy-but-2-enylester 273 und (<i>Z</i>)-Essigsäure-4-acetoxy-but-2-enylester 272	102
3.2. Synthese der Allylcarbonate.....	103
3.2.1. Allyl-ethyl-carbonat 196	103
3.2.2. (<i>E</i>)-3-Phenylallyl-ethyl-carbonat 198	104

3.2.3. (Z)-Ethyl-4-hydroxybut-2-encarbonat 275 und (Z)-1,4-Bis(ethoxycarbonyloxy)-but-2-en 276	104
3.3. Palladium-katalysierte allylische Alkylierungen in flüssiger Phase	105
3.3.1. 2,2-Diallyl-acetessigsäuremethylester 206	105
3.3.2. 2-(2-Cyclohex-2-enyl)-acetessigsäuremethylester 260	105
3.3.3. (E)-2-(4-Hydroxybut-2-enyl)-acetessigsäuremethylester 277 und (E)-2,2-Bis(4-hydroxybut-2-enyl)-acetessigsäuremethylester 278	106
4. Synthesen an der festen Phase	107
4.1. Synthese von spacermodifiziertem Harz 6	107
4.2. Synthese des polymergebundenen 3,5-Dinitrobenzoesäureesters 131	107
4.3. Synthese von polymergebundener Benzoesäure 133	107
4.4. Synthese von polymergebundenem Acetoacetat 138	108
4.5. Synthese von polymergebundenem Methylmalonat 143	108
4.6. Allylische Alkylierungen mit Allylacetaten an der festen Phase	108
4.6.1. 2,2-Diallyl-butan-1,3-diol 202	108
4.6.2. 2,2-Diallyl-propan-1,3-diol 203	109
4.6.3. (E)-2,2-Dibut-2-enyl-butan-1,3-diol 210	109
4.6.4. 2,2-Bis-(2-methyl-allyl)-butan-1,3-diol 211	110
4.6.5. 2,2-Bis(2-methyl-allyl)-propan-1,3-diol 212	110
4.6.6. (E)-2-(3-Methyl-5-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-pent-2-enyl)-butan-1,3-diol 213	111
4.6.7. 2,2-Diallyl-4-phenyl-butan-1,3-diol 219	112
4.6.8. 2-Cyclohex-2-enyl-butan-1,3-diol 227	112
4.6.9. 2-Cyclohex-2-enyl-propan-1,3-diol 228	113
4.6.10. 2-Cyclopent-2-enyl-butan-1,3-diol 229	113
4.6.11. 2-Cyclopent-2-enyl-propan-1,3-diol 230	114
4.6.12. 2-(2-Methyl-cyclopent-2-enyl)-butan-1,3-diol 231	114
4.6.13. 2-(3-Methyl-cyclopent-2-enyl)-butan-1,3-diol 232	115
4.6.14. 2-(3-Methyl-cyclopent-2-enyl)-propan-1,3-diol 233	115
4.6.15. (E)-2,2-Bis(3-phenylallyl)-butan-1,3-diol 239	116
4.6.16. (E)-2,2-Bis(3-phenylallyl)-propan-1,3-diol 240	117
4.6.17. (E)-2,2-Bis(3-(4-dimethylaminophenyl)-allyl)-butan-1,3-diol 241	117
4.6.18. (E)-2,2-Bis(3-(4-dimethylaminophenyl)-allyl)-propan-1,3-diol 242	118
4.6.19. (E)-2,2-Bis(3-(3-methoxyphenyl)-allyl)-butan-1,3-diol 243	118
4.6.20. (E)-2-(3-(3-Methoxyphenyl)-allyl)-propan-1,3-diol 244	119

4.6.21. (<i>E</i>)-2-(1-Ethyl-3-phenylallyl)-butan-1,3-diol 246	120
4.6.22. (<i>E</i>)-2,2-Bis(3-furan-3-yl-allyl)-butan-1,3-diol 251	120
4.6.23. (<i>E</i>)-2,2-Bis(3-furan-3-yl-allyl)-propan-1,3-diol 252	121
4.6.24. (<i>E</i>)-2,2-Bis(3-thiophen-2-yl-allyl)-butan-1,3-diol 253	121
4.6.25. (<i>E</i>)-2,2-Bis(3-thiophen-2-yl-allyl)-propan-1,3-diol 254	122
4.7. Verwendung von Allylcarbonaten	123
4.7.1. 2,2-Diallyl-butan-1,3-diol 202	123
4.7.2. (<i>E</i>)-2,2-Bis(3-phenylallyl)-butan-1,3-diol 239	123
4.8. Verwendung von Allylchloriden.....	123
4.8.1. 2-(2-Methyl-allyl)-propan-1,3-diol 257 und 2,2-Bis(2-methyl-allyl)-propan- 1,3-diol 212	123
4.9. Verwendung von Bisallyltemplaten.....	124
4.9.1. 2,2-Bis-(4-acetoxybut-2-enyl)-1,3-diacetoxy-butan 280	124
4.9.2. Synthese der polymergebundenen (<i>E</i>)-2,2-Bis(4-Acetoxy-but-2-enyl)-aceto- acetat 281	125
4.9.3. (<i>E</i>)-2,12-Diacetyl-7-methoxycarbonyl-tridec-4,9-diensäure-dimethylester 285 .	125
4.9.4. (<i>E</i>)-2,7,12-Trismethoxycarbonyl-tridec-4,9-diensäure-dimethylester 286	126
4.9.5. (<i>E</i>)-6-Hydroxy-2-(4-hydroxybut-2-enyl)-hexen-4-ensäure-methylester 288	126
4.10. Variation der Abspaltungsbedingungen	127
4.10.1. 2,2-Diallyl-malonsäure-dimethylester 262	127
4.10.2. (<i>E</i>)-5-Phenyl-2-(3-phenylallyl)-pent-4-ensäure-methylester 263	127
4.10.3. 2-Allyl-pent-4-ensäure 264	128
4.10.4. <i>N,N'</i> -Dibenzylmalonamid 266	128
4.11. <i>Heck</i> -Reaktionen an der festen Phase.....	129
4.11.1. (<i>E</i>)-2,2-Bis(3-phenylallyl)-butan-1,3-diol 239	129
4.11.2. (<i>E</i>)-2,2-Bis(3-(3-methoxyphenyl)-allyl)-butan-1,3-diol 243	129
4.11.3. (<i>E</i>)-2,2-Bis(3-(3-methoxyphenyl)-allyl)-propan-1,3-diol 302	129
4.11.4. (<i>E</i>)-2,2-Bis(3-phenylallyl)-butan-1,3-diol 239	130
4.11.5. (<i>E</i>)-2,2-Bis(3-(3-methoxyphenyl)-allyl)-butan-1,3-diol 243	131
4.11.6. (<i>E</i>)-2,2-Bis(3-phenylallyl)-propan-1,3-diol 240	131
4.12. Synthesen am Wang-Harz.....	132
4.12.1. 3-Allylhex-5-en-2-on 290	132
4.12.2. (<i>E</i>)-Phenyl-3-(3-phenylallyl)-hex-5-en-2-on 291	132
4.12.3. (<i>E</i>)-2,7,12-Triacetyl-tridec-4,9-diensäure-dimethylester 295	133

5. Festphasensynthese von Pyrazolonen.....	134
5.1.1. 3-Methyl-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazol-5-on 316	134
5.1.2. 3-Methyl-1-(4-methansulfonyl-phenyl)-pyrazol-5-on 317	134
5.1.3. 3-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-pyrazol-5-on 318	135
5.1.4. 1-(2-Chloro-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -cyclopentapyrimidin-4-yl)-3-methyl-pyrazol- 5-on 319	135
5.1.5. 3-Methyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-pyrazol-5-on 320	136
5.1.6. 3-Methyl-1-(2-nitrophenyl)-pyrazol-5-on 323	136
5.1.7. 1-(2,4-Difluorophenyl)-3-methyl-pyrazol-5-on 327	137
5.1.8. 3-Methyl-1-(1-phenylethyl)-pyrazol-5-on 328	138
5.1.9. 3-Methyl-1-(2-methyl-cyclohexyl)-pyrazol-5-on 329	138
6. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	140
7. Literaturverzeichnis.....	141
8. Danksagungen.....	146
9. Lebenslauf	147

A. Allgemeiner Teil

1. Einleitung

Die chemische Forschung befindet sich in einem fortwährenden Wandel. Neue Entwicklungen und Entdeckungen veränderten ihr Erscheinungsbild, und die Grenze des Durchführbaren wurde immer wieder neu definiert. Während zu Beginn des Jahrhunderts die Konstitution der synthetisierten Verbindungen im Vordergrund stand, interessierte mehr und mehr auch deren Stereochemie. Die Etablierung der NMR-Spektroskopie als routinemäßige Labortechnik ermöglichte die immer genauere Untersuchung der Syntheseprodukte, was die Entwicklung diastereo- und enantioselektiver Methoden vorantrieb. Neben der Eleganz einer Synthese entstand aus ökonomischer und ökologischer Sicht das Interesse an umwelt- und ressourcenschonenden Umsetzungen. Lösungsansätze bestehen in der Verwendung sequentieller Transformationen^[1] und in katalytischen Prozessen.^[2] Intensive Forschung zur Verbesserung der Methodiken werden insbesondere in Forschungsgebieten durchgeführt, die sehr langwierig und daher kostenintensiv sind wie beispielsweise die Suche nach neuen pharmakologischen Wirkstoffen.

Bei der klassischen Wirkstoffsuche werden nach der Identifizierung einer Leitstruktur eine Vielzahl von strukturellen Variationen dieses Moleküls synthetisiert, um dessen Wirkungsprofil so zu verbessern und zu optimieren, daß am Ende ein Arzneistoff resultiert. In der Regel werden dazu viele tausend neue Verbindungen synthetisiert, charakterisiert und auf ihre biologische Aktivität getestet.^[3]

Angetrieben durch Fortschritte in der Molekularbiologie und der Gentechnik^[4] gelingt die Identifizierung und Strukturaufklärung von Proteinen (Enzyme, Rezeptoren), die direkt mit den Krankheitsbefunden in Verbindung stehen. Dadurch eröffnet sich die Möglichkeit zum Verständnis der Ursachen von Krankheiten auf molekularer Ebene. Mit Hilfe solcher biologischer Targets konnten in den vergangenen Jahren eine Reihe neuer, hocheffizienter Screening-Verfahren entwickelt werden, die durch Automatisierung und Miniaturisierung einen hohen Probendurchsatz ermöglichen. So können pro Jahr 100.000 Substanzen in einem Testsystem auf ihre biologische Wirkung hin untersucht werden.^[5a] Eine effiziente Nutzung dieser sogenannten High-Throughput-Screening-Methoden ist nur dann gewährleistet, wenn in kurzen Zeiträumen eine große Anzahl strukturell verschiedener Testsubstanzen zur Verfügung gestellt werden. Dies kann von der traditionellen Synthesechemie nur schwer geleistet werden. Daher wurde die Kombinatorische Chemie^[5] entwickelt, die es erlaubt, in kurzer Zeit mittels weniger synthetischer Schritte eine Vielzahl diverserer Verbindungen herzustellen. Ziel der Synthese ist hier nicht mehr die Herstellung einer einzelnen, genau definierten Struktur, sondern die pa-

parallele, multiple Synthese von Substanzmischungen. Das Verfahren ermöglicht aber auch die effiziente parallele Synthese von Einzelsubstanzen. Die Mehrzahl der kombinatorischen Synthesen werden an der festen Phase durchgeführt, wodurch ein hohes Maß an Automatisierung möglich ist.

Die Kombinatorische Chemie greift an zwei Stellen in den Ablauf der Wirkstoffentwicklung ein, bei der Suche nach Leitstrukturen und bei ihrer Optimierung. Für ersteren Zweck werden sogenannte Bibliotheken benötigt, die aus einer großen Anzahl von Verbindungen mit einem hohen Maß an Diversität bestehen. Bibliotheken hingegen, die bei der Optimierung einer Leitstruktur Verwendung finden, besitzen eine vergleichsweise niedrigere Diversität. Eine häufig eingesetzte Strategie besteht in der Untersuchung von pharmakologisch aktiven Substanzklassen, die bereits Arzneimittel hervorgebracht haben wie z. B. die 1,4-Benzodiazepine und die Pyrazolone (siehe Kapitel 8). Obwohl sich beide Leitstrukturen schon lange im Blickfeld der Pharmaforschung befinden, eröffnet die Synthese vieler neuer Derivate durch kombinatorische Methoden neue Möglichkeiten in der Wirkstoffentwicklung.

2. Synthesen an der festen Phase

2.1. Allgemeine Prinzipien

Anfang der 60er Jahre berichtete *B. Merrifield*^[6] über chemische Transformationen von Substraten, die an ein polymeres Trägermaterial gebunden waren. Er entwickelte eine automatisierbare Methode zur effizienten Synthese von Peptiden und wurde dafür 1984 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Dieses revolutionäre Verfahren wird heute in vollautomatischen Syntheseautomaten zum Aufbau von Peptiden und Oligonucleotiden verwendet.^[7] Die Synthese kleiner, organischer Verbindungen am polymeren Träger hingegen genöß lange Zeit nur geringes Interesse und wurde in den 70er und frühen 80er Jahren im wesentlichen von *J. Fréchet*^[8] und *C. Leznoff*^[9] durchgeführt. Dies änderte sich Anfang der 90er Jahre schlagartig, als die Festphasensynthese durch ihre Nutzung im Rahmen der Kombinatorischen Chemie (siehe Kapitel 2.3.) eine schwunghafte Renaissance erlebte.

Zur Durchführung von Synthesen an der festen Phase wird das Reaktionsedukt über einen sogenannten Linker kovalent an das polymere Trägermaterial gebunden. Die nachfolgenden Reaktionen können unter Verwendung großer Reagenzüberschüsse durchgeführt werden, was die Produktbildung in hohen Ausbeuten begünstigt (siehe Abbildung 1). Nach beendeter Umsetzung kann das unlösliche Polymer und das daran kovalent gebundene Reaktionsprodukt durch Filtration von der flüssigen Phase und den darin gelösten Reagenzien und möglichen Nebenprodukten abgetrennt werden. Zeitaufwendige Reinigungen des Reaktionsprodukts durch chromatographische oder destillative Prozesse werden durch einfaches Waschen des Harzes ersetzt. Auf diese Weise können die Produkte einer mehrstufiger Synthesesequenz nach Abspaltung vom polymeren Träger in hohen Reinheiten erhalten werden. Diese genügen im allgemeinen den Ansprüchen moderner Screening-Verfahren, mit denen die erhaltenen Substanzen auf ihre biologische Aktivität hin untersucht werden können. Die Durchführung von Synthesen an der festen Phase läßt sich leicht automatisieren und bietet sich daher zum Einsatz in der multiplen, parallelen Herstellung von Einzelverbindungen und Verbindungsbibliotheken im Sinne der Kombinatorischen Chemie an.

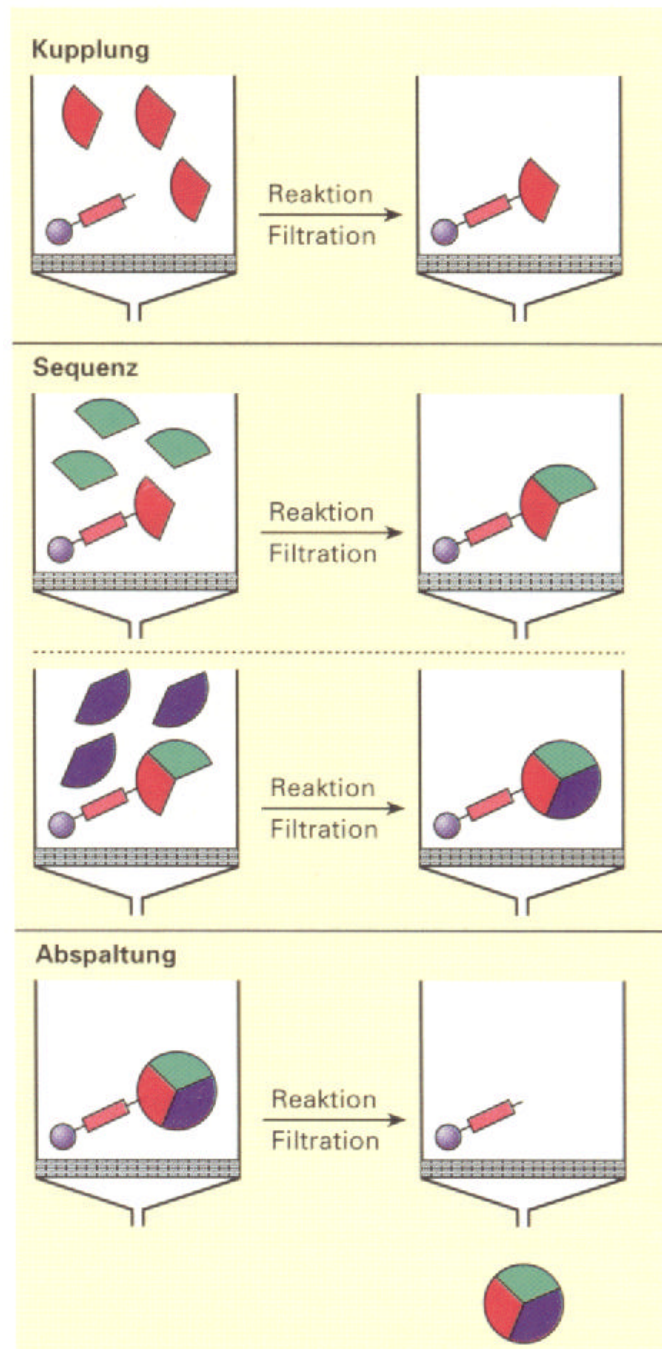


Abbildung 1: Syntheseführung an der festen Phase.

Zu den Nachteilen der Festphasensynthese zählt die Erhöhung der Reaktionschritte durch den zusätzlichen Anknüpfungs- und Abspaltungsschritt. Dank entsprechend entwickelter Linker verlaufen diese Transformationen jedoch meist nahezu quantitativ. Ein weiteres Problem besteht in den eingeschränkten Möglichkeiten der spektroskopischen Charakterisierung polymergebundener Verbindungen. Die in Lösung routinemäßig durchgeführte NMR-Spektroskopie liefert aufgrund starker Signalverbreiterungen durch die gehinderte Beweglichkeit der immobi-

lisierten Substrate kaum verwertbare Ergebnisse.^[10] Neuere Entwicklungen, wie die MAS-Techniken („magic angle spinning“) und die Verwendung einer sogenannten Nano-Probe-Sonde versprechen Abhilfe.^[11] Wegen der fehlenden Flüchtigkeit lassen sich polymergebundene Verbindungen auch nicht mit herkömmlichen Methoden massenspektroskopisch untersuchen. Spezielle Techniken wie ESI-MS, MALDI/TOF-MS und TOF/SIMS jedoch ermöglichen es, Massenspektren von Substanzen zu erhalten, die an einzelne Harzpartikel gebunden sind.^[12] Sehr einfach und schnell läßt sich die IR-Spektroskopie durchführen. Da aber bereits der polymere Träger ein sehr bandenreiches IR-Spektrum besitzt, werden viele Schwingungen der organischen Verbindung überlagert. Die meisten Polymere besitzen jedoch Bereiche geringer Absorption, so daß für die Reaktionskontrolle an den häufig verwendeten Polystyrol-Harzen z. B. die Banden von Carbonyl-Gruppen geeignet sind.

2.2. Harze und Linker

Als feste Phase dienen meist Polystyrol-Harze, aber auch Polyethylen, Hexamethyldiaminopolyacryl sowie Kieselgur und poröse Glasperlen kommen zum Einsatz.^[13] Da sich Polystyrol in vielen organischen Solventien löst, wird ein mit 1-2% Divinylbenzol querverknüpftes Copolymer verwendet, das auch bessere mechanische Eigenschaften besitzt. Der polymere Träger enthält sogenannte Linker, welche die Anknüpfung und spätere Abspaltung von organischen Verbindungen ermöglichen (siehe Abbildung 2). Neben dem chlormethylierten Merrifield-Harz **1** und dem mit langen Polyethylenglycol-Ketten versehenen Tentagel-Harz **2** kommen besonders das Wang-Harz **3** mit einer terminalen Hydroxy-Gruppe sowie das Rink-Amid-Harz **5** mit einer Amino-Funktionalität zum Einsatz. Das Merrifield-Harz **1** ist dabei in der Anschaffung das kostengünstigste Harz und kann nach einer im Arbeitskreis *L. F. Tietze*^[14] entwickelten Methode mit einem sogenannten Spacer versehen werden, der eine gute Reaktivität der nachfolgend an das Polymer gebundenen Substrate gewährleistet.^[14a] Die Konzentration der Anknüpfungsstellen der Harze und damit die Beladungsdichte polymergebundener Verbindungen variiert zwischen 0.1 und 1.2 mmol pro Gramm Harz; das Merrifield-Harz **1** ist auch mit Beladungskapazitäten von bis zu 5 mmol pro Gramm erhältlich.^[15]

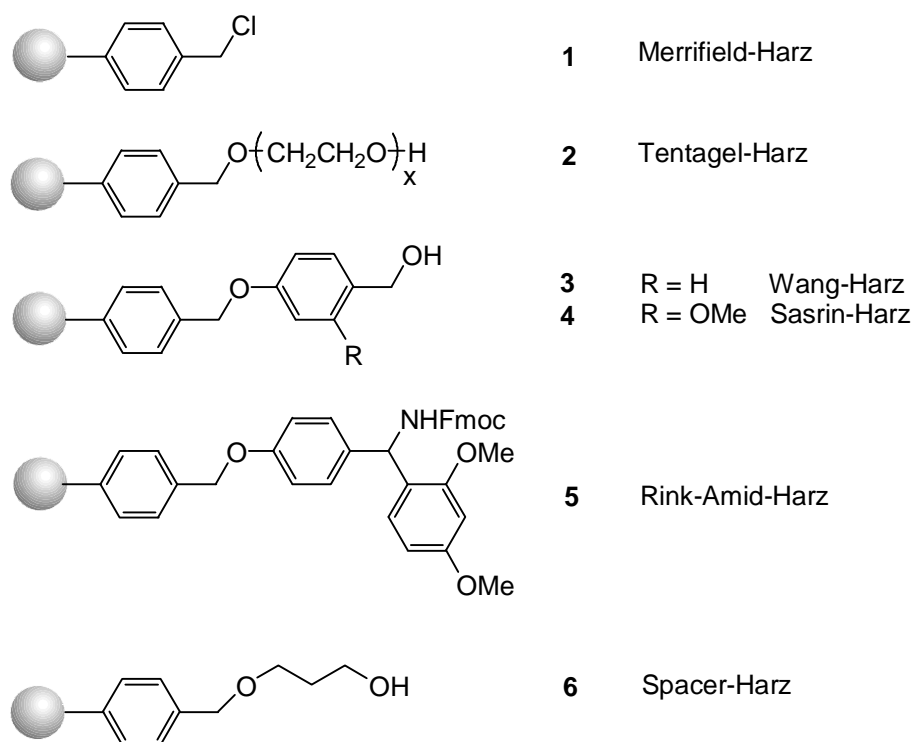


Abbildung 2: Verschiedene Harze für die Festphasensynthese.

Polystyrol-Harze, die meist in Pulverform mit einer Partikelgröße von 40-63 μm (200-400 mesh) erhältlich sind, besitzen die Fähigkeit, in unpolaren Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Toluol und Tetrahydrofuran um ein Mehrfaches des Trockenvolumens zu quellen. Da sich die eingeführten Funktionalitäten nicht nur an der Oberfläche der Polymere, sondern hauptsächlich im Inneren der Harz-Partikel befinden, ist es außerordentlich wichtig, Lösungsmittel mit guten Quelleigenschaften zu verwenden. Andernfalls können die Reagenzien nicht in das Harz diffundieren und die polymergebundenen Substrate erreichen, so daß unvollständige Umsetzungen resultieren. Polare Lösungsmittel wie Alkohole und Wasser, in denen das Harz nur schlecht quillt oder sogar wie im Falle von Wasser verklumpt, sind daher wenig geeignet für Festphasenreaktionen an Polystyrol-Harzen. Hier kann jedoch auf andere Trägermaterialien ausgewichen werden, wie z. B. Polyethylenglykol-Harze, die in polaren, nicht aber in unpolaren Lösungsmitteln quellen. Auch das Tentagel-Harz **2** zeigt gute Quelleigenschaften in polaren Solventien, doch der vergleichsweise hohe Preis und die sehr geringe Beladungsdichte von 0.1 - 0.3 mmol/g schränken die Benutzung ein.

Bei einer durchschnittlichen Beladungsdichte von 0.8 mmol/g sind ungefähr 5% der Phenylringe des Polystyrol-Grundgerüsts funktionalisiert. Dies bedeutet, daß die einzelnen polymergebundenen Substrate räumlich so weit voneinander getrennt sind als ob sie sich in einer hochverdünnten Lösung befänden (Pseudoverdünnungseffekt).^[5,14,16] Dies ermöglicht z. B. intramolekulare Ringschlußreaktionen oder die einseitige Umsetzung bifunktioneller Moleküle, die

unter vergleichbaren Bedingungen in Lösung nicht realisierbar wären. Ein anderer Verdünnungseffekt beruht auf der Tatsache, daß die Reagenzien in Lösung zunächst in das Polymer hineindiffundieren müssen, um mit dem festphasengebundenem Substrat zu reagieren. Durch diese Diffusion ist die tatsächliche Konzentration des Reagenz am Reaktionsort deutlich geringer als in der übrigen Reaktionsmischung.^[17]

Der polymere Träger ist mit einem Linker^[18] versehen, der die Brücke zwischen dem polymeren Grundkörper und dem Substrat darstellt. Er besitzt eine terminale Funktionalität, die einerseits das leichte Anknüpfen organischer Verbindungen, andererseits deren milde und quantitative Abspaltung nach beendeter Reaktionssequenz gewährleistet. Während der Reaktionen an der festen Phase hingegen muß er inert sein (siehe Abbildung 3). Dies erinnert an das Konzept einer Schutzgruppe, die sich ebenfalls durch leichte Anknüpfung und Abspaltung sowie Stabilität während der Transformationen auszeichnen muß.

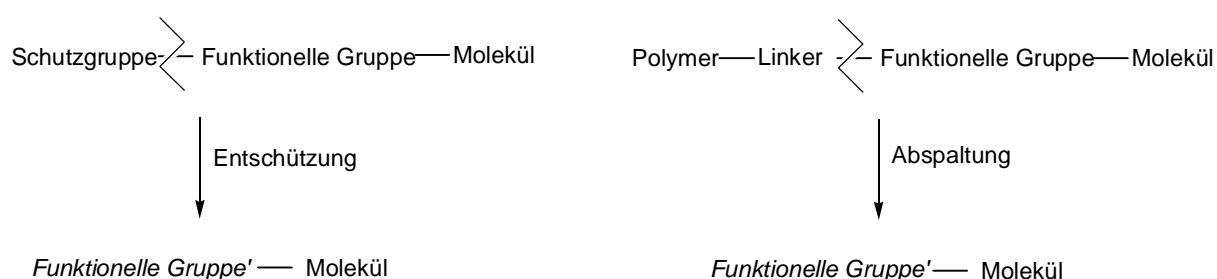


Abbildung 3: Prinzip eines Linkers.

Wie die meisten Harze stammen viele der verwendeten Linker aus der Peptidchemie. Dies führt allerdings häufig zu methodischen Einschränkungen. Die Abspaltung erfolgt meist unter sauren Bedingungen und hinterläßt in der Zielverbindung üblicherweise funktionelle Gruppen wie Carbonsäuren oder Carbonsäureamide, die eventuell an dieser Stelle unerwünscht sind. Es wurden jedoch eine Reihe neuerer Linker speziell für die organische Festphasensynthese entwickelt.

J. A. Ellman^[19] stellte den Linker **7** vor, der als eine festphasengebundene THP-Schutzgruppe betrachtet werden kann. Unter Säurekatalyse lassen sich primäre und sekundäre Alkohole an den polymeren Träger binden. Die Abspaltung erfolgt mit Trifluoressigsäure unter Freisetzung des Alkohols.

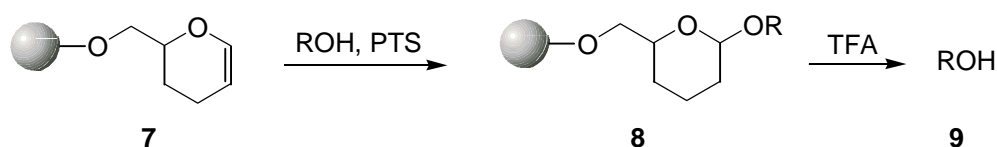


Abbildung 4: THP-Linker.

Linker, die gegenüber einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen stabil sind, nach Aktivierung jedoch unter sehr milden Bedingungen die Abspaltung der Zielverbindung zulassen, sind für die organische Festphasensynthese von großem Interesse. *G. W. Kenner*^[20] stellte einen derartigen „Safty-catch“-Linker vor, indem er das polymergebundene Sulfonamid **10** mit aktivierten Carbonsäurederivaten umsetzte. Das erhaltene Acylsulfonamid **11** ist inert gegenüber basischen und nucleophilen Reagenzien. Nach Aktivierung durch Alkylierung des Sulfonamid-Stickstoffes mit Iodmethan oder Iodacetonitril läßt sich die Abspaltung unter milden Bedingungen mit verschiedenen primären und sekundären Aminen sowie Hydroxid-Ionen erreichen.

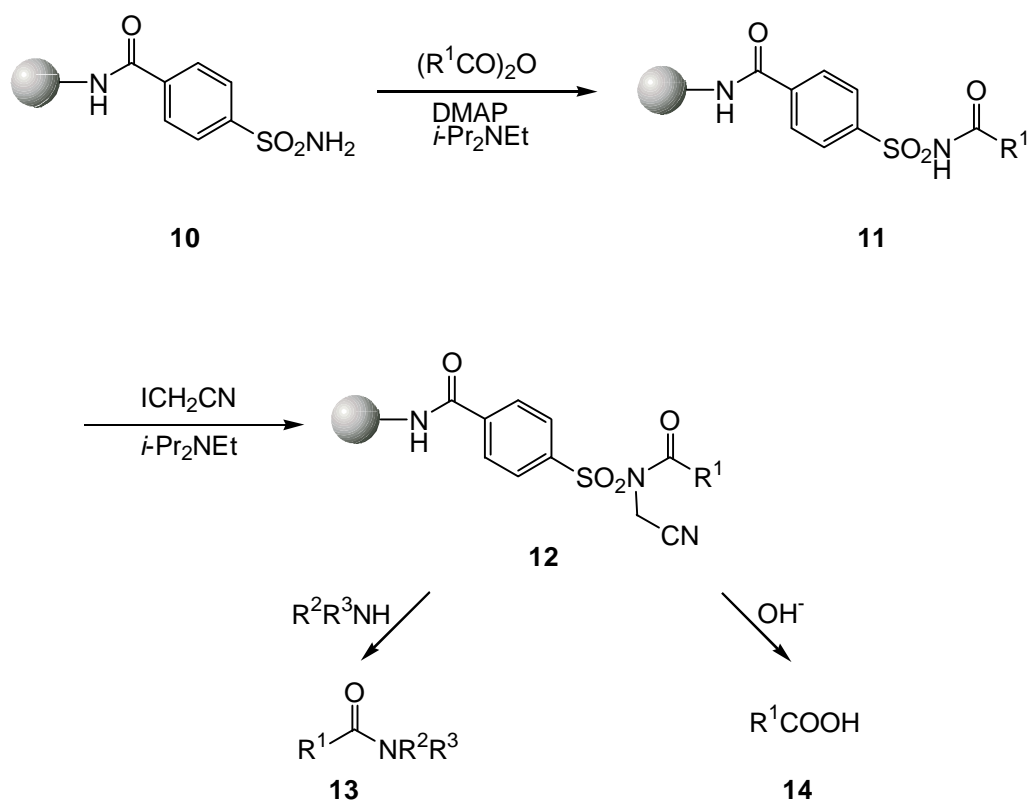


Abbildung 5: Safty-Catch-Linker.

Üblicherweise verbleibt nach erfolgter Abspaltung von der festen Phase an der Anknüpfposition des Zielmoleküls eine funktionelle Gruppe zurück, die jedoch manchmal unerwünscht sein kann. Durch Verwendung sogenannter „traceless“ Linker erhält man an dieser Stelle eine C-H-Bindung. *J. A. Ellman*^[21] zeigte dies mit dem Silyl-Linker **15**, der mit Fluoriden gespalten werden kann. Neben Silizium kommen auch Germanium, Selen und Phosphor als Heteroatome zum Einsatz.^[22]

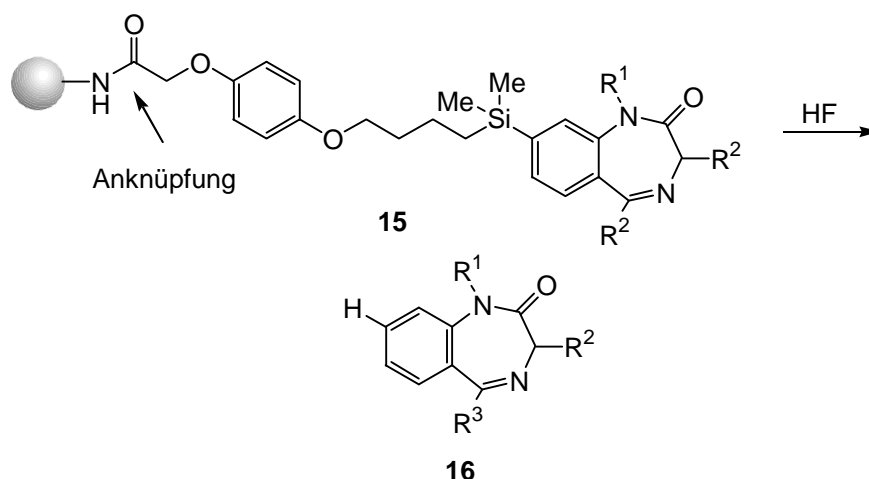


Abbildung 6: „Traceless“ Linker.

Eine weitere Strategie, um unerwünschte Funktionalitäten in der Zielverbindung zu vermeiden, besteht in der Abspaltung im letzten Schritt der Synthesesequenz. Dies gelingt z. B. durch Cyclisierungen unter gleichzeitiger Freisetzung vom polymeren Träger. Beispiele hierfür werden in Kapitel 2.4. besprochen.

Bei allen bisher beschriebenen Abspaltungsmethoden erfolgt die Freisetzung der polymergebundenen Zielverbindung durch Zugabe eines Abspaltungsreagenzes. Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung von photolabilen Linkern, bei denen die Abspaltung durch Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Längswelle erreicht wird. *C. P. Holmes*^[23] demonstrierte dies bei der Synthese des 4-Thiazolidinons **18**. Photochemische Abspaltungsmethoden stellen eine interessante Alternative dar, wenn übliche Abspaltungsmethoden nicht mit dem Produkt kompatibel sind. Auf die Festphasensynthese einer 4-Thiazolidinon-Bibliothek wird in Kapitel 2.4. eingegangen.

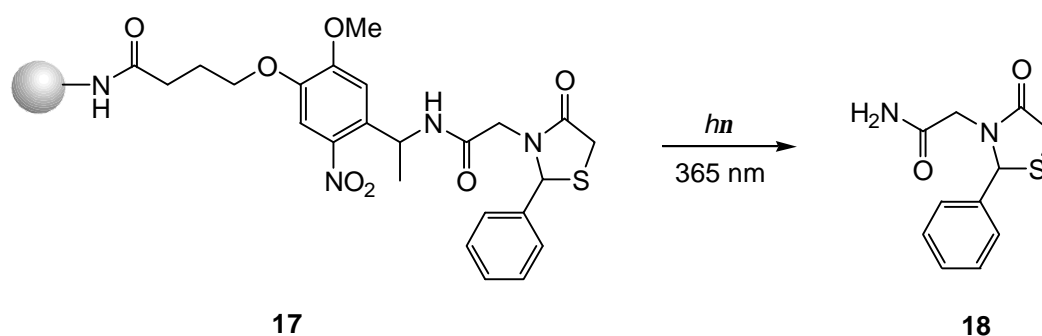


Abbildung 7: Photolabile Linker.

2.3. Kombinatorische Chemie

Der Denkansatz der Kombinatorischen Chemie^[5,17,24] erscheint für einen Chemiker auf den ersten Blick ungewohnt. Entgegen der traditionellen Vorgehensweise, jeweils nur eine einzelne, wohldefinierte Struktur zu einer Zeit herzustellen, geht es um die gleichzeitige Darstellung einer Vielzahl von chemisch ähnlichen -diversomeren- Verbindungen, die in Form einer Substanzbibliothek erhalten werden. Diese Substanzbibliotheken können dabei aus Verbindungsgemischen oder aus einer Ansammlung von Einzelverbindungen bestehen. Statt zwei Edukte **A** und **B** zu einem Produkt **AB** zu verknüpfen, werden mehrere Synthesebausteine des Typs **A** (**A**_{1-n}) mit mehreren des Typs **B** (**B**_{1-n}) umgesetzt, so daß man alle möglichen Kombinationen erhält (siehe Abbildung 8). Dieses kann parallel in getrennten Gefäßen oder simultan in einer Mischung erfolgen. Verwendet man fünf Bausteine **A** und fünf Bausteine **B**, so erhält man in einem Syntheseschritt 25 neue Verbindungen. Bei jedem weiteren Schritt potenziert sich die Zahl und nach weiterer Umsetzung mit fünf Bausteinen **C** hätte man bereits 125 diversomere Strukturen. Mathematisch läßt sich dieser exponentielle Zuwachs durch x^n beschreiben, wobei x die Anzahl der verwendeten Synthesebausteine und n die Anzahl der ausgeführten Reaktionsschritte angibt.

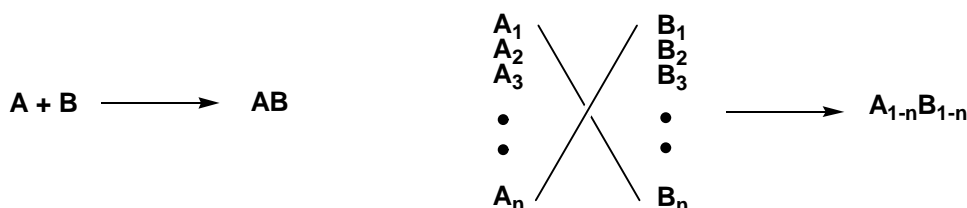


Abbildung 8: Synthesestrategie.

Die kombinatorischen Synthesemethoden können sowohl in Lösung als auch am polymeren Träger durchgeführt werden. Letzteres ist die in den meisten Fällen bevorzugte Variante, um die durch die Synthese an der festen Phase entstehenden Vorteile zu nutzen (siehe Kapitel 2.1.). Dennoch gibt es eine Reihe interessanter Anwendungen und Beispiele für die Generierung kombinatorischer Bibliotheken in flüssiger Phase.^[25]

Die Reaktionsdurchführung an der festen Phase ist hervorragend geeignet, Substanzmischungen in einer parallelen Synthesestrategie durch ein „split and combine“-Protokoll^[26] aufzubauen (siehe Abbildung 9). Dabei wird der polymere Träger in gleich großen Portionen auf verschiedene Gefäße verteilt und jeweils mit einem einzelnen Reagenz umgesetzt. Nach der Reaktion werden die Harze gründlich durchgemischt und erneut nach gleichmäßiger Aufteilung in Einzelreaktionen eingesetzt. Nach beliebig häufiger Wiederholung dieses Vorganges werden alle möglichen Kombinationen der Synthesebausteine erhalten. Die diversomeren Verbindungen

werden dabei in äquimolaren Mengen gebildet, wobei jedes Harz-Kügelchen nur eine, definierte Verbindung trägt („one bead - one compound“).

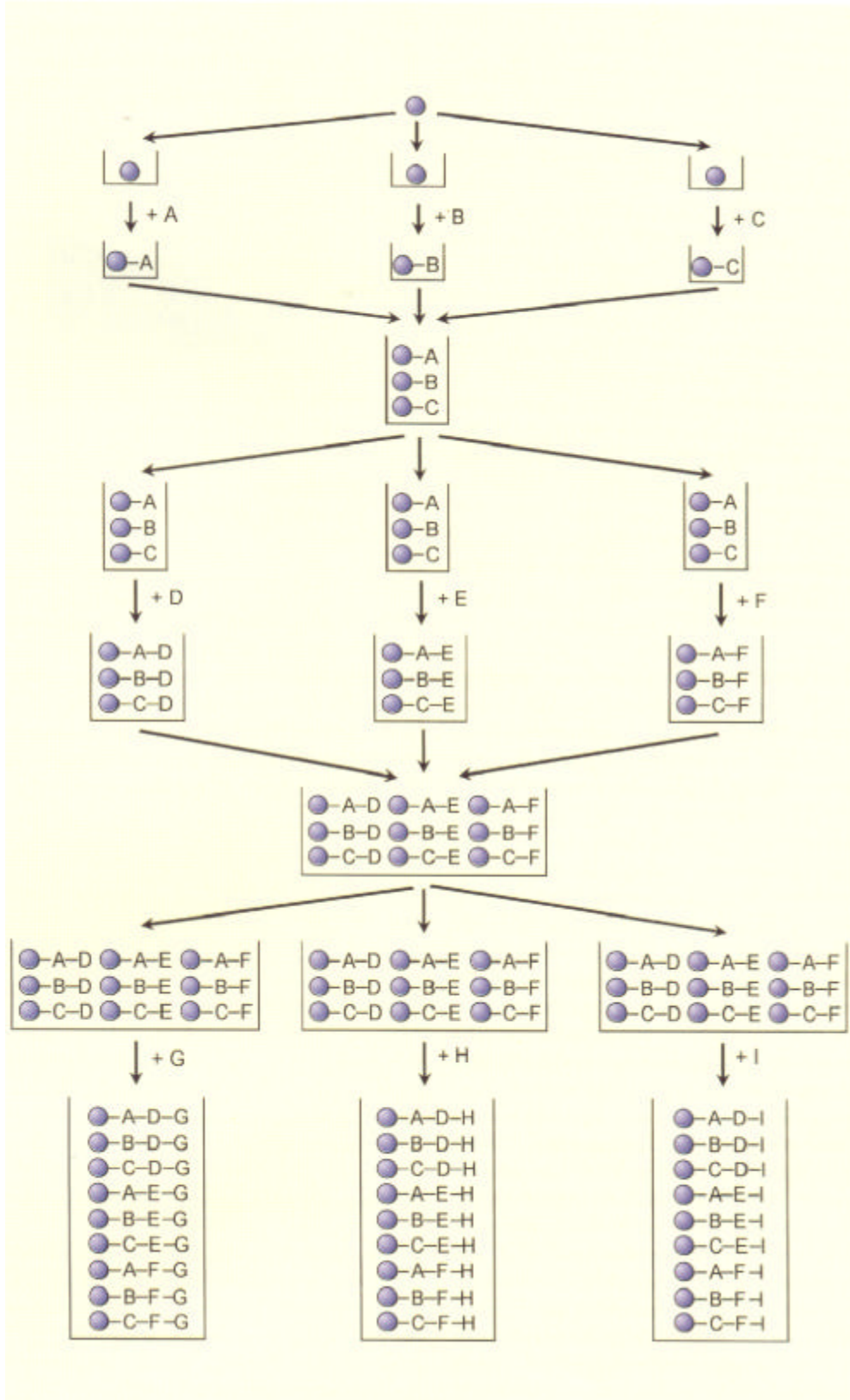


Abbildung 9: „Split and combine“-Protokoll.

Beim Aufbau einer Substanzbibliothek mittels simultaner Reaktionsführung werden die Synthesebausteine jeder Stufe als Mischung eingesetzt. Dadurch konkurrieren sie miteinander, und die Produkte werden in Abhängigkeit von der Reaktivität der Reagenzien in unterschiedlichen Anteilen gebildet. Diese Strategie mindert den Arbeitsaufwand durch die Verwendung lediglich eines Reaktionsgefäßes enorm, sollte jedoch nur benutzt werden, wenn sich die Synthesebausteine in ihrem Reaktionsverhalten nicht allzu stark unterscheiden.

Dank des hohen Entwicklungsstandes von halb- bzw. vollautomatischen Syntheseautomaten^[27] gewinnt der Aufbau von kombinatorischen Substanzbibliotheken durch parallele Synthese von Einzelverbindungen immer mehr an Bedeutung. Dies gilt besonders für die der Anwendung kombinatorischer Methoden bei der Suche und Optimierung von Wirkstoffen. Es hat sich als günstiger herausgestellt, einzelne Verbindungen auf ihre biologische Aktivität hin zu testen als dies in Mischung mit anderen Substanzen vorzunehmen.^[28] Dadurch entfallen Probleme wie die Identifizierung der aktiven Komponente in der Mischung durch aufwendige Dekonvolutionstechniken, d. h. schrittweise Resynthese von Subbibliotheken bis zur Einzelverbindung.^[24a] Auch werden verfälschte Testergebnisse durch Synergieeffekte vermieden. Ferner ist die Anzahl der Verbindungen, die pro Zeiteinheit untersucht werden können, durch fortschreitende Optimierungen und Automatisierungen der Screening-Verfahren in den letzten Jahren derart gestiegen, daß ausreichende Kapazitäten zur Verfügung stehen.^[28]

Bei der kombinatorischen Synthese von Substanzbibliotheken kommt es weniger auf eine überaus große Anzahl von Verbindungen an. Stattdessen ist viel mehr die Qualität der Bibliothek von entscheidender Bedeutung. Hierbei spielt der Begriff der Diversität eine wichtige Rolle. Eine Bibliothek ist divers, wenn ihre einzelnen Komponenten möglichst verschiedenartig sind. Dies bezieht sich im allgemeinen auf die räumliche Anordnung von funktionellen Gruppen, die für die nicht-kovalenten Wechselwirkungen mit den Test-Targets verantwortlich sind. Dabei werden für die Leitstruktursuche Bibliotheken mit einer hohen Diversität verwendet, für die Leitstrukturoptimierung dagegen werden Bibliotheken mit geringerer Diversität synthetisiert.

2.4. Beispiele kombinatorischer Festphasensynthese

Heterocyclen sind aufgrund ihrer oft vielfältigen biologischen Aktivitäten von großer Bedeutung für die Wirkstoffforschung. Es ist daher verständlich, daß ein Großteil der kombinatorischen Festphasensynthesen auf heterocyclische Verbindungen konzentriert ist. Dabei werden vielfach aus der Lösungschemie bekannte Synthesen an die feste Phase übertragen. Obwohl die so erhaltenen Verbindungsklassen bereits bekannt und zum Teil gut erforscht sind, bietet die kombinatorische Synthese den Zugang zu einer Fülle von Variationen der Grundstrukturen, die für das Screening interessant sind.

J. A. Ellman^[29] verwendete als Schlüsselschritt seiner Heterocyclensynthese eine Stille-Kupplung, mit der aus polymergebundenen N-Bpoc-geschützten 2-Aminoarylstannanen **19** und Carbonsäurechloriden **20** 2-Aminoarylketone **21** an der festen Phase synthetisiert wurden. Durch Umsetzung mit α -N-Fmoc-Aminosäurefluoriden **22** und anschließender Cyclisierung erhielt er den polymergebundenen Benzodiazepin-Grundkörper **24**. Alkylierung mit **25** und Abspaltung mit TFA lieferte die diversomeren Benzodiazepine **26** in Ausbeuten zwischen 46 und 72% mit Reinheiten größer 85%. Durch die Verwendung von einfachen, kommerziell in großem Umfang erhältlichen Synthesebausteinen (Carbonsäurechloride, Aminosäuren, Alkylierungsmittel) konnte eine Bibliothek von 11200 diversomeren Benzodiazepinen aufgebaut werden.^[24a]

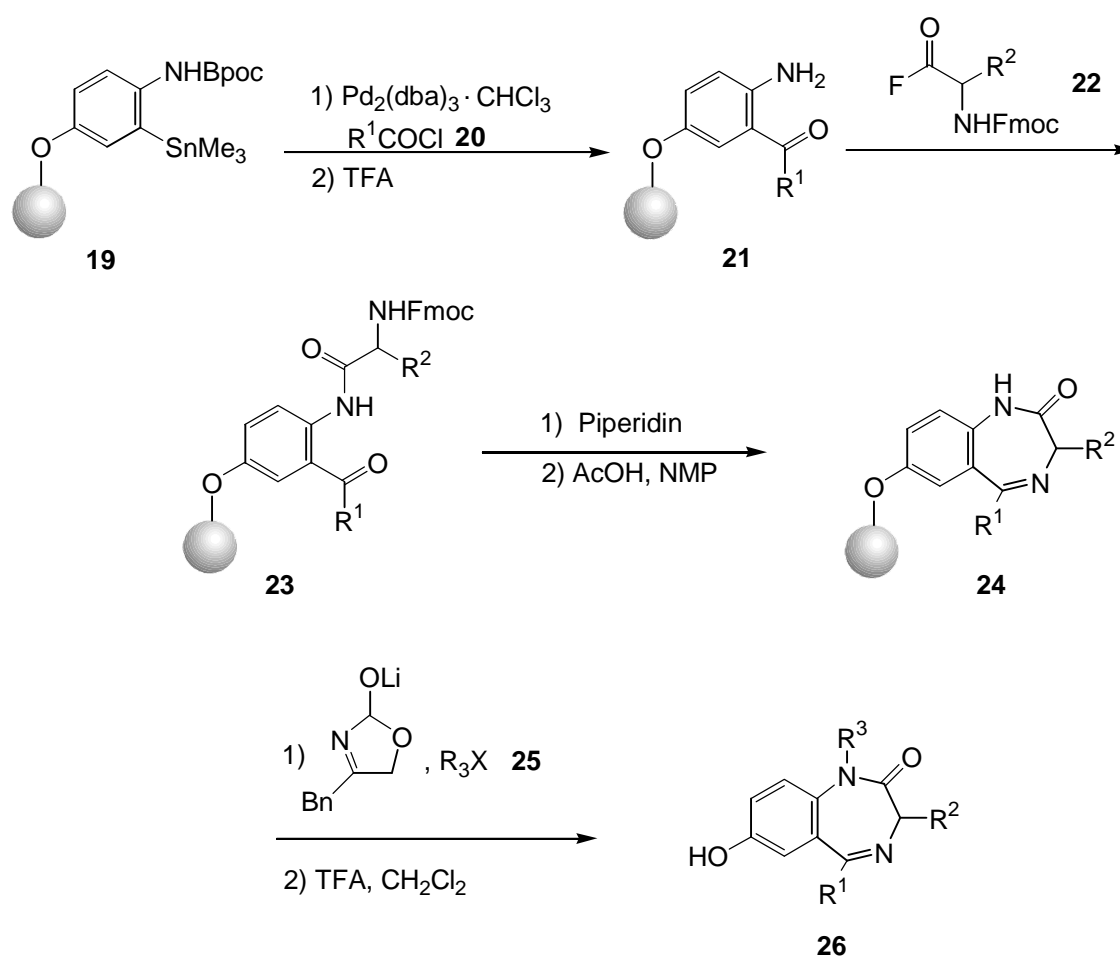


Abbildung 10: 1,4-Benzodiazepine nach *J. A. Ellman*.

Eine kombinatorische Bibliothek von 4-Thiazolidinonen **29**, einer Klasse von Cyclooxygenase-1-Hemmern, beschrieb die Firma *Affymax*.^[30] Ausgehend von polymergebundenen Aminosäuren **27** wurden durch Kondensation mit Aldehyden die Imine **28** erhalten, welche durch Umsetzung mit Sulfonylessigsäure-Derivaten die 4-Thiazolidinone **29** lieferten. In Abhängigkeit von

dem eingesetzten Linker konnten die Produkte als Amide **30** oder als Säuren abgespalten werden, die mit Diazomethan in die entsprechenden Methylester **31** überführt wurden. Mittels eines „split and combine“-Protokolls wurden drei 4-Thiazolidinon-Bibliotheken mit jeweils 125 Mitgliedern synthetisiert. Die biologischen Testungen führten zur Identifizierung eines Inhibitors, der eine vergleichbare Wirkung wie die kommerziellen Cyclooxygenase-1-Hemmer Ibuprofen und Phenylbutazon^[31] aufweist.

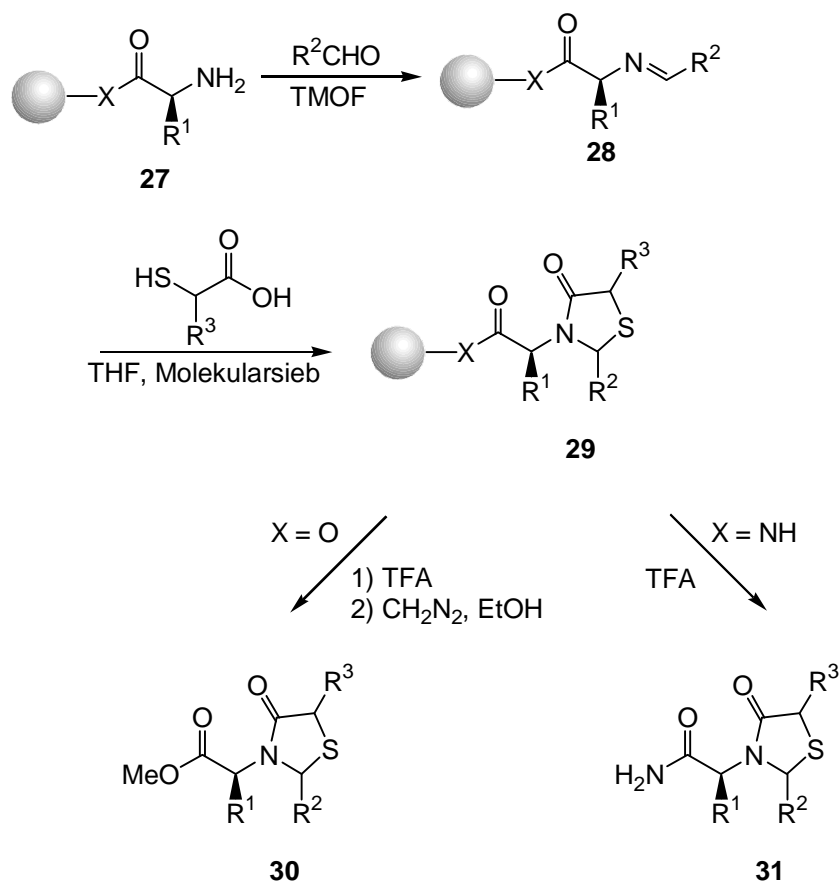


Abbildung 11: 4-Thiazolidinone nach *C. P. Holmes*.

Neben relativ kleinen heterocyclischen Systemen wurden auch große Naturstoffe an der festen Phase aufgebaut.^[32] Diese Synthesen sind eng mit dem Namen *K. C. Nicolaou* verbunden, der eine Reihe von Naturstoffen am polymeren Träger generierte. So gelang ihm z. B. die Übertragung der von ihm in Lösung entwickelten Strategie zum Aufbau von diversen Epothilonen A an die feste Phase.^[33] Die Umsetzung des polymergebundenen Phosphorans **32** mit Baustein **33** lieferte in einer Wittig-Reaktion die Verbindung **34**, welche nach Entschützung und Oxidation des Alkohols mit **35** gekuppelt wurde. Das Produkt dieser unselektiven Reaktion wurde mit **37** verestert. Die Abspaltung des Zielprodukts erfolgte unter Ringschluß durch eine Metathese-Reaktion unter Ausbildung von **40**, das in zwei Schritten in Lösung in Epothilon A **41** über-

führt werden konnte. Dies ist ein Beispiel einer cyclisierenden Abspaltung, bei der der letzte synthetische Schritt und die Abspaltung von der festen Phase gleichzeitig geschehen.

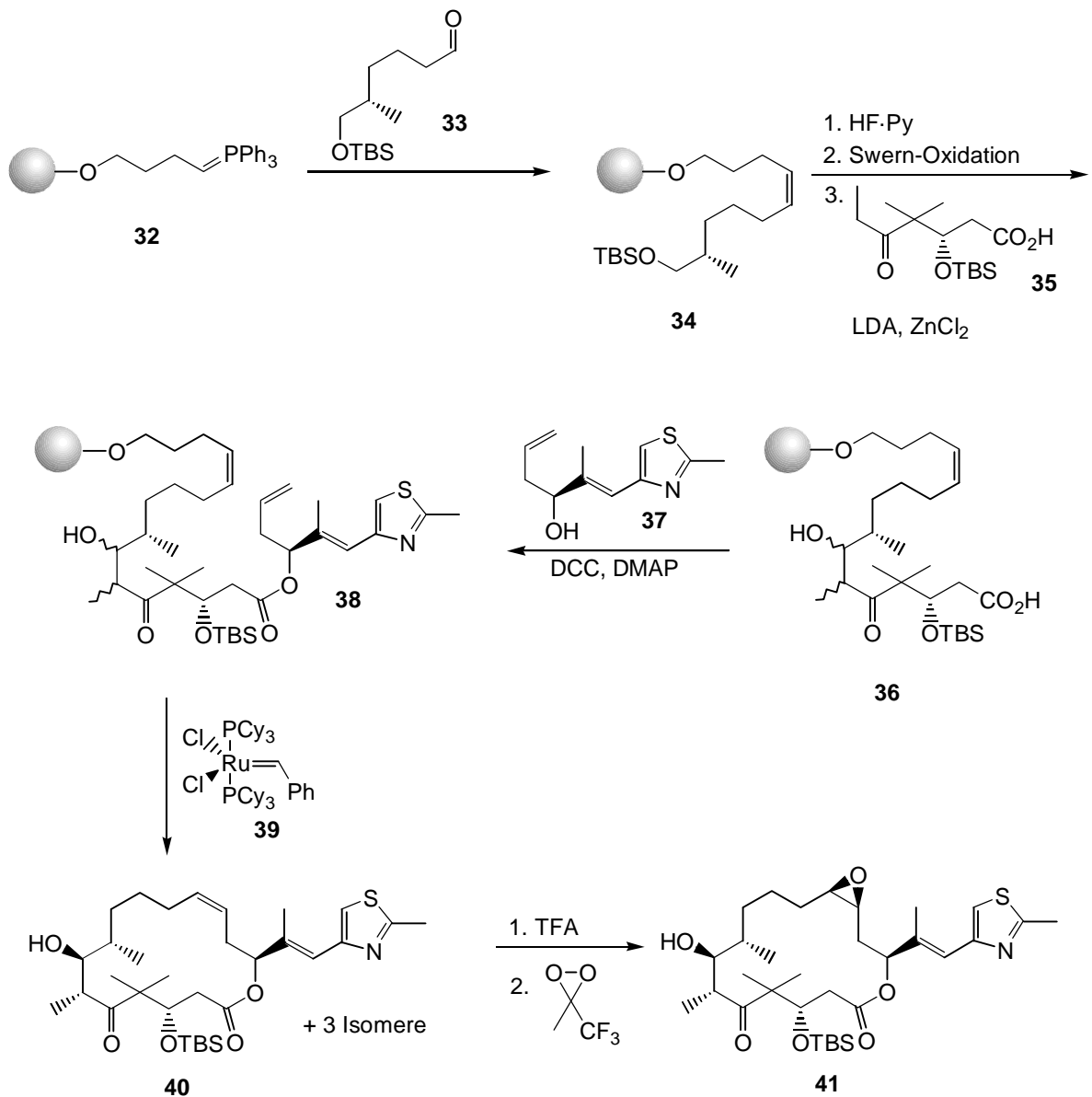


Abbildung 12: Epothilone nach *K. C. Nicolaou*.

Diese „traceless“ Linker-Strategie nutzte *K. C. Nicolaou* auch bei der Synthese von (S)-Zearalenon,^[34] indem er zur cyclisierenden Abspaltung eine *Stille*-Kupplung benutzte.

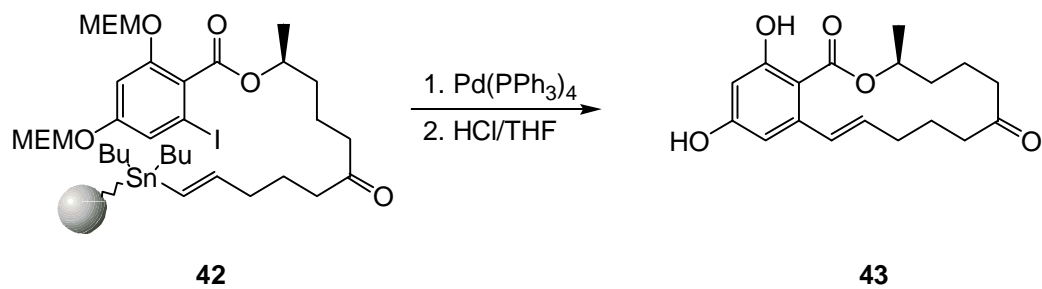


Abbildung 13: (S)-Zearalenon nach *K. C. Nicolaou*.

Eine elegante und flexible Festphasensynthese wurde von *L. F. Tietze*^[35] entwickelt, die ebenfalls eine cyclisierende Abspaltung im letzten Syntheseschritt verwendet (siehe Kapitel 8).

3. Palladium-katalysierte Reaktionen

Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen haben bereits vor vielen Jahren Einzug in die organische Synthese gehalten, wobei besonders das Palladium vielfältig eingesetzt werden kann. Neben der Wacker-Oxidation^[36] und der katalytischen Hydrierung^[37] sind leistungsfähige Methoden zur C-C- und C-X-Bindungsknüpfung entwickelt worden, die Palladium-katalysierte Reaktionen zu einem überaus wichtigen Werkzeug des synthetischen Chemikers gemacht haben.^[38]

3.1. Palladium-katalysierte allylische Alkylierung

Palladium-katalysierte Reaktionen allylischer Substrate mit Nucleophilen wurden erstmals Mitte der 60er Jahre von *J. Tsuji* beschrieben^[39] und in den folgenden Jahren von ihm und besonders *B. M. Trost* weiterentwickelt.^[40] Sie zeichnen sich durch ihre große Chemo-, Regio- und Stereoselektivität aus und eignen sich vor allem zum Aufbau stereogener Zentren, so daß ein Hauptanliegen der heutigen Forschung auf diesem Gebiet die Entwicklung chiraler Liganden zur enantioselektiven Synthese darstellt.^[41]

Bei der allylischen Alkylierung werden *p*-Allyl-Palladium-Komplexe aus Substraten mit einer Abgangsgruppe in Allyl-Stellung generiert und mit Nucleophilen umgesetzt. Als Abgangsgruppen eignen sich beispielsweise Acetate, Carbonate, Chloride, Carbamate, Oxirane, Phenylether, Phosphonate und Sulfone, wobei die Reaktivität bei den Chloriden am größten ist gefolgt von den Carbonaten und Acetaten. Im ersten Schritt des Katalysezyklus^[42] (Abbildung 14) erfolgt eine Komplexierung des Olefins **45** mit der Palladium(0)-Spezies **44**. Unter Inversion der Konfiguration findet anschließend eine oxidative Addition unter Ausbildung des *h*¹-*s*-Komplexes **47** statt, welcher mit dem *h*¹-*p*-Allyl-Komplex **48** im Gleichgewicht steht. In Gegenwart von Phosphanliganden existiert weiterhin ein Gleichgewicht mit dem kationischen Komplex **49**, der eine wesentlich höhere Reaktivität gegenüber einem nucleophilen Angriff besitzt. Letzterer Komplex ist bei bidentalen Liganden entropisch bevorzugt.

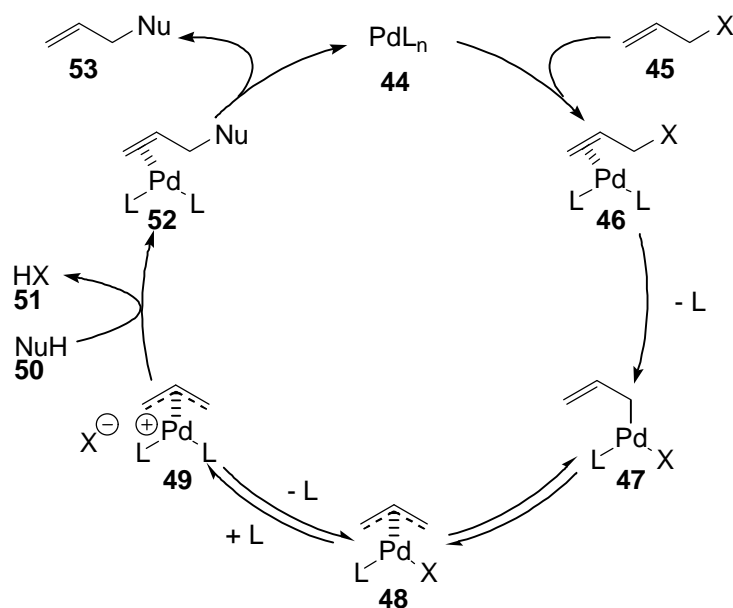


Abbildung 14: Katalysezyklus der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung weicher Nucleophile.

Die Nucleophile können nach ihrem Angriffsort in zwei Klassen unterteilt werden.^[43] Von weichen Nucleophilen spricht man, wenn der pKs-Wert der konjugierten Säure kleiner als 20 ist. Dies trifft auf Kohlenstoff-Nucleophile mit zwei elektronenziehenden Gruppen wie Carbonyl-Sulfonyl-, Cyano- und Nitrogruppen zu. Auch Heteroatom-Nucleophile werden dieser Klasse zugeordnet. Verwendung finden insbesondere Stickstoff-Nucleophile wie Amine, Azide und Sulfonamide ebenso wie Sauerstoff-Nucleophile, z. B. Carboxylate und Phenole. Phosphor- und Schwefel-Nucleophile können ebenfalls eingesetzt werden.^[40d] Der Angriff des weichen Nucleophils erfolgt unabhängig von der vorherigen Position der Abgangsgruppe an einem Ende der Allyleinheit des *p*-Allyl-Palladium-Komplexes. Die Regioselektivität des Angriffs wird hauptsächlich durch sterische Faktoren bestimmt und erfolgt bei weichen Nucleophilen an der niedriger substituierten Seite. Durch Dissoziation des entstandenen Komplexes **52** wird der Katalysator zurückgebildet und das Produkt **53** freigesetzt.

Harte Nucleophile wie z. B. Metallorganyle, deren konjugierte Säure einen pKs-Wert größer als 20 besitzt, greifen nach dem HSAB-Prinzip^[44] das Palladium-Atom direkt unter Ausbildung eines *h*³-Allyl-*h*¹-Alkyl-Palladium-Komplexes an. Durch reduktive Eliminierung wird unter Rückbildung des Katalysator das alkylierte Produkt erhalten.

Den stereochemischen Verlauf der allylischen Alkylierung veranschaulicht Abbildung **45**. Weiche Nucleophile greifen den unter Inversion der Konfiguration gebildeten *p*-Allyl-Palladium-Komplex **55** von der dem Palladium gegenüberliegenden Seite aus an, so daß man als Ergebnis zweier Inversionen die Retention der Stereochemie im Produkt beobachtet. Harte Nucleophile

hingegen werden nach Angriff auf das Metallatom durch eine reduktive Eliminierung unter Retention auf die Allyl-Einheit übertragen. Man erhält somit eine Inversion der Stereochemie.

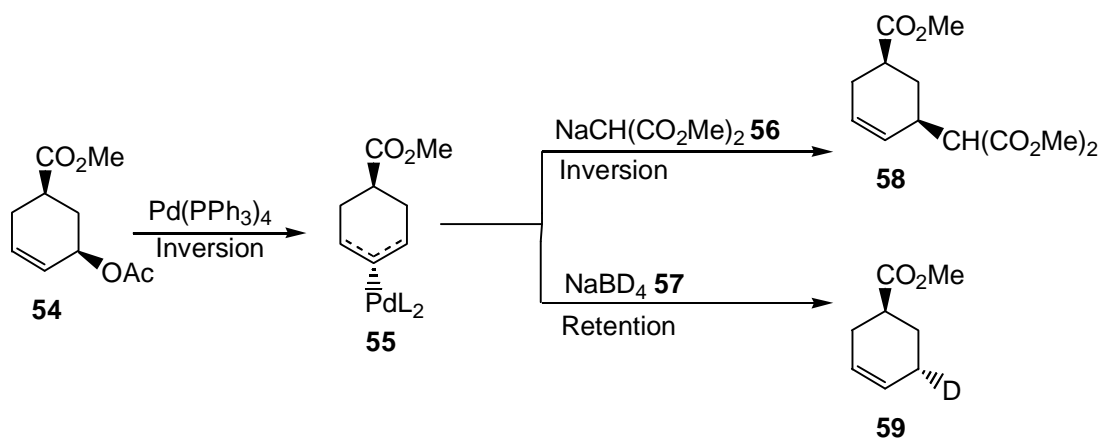


Abbildung 15: Stereochemie der Umsetzung mit weichen bzw. harten Nucleophilen.

Die Konfiguration der Doppelbindung ist von untergeordnetem Einfluß auf die Produktbildung. Sowohl (*E*)- als auch (*Z*)-Allylsubstrate können eingesetzt werden. In beiden Fällen erhält man (*E*)-konfigurierte Produkte. Dies läßt sich mit dem sogenannten *p-s-p*-Mechanismus^[40b] erklären (siehe Abbildung 16). Der sich zunächst bildende *syn-anti*-Allyl-Komplex^[45] **61** bzw. **62** wandelt sich in den stabileren *syn-syn*-Komplex **68** um, der schließlich nucleophil angegriffen wird. Dieser Vorgang verläuft schnell im Vergleich mit den übrigen Schritten des Katalysezyclus, so daß selektiv Verbindungen mit (*E*)-konfigurierter Doppelbindung erhalten werden.

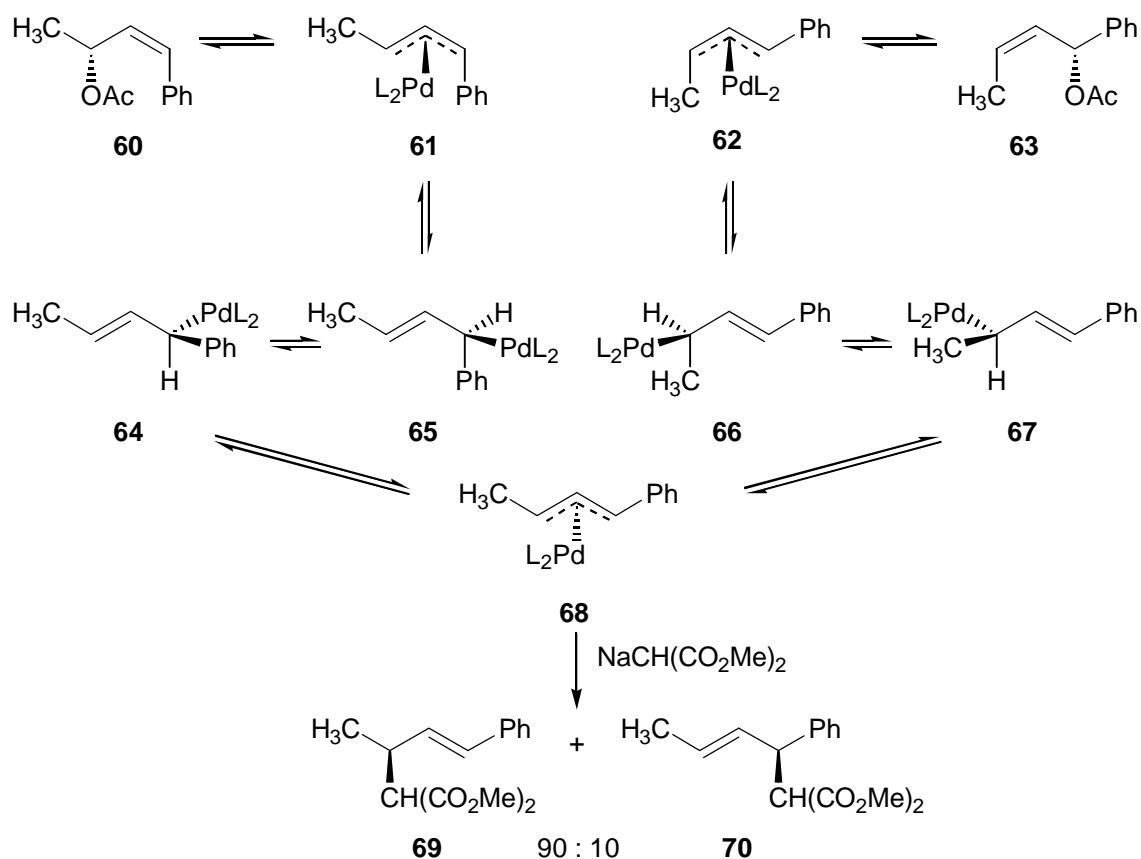


Abbildung 16: *p-s-p*-Mechanismus.

Bei den in der Literatur beschriebenen allylischen Alkylierungen werden häufig deprotonierte 1,3-Dicarbonylverbindungen mit dem aus Allylacetaten erzeugten *p*-Allyl-Palladium-Komplex umgesetzt. Eine interessante Variante ist die Verwendung von Allylcarbonaten **71**,^[46] da hier bei der Bildung des Palladium-Komplexes **72** die Carbonat-Gruppe abgespalten wird, welche spontan decarboxyliert unter Ausbildung eines Alkoxid-Restes **74**. Dieser wiederum kann nun das Nucleophil deprotonieren. Es muß also keine Base extra zugesetzt werden, was die Ökonomie der Umsetzung erhöht.

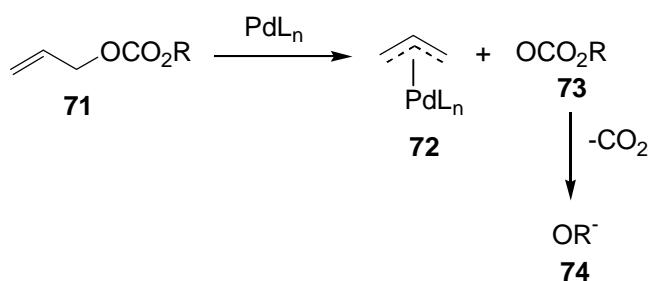


Abbildung 17: Allylische Alkylierung mit Allylcarbonaten.

3.2. Die Heck-Reaktion

Im Jahre 1968 beschrieb *R. F. Heck* die nach ihm benannte Palladium-katalysierte Kupplung von Aryl- und Alkenylhalogeniden mit Alkenen.^[47] Nachdem diese Methode für viele Jahre ein Schattendasein fristete, begann vor knapp 15 Jahren ihr steiler Aufstieg zu einer der vielseitigsten und nützlichsten Transformationen in der organischen Synthese. Sie inspirierte die Entwicklung verwandter Palladium-katalysierter Umsetzungen, die mit Namen wie *Stille*, *Suzuki* und *Sonogashira* verbunden sind.^[48] Die große Beliebtheit der *Heck*-Reaktion beruht auf der Kompatibilität mit zahlreichen funktionellen Gruppen, was den Einsatz zum Aufbau hochkomplexer Strukturen erlaubt, den milden und sehr variationsfähigen Reaktionsbedingungen und der geringen Menge an benötigtem Katalysator. Nicht zu vergessen ist die Möglichkeit der enantioselektiven Reaktionsführung, wodurch diese Methode zusätzlich an Interesse gewinnt. Der exakte Reaktionsverlauf ist bis heute nicht in allen Details geklärt. Der im folgenden beschriebene Mechanismus stellt jedoch eine allgemein akzeptierte Arbeitshypothese dar, die zur Vorhersage und Deutung der Versuchsergebnisse gute Dienste leistet.^[48b]

Als katalytisch aktive Spezies wird der koordinativ ungesättigte 14-Elektronen-Palladium(0)-Komplex **77** angenommen (Abbildung 18). Er wird aus Palladium(II)-Salzen wie z. B. Palladiumacetat durch Reduktion gebildet. Als Reduktionsmittel wirken als Base zugesetzte tertiäre Amine (Abbildung 19),^[49] Phosphane oder das Olefin selbst. Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung von Palladium(0)-Verbindungen wie z. B. Tetrakis(triphenylphosphan)palladium **75**, das in Lösung als Tris(triphenylphosphan)palladium **76** vorliegt und durch endergonischen Verlust eines weiteren Phosphanliganden in die aktive Spezies **77** übergeht.

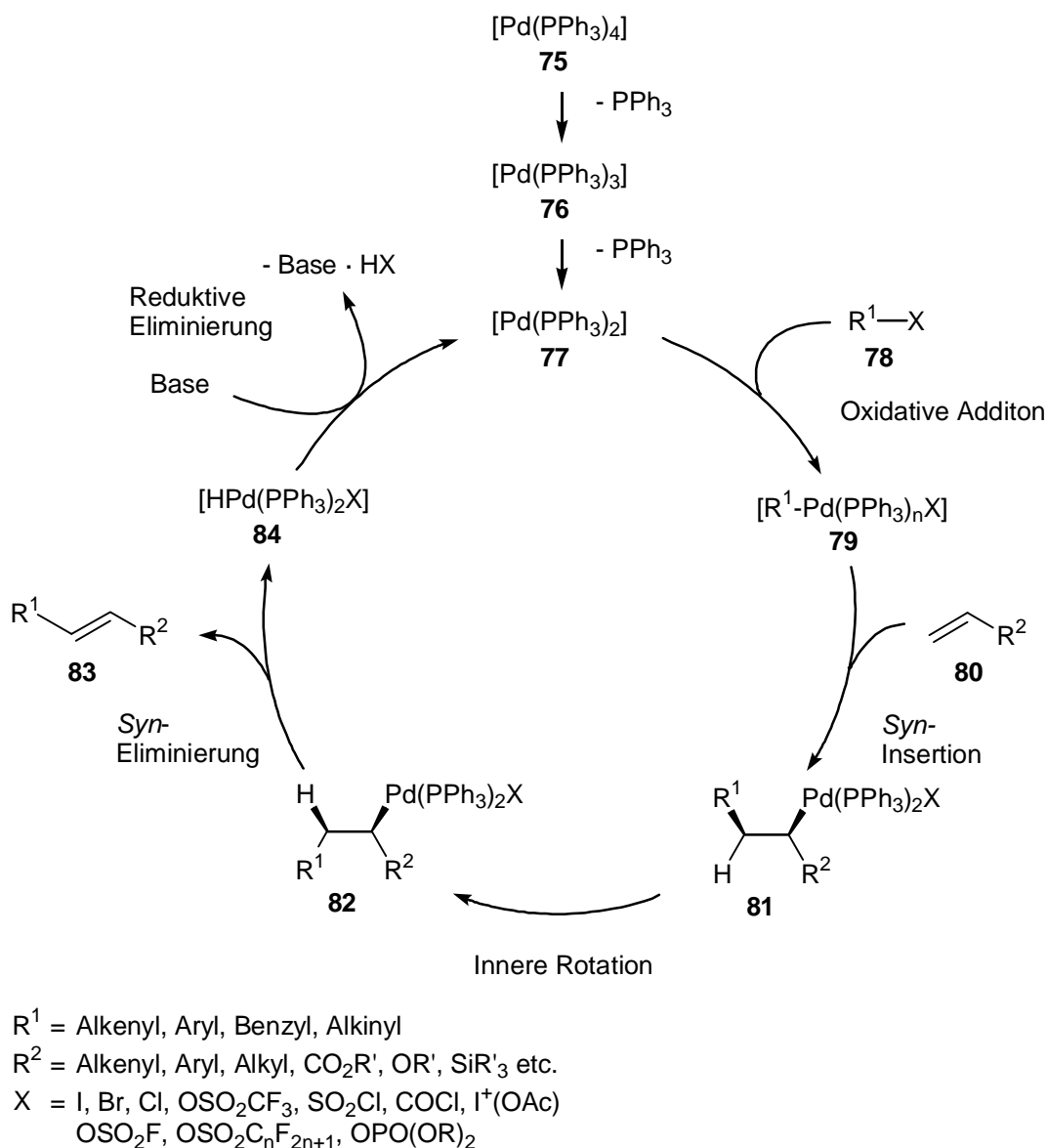


Abbildung 18: Katalysezyklus der Heck-Reaktion.

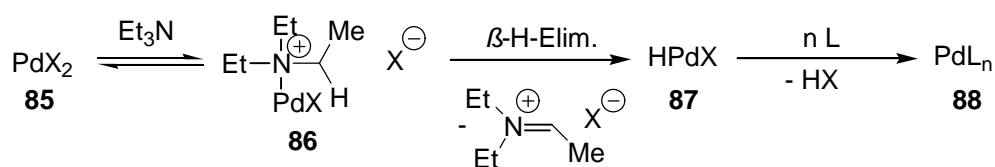


Abbildung 19: Reduktion von Pd(II)-Salzen durch Amine.

Weitere häufig verwendete Palladium(0)-Katalysatoren sind die Dibenzylidenacetone-Komplexe $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ sowie der von W. A. Herrmann und M. Beller^[50] entwickelte Phosphapalladacyclus **89** (Abbildung 20). Dieser hat den Vorteil, daß er auch oberhalb von

120 °C stabil ist, während sich die üblicherweise als Liganden eingesetzten Phosphane bei dieser Temperatur durch Spaltung der Kohlenstoff-Phosphor-Bindung zersetzen.

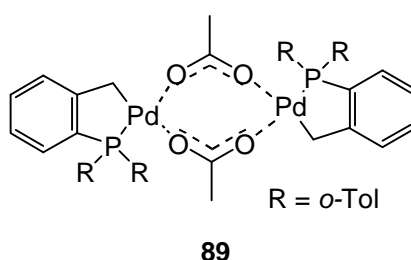


Abbildung 20: Herrmann-Beller-Katalysator.

Im ersten Schritt des Katalysezyklus erfolgt die oxidative Addition des Aryl- oder Alkenyl-Halogenids **78** an die aktive Spezies **77** unter Ausbildung eines *s*-Aryl- oder *s*-Alkenyl-Palladium(II)-Komplexes **79**. Elektronenarme Substrate sind bei der oxidativen Addition reaktiver als elektronenreiche, und die Reaktivität nimmt mit abnehmender Bindungsstärke der C(sp²)-X-Bindung in der Reihe Cl << Br < OTf < I zu. Elektronenreiche Phosphanliganden beschleunigen die oxidative Addition. Als zweiter Schritt schließt sich die Insertion des Olefins **80** an. Nach Koordination des Alkens an den Palladium-Komplex, bei der ein anderer Ligand abgespalten wird, erfolgt die Insertion als eine Wanderung eines *s*-Liganden vom Palladium auf den ungesättigten Liganden. Voraussetzung für diesen Vorgang ist eine *cis*-Orientierung des Alkens und des *s*-Liganden, was durch Rotation aus der „*out-of-plane*“-Konformation in die „*in-plane*“-Konformation^[48b] erreicht wird. Über einen Vier-Zentren-Übergangszustand kommt es in Form einer *cis*-selektiven Carbopalladierung zur Bindungsbildung zwischen Metall und Olefin. Dieser Koordinations-Insertions-Prozess kann in Abhängigkeit von der Natur des austretenden Liganden und von Additiven einen neutralen oder kationischen Weg verfolgen (Abbildung 21).^[48f] Bei Verwendung monodentaler Liganden wird gewöhnlich der neutrale Pfad durchlaufen, bidentale Liganden hingegen favorisieren den kationischen Weg. Letzterer kann auch durch Benutzung von Aryl- oder Alkenyl-Triflaten aufgrund der schwachen Palladium-Triflat-Bindung^[51] sowie durch Zusatz von Silber- oder Thalliumsalzen bei Umsetzungen mit Aryl- oder Alkenylhalogeniden infolge der Bildung schwerlöslicher Salze gezielt eingeschlagen werden.

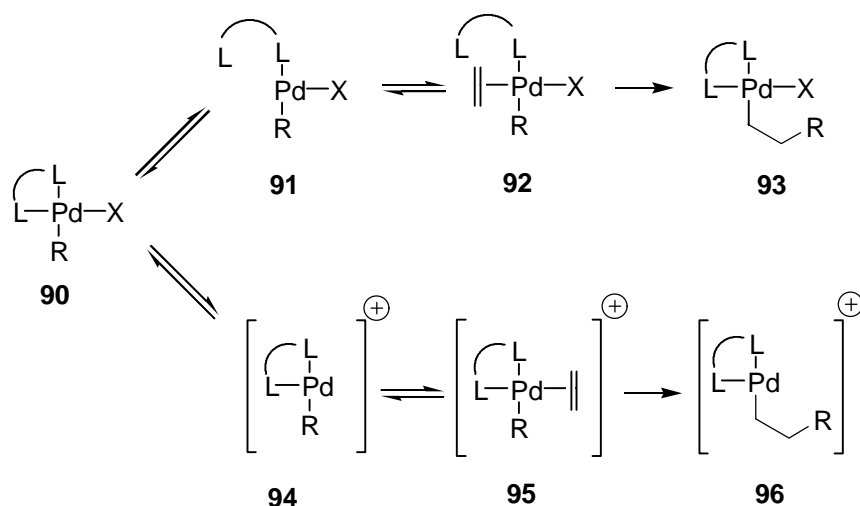


Abbildung 21: Neutraler und kationischer Koordinations-Insertions-Mechanismus.

Die Regiochemie der Olefininsertion wird durch sterische und elektronische Effekte kontrolliert, wobei erstere bei elektronenarmen oder nichtaktivierten Alkenen überwiegen, so daß die Einfügung des organischen Restes an der geringer substituierten Position erfolgt. Bei Verwendung elektronenreicher Olefine ist eine Vorhersage der Regiochemie häufig schwierig, da sich hier elektronische und sterische Effekte oft gegensinnig auswirken.

Zur Abspaltung des Produktes **83** durch eine *b*-Eliminierung ist eine synperiplanare Anordnung des Palladiums bezüglich der Bindung zu einem *b*-ständigen Wasserstoffatom nötig. Hierzu erfolgt eine innere Rotation von **81**, um die *syn*-Eliminierung zu ermöglichen. Der Eliminierungsschritt ist reversibel, so daß eine Readdition der entstandenen Hydrido-Palladium-Spezies **84** an **83** auftreten kann, was zu einer Isomerisierung der Doppelbindung führt. Wird ein terminales Alken eingesetzt, wird generell das thermodynamisch stabilere (*E*)-Alken **83** erhalten. Im letzten Schritt des Katalysezyklus regeneriert die zugesetzte Base den aktiven Palladium(0)-Katalysator durch reduktive Eliminierung von HX aus **84**, wodurch der Zyklus geschlossen wird.

3.3. Ausgewählte Beispiele Palladium-katalysierter Reaktionen

Beim Aufbau hochkomplexer Strukturen wie Naturstoffen können Synthesemethoden ihre Leistungsfähigkeit unter Beweis stellen. Dies gelang der *Heck*-Reaktion z. B. als Schlüsselschritt in der Morphin-Synthese von *L. E. Overman*,^[52] bei der ein quartäres Kohlenstoffzentrum aufgebaut wird.

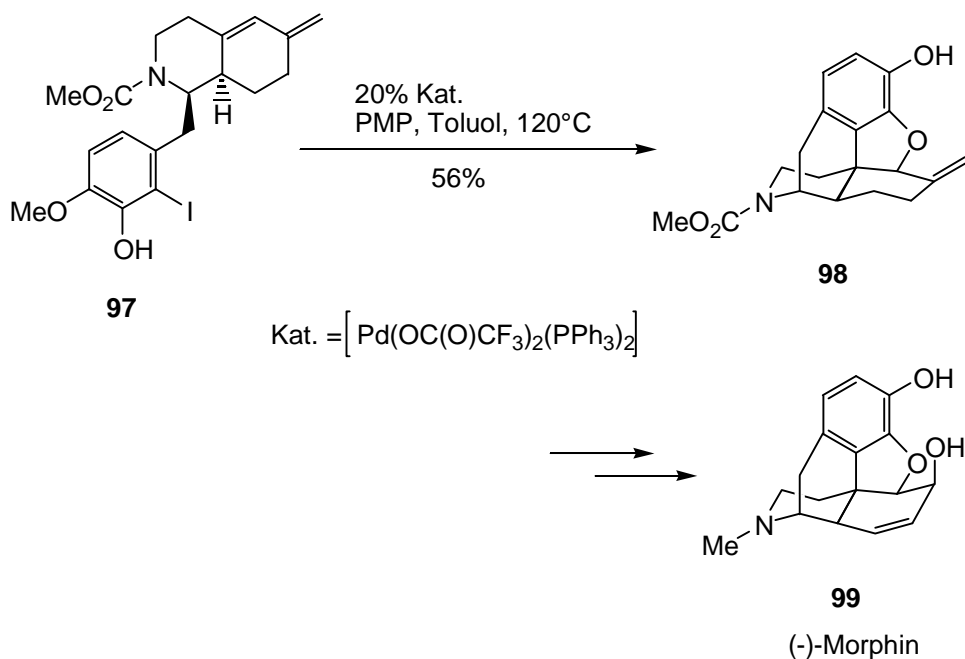


Abbildung 22: (-)-Morphin-Synthese von *L. E. Overman*.

Auch enantioselektive *Heck*-Reaktionen konnten in der Naturstoffsynthese eingesetzt werden. In seinem Zugang zu dem indirekten Parasympathomimetikum (-)-Physostigmin **102** gelang *L. E. Overman* die Cyclisierung von **100** mit einem Enantiomerenüberschuß von 95%.^[53]

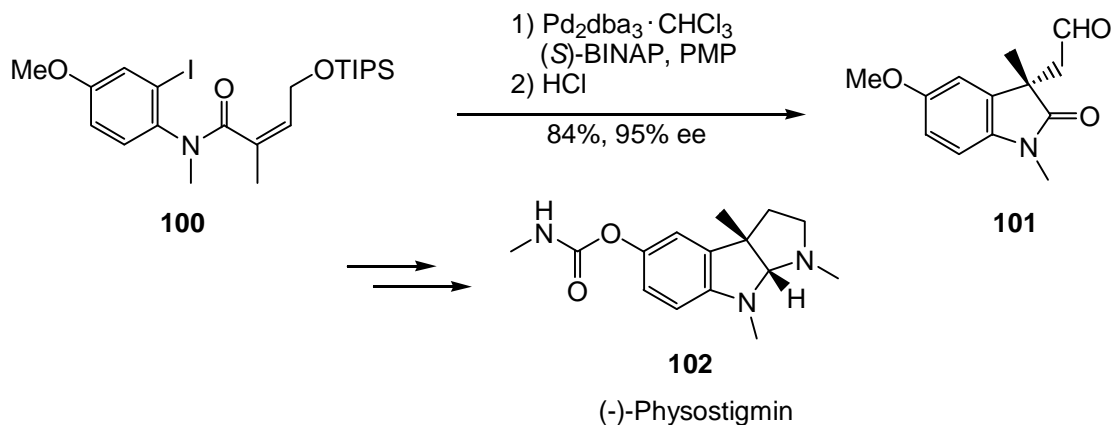


Abbildung 23: (-)-Physostigmin-Synthese von *L. E. Overman*.

Ein elegantes Beispiel zur Synthese von Steroiden und Steroid-Analoga wurde von *L. F. Tietze*^[54] publiziert. Unter Ausnutzung der höheren Reaktivität von Vinylbromiden gegenüber Arylbromiden konnte das (*Z*)-Vinylbromid **103** mit einer Diastereoselektivität von über 98% mit dem CD-Baustein **104** umgesetzt werden. Die anschließende Cyclisierung gelang mit dem Palladacyclus **89** in nahezu quantitativer Ausbeute.

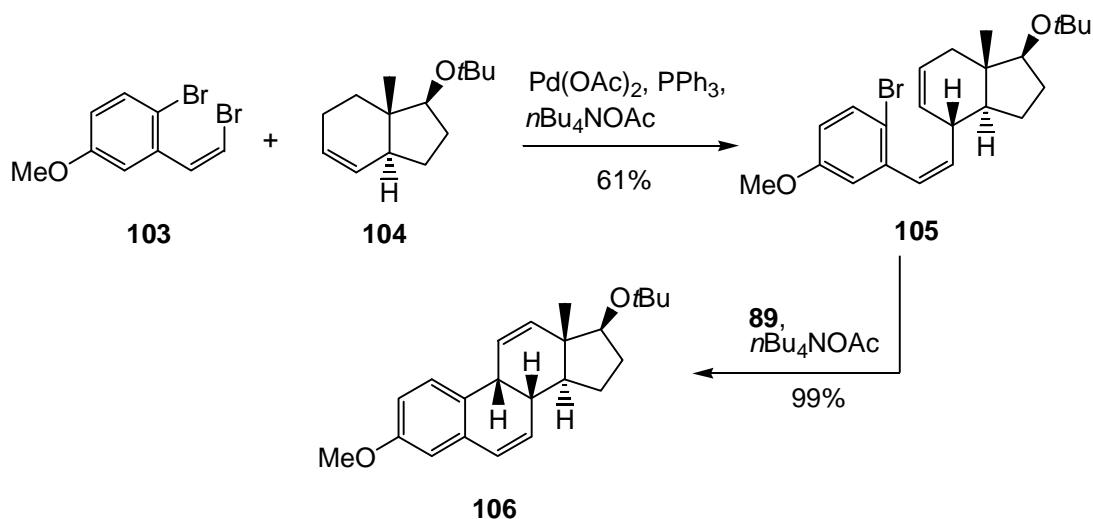


Abbildung 24: Steroid-Synthese von *L. F. Tietze*.

Durch die verschiedenen Arten von einsetzbaren Nucleophilen hat sich die allylische Alkylierung zu einem wichtigen Synthesewerkzeug entwickelt. Besonders elegant können mit dieser Methode mittlere und große Ringe aufgebaut werden, wie das Beispiel des 26-gliedrigen Makrocyclus **108** zeigt.^[55]

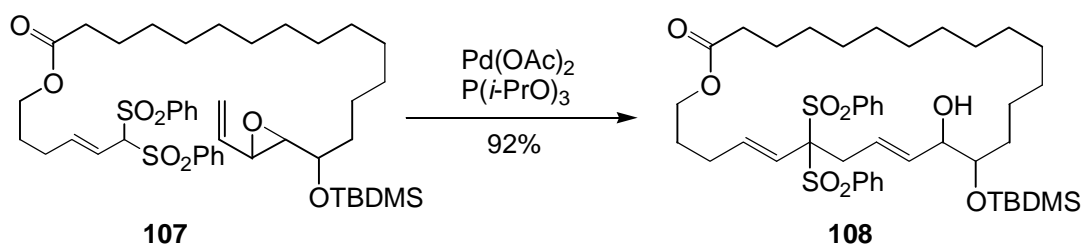


Abbildung 25: Aufbau von Makrocyclen durch allylische Alkylierung.

Mit guter Enantioselektivität von 94% konnte *B. M. Trost*^[56] den prochiralen Diester **109** mit 6-Chlorpurin **110** in Gegenwart des C_2 -symmetrischen Diphosphans **111** umsetzen. Nach weiteren Transformationen wurde das Carbanucleosid Neplanocin **113** erhalten.

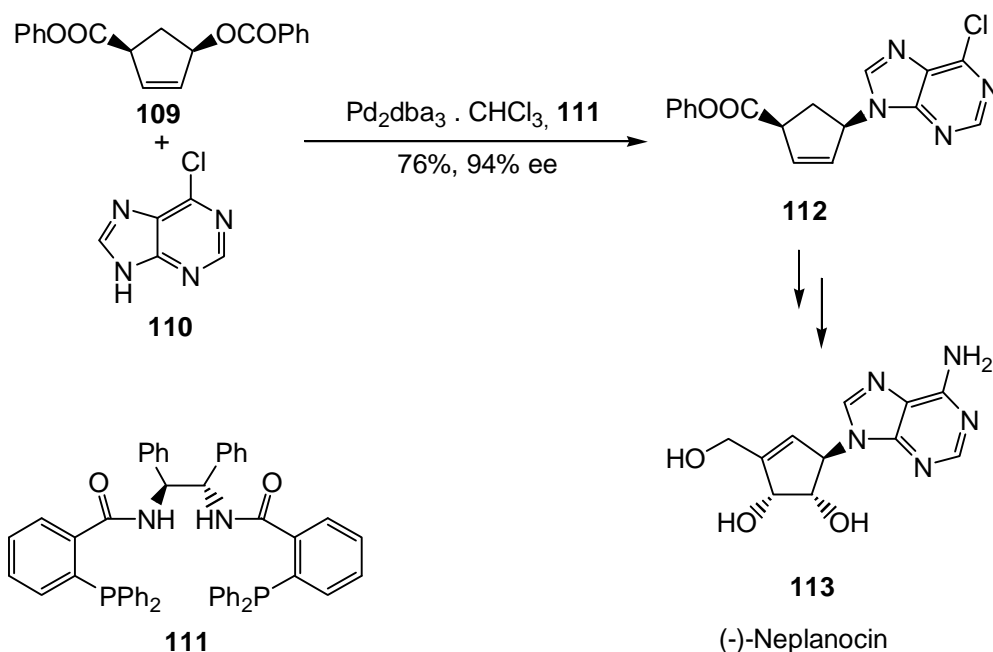


Abbildung 26: (-)-Neplanocin-Synthese von *B. M. Trost*.

Die Vielseitigkeit Palladium-katalysierter Reaktionen zeigt die sehr kurze Synthese von Cephalotaxin **117**. Durch Kombination einer allylischen Aminierung zum Aufbau der Spiro-Verbindung **115** und einer intramolekularen *Heck*-Reaktion zur Generierung des 7-Ringes gelang *L. F. Tietze*^[57] die Synthese der Verbindung **116**, die in vier Stufen in Cephalotaxin **117** überführt werden kann.

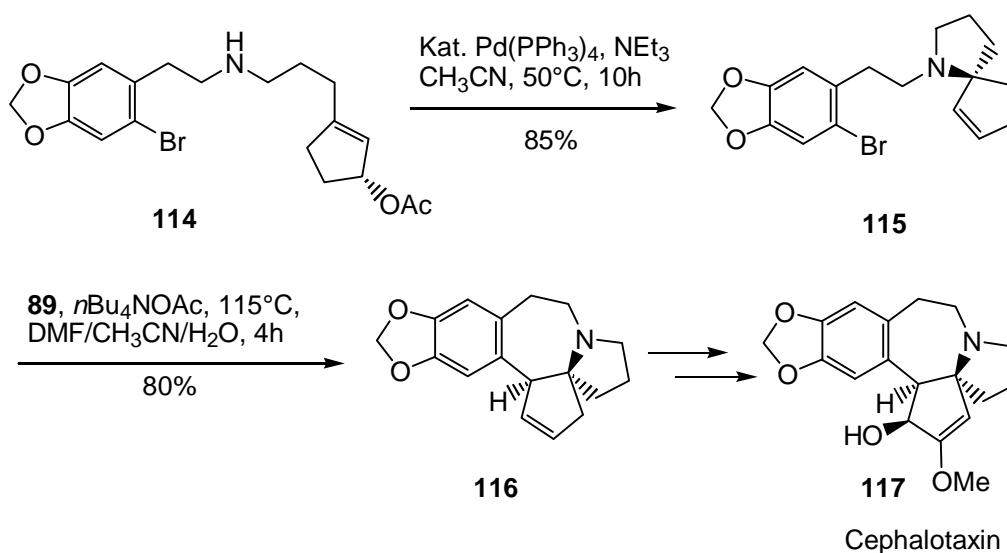


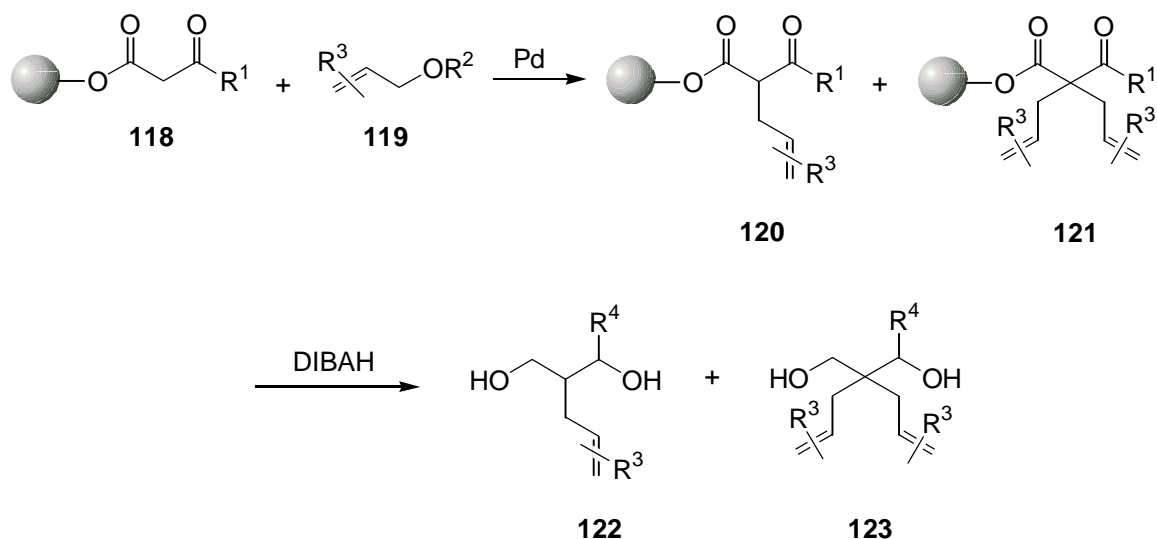
Abbildung 27: Cephalotaxin-Synthese von *L. F. Tietze*.

4. Aufgabenstellung und Planung der Arbeit

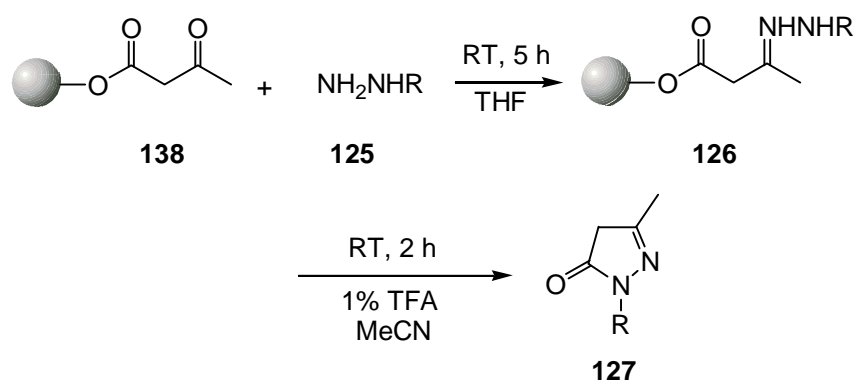
Die Festphasensynthese kleiner, organischer Moleküle gewinnt dank ihrer Anwendung im Rahmen der Kombinatorischen Chemie und deren Nutzung für die Suche nach neuen Wirkstoffen ein immer größeres Interesse. Sie bietet einen schnellen und effizienten Zugang zu großen Substanzbibliotheken, die mit Hilfe des High-Throughput-Screenings innerhalb kürzester Zeit auf ihre biologische Aktivität hin getestet werden können. Besonders die leichte Reinigung und Isolierung polymergebundener Produkte durch einfache Waschprozeduren erlaubt eine Automatisierung der Synthese an der festen Phase und somit eine deutliche Beschleunigung des Aufbaus von Substanzbibliotheken.

Zur Durchführung effektiver Synthesen am polymeren Träger ist es unerlässlich, ein großes Repertoire an Synthesemethoden zur Verfügung zu haben. Ein wichtiges Gebiet stellen dabei Übergangsmetallkatalysierte C-C-Verknüpfungsreaktionen dar. Hierbei sei neben der *Heck*-Reaktion besonders die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung erwähnt. Mit ihr lassen sich Nucleophile, bevorzugt weiche, stabilisierte Carbanionen wie z. B. 1,3-Dicarbonylverbindungen, durch Substrate mit einer allylischen Abgangsgruppe in guten Ausbeuten und hoher Stereokontrolle alkylieren. Durch die große Variabilität der Allyl-Komponente und der hohen Toleranz funktioneller Gruppen ist diese Reaktion von großem Interesse für die Kombinatorische Chemie.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung von festphasengebundenen 1,3-Dicarbonylverbindungen **118** etabliert werden. Neben der Optimierung der Reaktion ist es für die breite Anwendbarkeit der Reaktion erforderlich, unterschiedliche Abspaltungsmethoden zu entwickeln sowie verschiedene Trägerharze zu verwenden. Um eine hohe Diversität der Produkte zu gewährleisten, sollten sowohl verschiedene 1,3-Dicarbonylverbindungen **118** als auch unterschiedliche Allylkomponenten **119**, auch Bisallyltemplate, zum Einsatz kommen. Die Möglichkeit von Folgereaktionen am Harz erhöhen zusätzlich die Flexibilität der Methode. Hierzu sollten *Heck*-Reaktionen mit den polymergebundenen Olefinen **120** und **121** durchgeführt werden.



Ein weiteres Ziel bestand in der Festphasensynthese von Pyrazolonen unter Verwendung unterschiedlich substituierter Hydrazine **125**. Dabei sollte auf eine von *L. F. Tietze* und *A. Steinmetz*^[14a,35] entwickelte Reaktionssequenz zurückgegriffen werden. Durch die Variation der Hydrazin-Komponente sollte die Diversität der synthetisierten Heterocyclen deutlich erhöht werden.



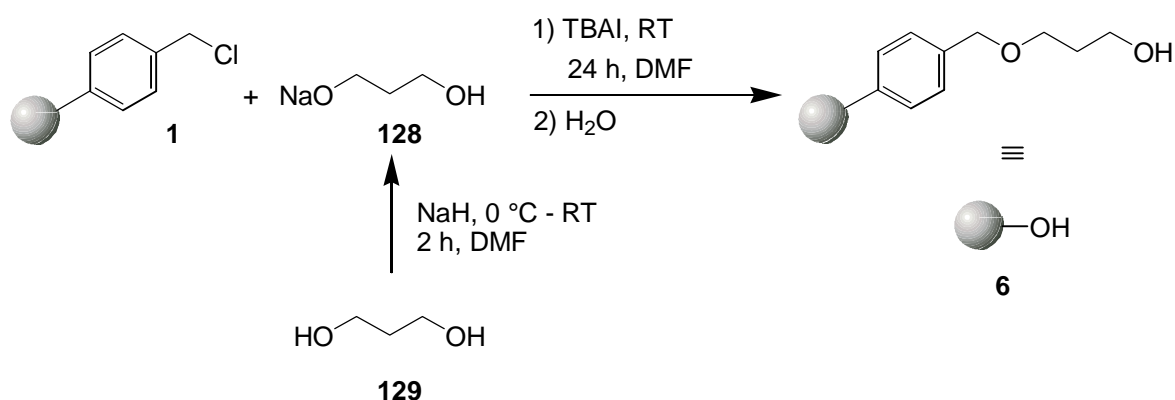
Zusammenfassend waren folgende Aufgaben zu bearbeiten:

1. Synthese der polymergebundenen 1,3-Dicarbonylverbindungen.
2. Synthese unterschiedlich substituierter Allyl-Komponenten mit verschiedenen allylischen Abgangsgruppen.
3. Palladium-katalysierte allylische Alkylierung an unterschiedlichen polymeren Trägern.
4. Untersuchung verschiedener Abspaltungsreaktionen.
5. Verwendung von Bisallyltemplaten in der Palladium-katalysierte allylische Alkylierung.
6. *Heck*-Reaktionen mit polymergebundenen Olefinen.
7. Festphasensynthese von Pyrazolonen.

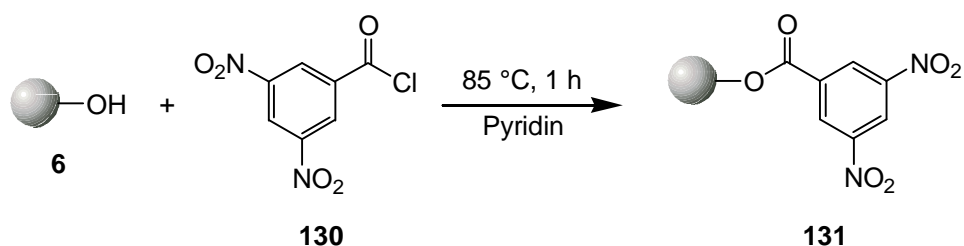
5. Synthese der Edukte

5.1. Synthese von spacermodifiziertem Merrifield-Harz 6

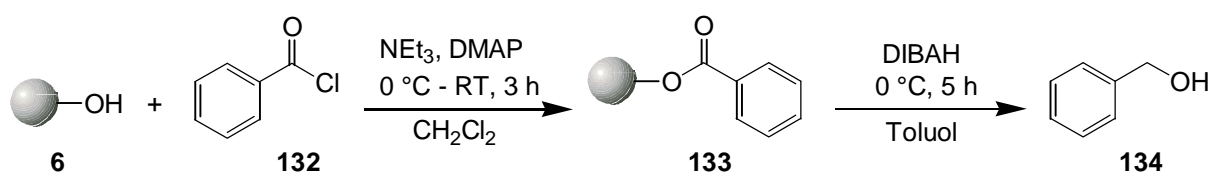
In Anlehnung an eine von *L. F. Tietze* und *A. Steinmetz* entwickelte Methode^[14a] wurde Merrifield-Harz **1** (2% DVB, 2-2.5 mmol Cl/g) mit einem Spacer versehen, indem es mit 5 Äquivalenten Mononatrium-1,3-propandiolat **128** und 0.1 Äquivalenten *n*-Tetrabutylammoniumiodid versetzt und für 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß gerührt wurde. Die Reinigung des Harzes erfolgte nach Zugabe von Wasser durch gründliches Waschen mit Dimethylformamid, Methanol und Dichlormethan. Im Gegensatz zu der ursprünglichen Vorschrift konnte die Reaktionstemperatur durch Zugabe des Iodids von 85 °C auf Raumtemperatur gesenkt werden. Ferner ist die „optische Qualität“ des spacermodifizierten Harzes deutlich besser, da es nicht mehr zu einer bräunlichen Verfärbung kommt, sondern das Harz seine gelblich-weiße Farbe behält.



Zum Nachweis der Vollständigkeit der Umsetzung führte man eine Beilstein-Probe^[58] durch, die durch Ausbleiben einer grünen Flammenfärbung die Abwesenheit von Chlor zeigte. Um die Konzentration der freien Hydroxy-Gruppen zu bestimmen, wurde das Harz **6** mit 10 Äquivalenten 3,5-Dinitrobenzoylchlorid **130** umgesetzt. Anschließende elementaranalytische Bestimmung des Stickstoffgehalts ergab eine Beladungsdichte von 0.50 - 0.75 mmol Hydroxy-Gruppen pro Gramm spacermodifiziertes Harz **6**. Auf diese Konzentration wurden im folgenden die Ausbeuten der Reaktionen an der festen Phase bezogen.



Eine weitere Methode zur Ermittlung der Beladungsdichte besteht in der Synthese von festphasengebundener Benzoesäure **133** durch Veresterung des Spacer-Harzes **6** mit 5 Äquivalenten Benzoylchlorid in Gegenwart von Triethylamin und 4-Dimethylaminopyridin. Durch reduktive Abspaltung von **133** konnten die Ergebnisse des elementaranalytischen Verfahrens durch eine praxisnähere Reaktionssequenz bestätigt werden.



Die unterschiedlichen Beladungsdichten sind abhängig von der jeweils verwendeten Merrifield-Harz-Charge, innerhalb einer Charge wurden reproduzierbare Beladungen erzielt. Dies zeigt, daß die Qualität der käuflichen Harze deutlichen Schwankungen unterworfen ist. Abgesehen von variierenden Konzentrationen freier Hydroxy-Gruppen konnten jedoch keine Reaktivitätsunterschiede bezüglich der durchgeführten Festphasensynthesen festgestellt werden.

Ein Vergleich der Konzentration der reaktiven Zentren im Merrifield-Harz **1** (2.0 - 2.5 mmol/g) und im spacermodifizierten Harz **6** (0.50 - 0.75 mmol/g) zeigt, daß ein gewisser Anteil von querverknüpfenden Reaktionen stattgefunden hat, bei denen beide Seiten des Propanolats **128** mit dem polymeren Träger reagiert haben. Dies ist verständlich aufgrund der vergleichsweise hohen Beladungsdichte von ca. 2.5 mmol Cl/g des Harzes **1** und der damit einhergehenden geringen räumlichen Trennung der reaktiven Zentren an der festen Phase. Die zusätzlichen Querverknüpfungen haben aber keinen negativen Einfluß auf die Quelleigenschaften des Harzes **6**.

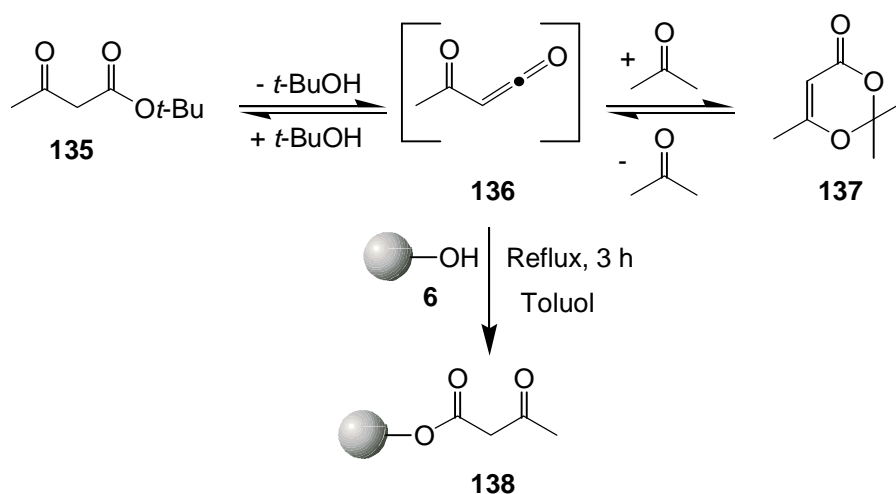
Diskussion der spektroskopischen Daten

Das IR-Spektrum von **131** weist drei neue Absorptionsbanden gegenüber dem von **6** auf. Es handelt sich dabei um das Signal der Esterfunktion bei 1732 cm^{-1} und um Banden bei 1510 und 1340 cm^{-1} , die den Streckschwingungen der Nitro-Gruppe entsprechen.

Im IR-Spektrum der festphasengebundenen Benzoesäure **133** erkennt man deutlich das Signal der Carbonyl-Gruppe bei 1718 cm^{-1} .

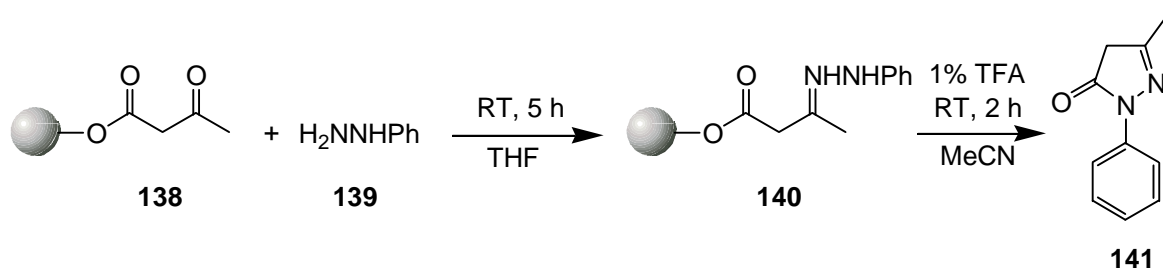
5.2. Synthese der polymergebundenen 1,3-Dicarbonylverbindungen **138** und **143**

Die Synthese von polymergebundenem Acetoacetat **138** gelang durch Transacylierung des Spacer-Harzes **6** mit 10 Äquivalenten Acetessigsäure-*t*-butylester **135** durch Erhitzen in Toluol.^[59] Es handelt sich dabei um ein einfaches und effizientes Verfahren, das ohne Zusatz von Katalysatoren auskommt. Als reaktive Spezies tritt das Acetylketen **136** auf.

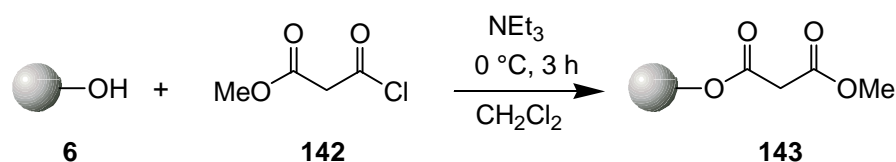


Ein anderer Zugang zu polymergebundenem Acetoacetat **138** besteht in der thermischen Umsetzung des Spacer-Harzes **6** mit 2,2,6-Trimethyl-dioxin-4-on **137**, wobei auch hier **136** als reaktive Zwischenstufe auftritt. Durch seinen hohen Preis und seine geringere Reaktivität^[60] ist der Weg über **137** jedoch der erstgenannten Methode unterlegen. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Verwendung von Diketen. Aufgrund der Toxizität und extremen Hydrolyseempfindlichkeit von Diketen ist aber das hier beschriebene Verfahren mit dem kostengünstigen und leicht handhabbaren Acetessigsäure-*t*-butylester zu bevorzugen.

Einen Hinweis auf die Beladung des Harzes **138** mit Acetoacetat gibt die von *L. F. Tietze* und *A. Steinmetz* durchgeführte Synthese von 3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazol-5-on **141** durch Bildung des polymergebundenen Hydrazons **140** mit Phenylhydrazin **139** und nachfolgender, cyclisierender Abspaltung vom polymeren Träger.^[14a,35] Unter Annahme quantitativer Umsetzungen kann auf eine Konzentration von 0.50 - 0.75 mmol Acetoacetat pro Gramm Harz **138** geschlossen werden, was entsprechend der Beladungsdichte des jeweiligen Spacer-Harzes eine vollständigen Veresterung der freien Hydroxy-Gruppen in **6** bedeutet.



Zur Synthese von festphasengebundenem Methylmalonat **143** konnte auf eine von *L. F. Tietze* und *A. Steinmetz*^[14a,35] etablierte Prozedur zurückgegriffen werden, indem spacermodifiziertes Merrifield-Harz **6** mit 5 Äquivalenten Malonsäuremonomethylesterchlorid **142** unter Zusatz von Triethylamin umgesetzt wurde.



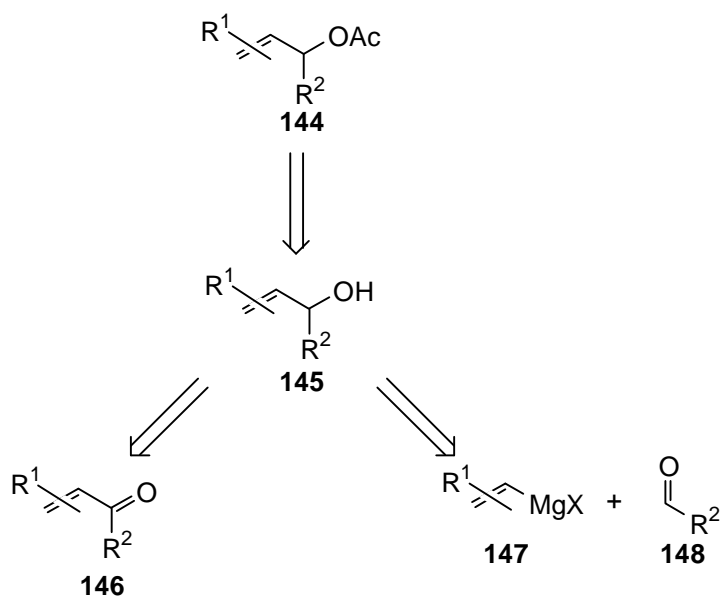
Diskussion der spektroskopischen Daten von 138 und 143

Die Entstehung von polymergebundenem Acetoacetat kann man deutlich im IR-Spektrum des Harzes **138** erkennen. Es entstehen zwei neue, intensive Banden bei 1742 und 1718 cm^{-1} , die der Ester- bzw. der Ketogruppe zugeordnet werden können.

Im IR-Spektrum von **143** erkennt man eine starke Bande bei 1734 cm^{-1} , die dem Signal der Ester-Funktionen entspricht.

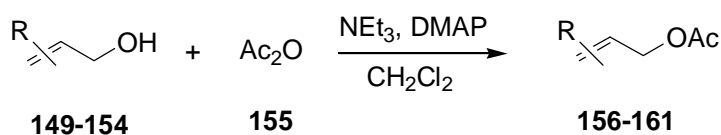
5.3. Synthese der Allylacetate

Für die Darstellung von Allylacetaten existieren eine Reihe von synthetischen Methoden. Ein sehr einfacher und effizienter Zugang besteht in der Acetylierung von Allylalkoholen, welche sich wiederum durch Reduktion von *a,b*-ungesättigten Carbonylverbindungen oder durch eine Grignard-Reaktion mit Aldehyden aufbauen lassen.



5.3.1. Acetylierung von Allylalkoholen

Die kommerziell erhältlichen Allylalkohole **149-154** beschränken sich im wesentlichen auf einfache, aliphatische Verbindungen, die sich in guten bis sehr guten Ausbeuten acetylieren ließen. Hierzu wurden sie mit Essigsäureanhydrid **155** in Gegenwart von Triethylamin und katalytischen Mengen 4-Dimethylaminopyridin in Dichlormethan umgesetzt. Man erhielt die Allylacetate **156-161** (Tabelle 1) mit hoher Reinheit, so daß sie ohne weitere Reinigung in den Allylierungsreaktionen eingesetzt werden konnten.



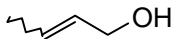
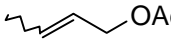
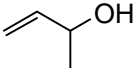
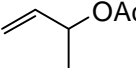
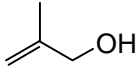
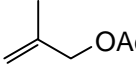
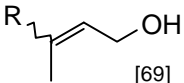
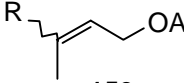
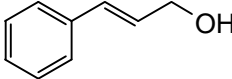
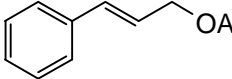
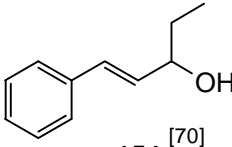
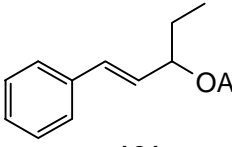
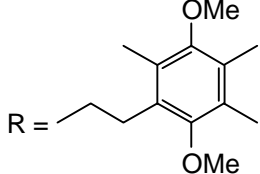
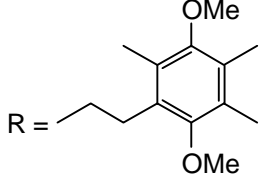
Alkohol	Allylacetat	Ausbeute (%)
 149	 156	64
 150	 157	93
 151	 158	71
 152 ^[69]	 159	99
 153	 160	93
 154 ^[70]	 161	99
 R = 		

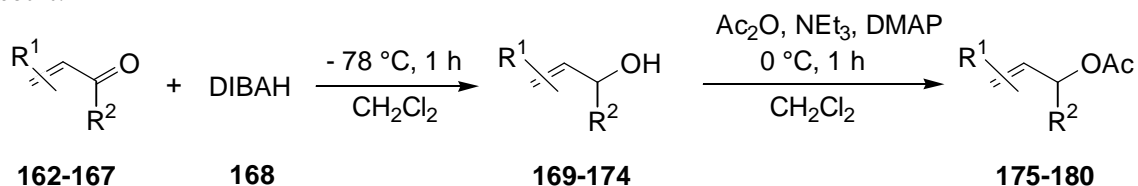
Tabelle 1: Synthetisierte Allylacetate **156-161**.

5.3.2. Reduktions-Acetylierungs-Sequenz

Die Reduktion von *a,b*-ungesättigten Carbonylverbindungen läßt sich problemlos und in hohen Ausbeuten durch Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) **168** erreichen. So konnten die cyclischen, ungesättigten Ketone **162-165** und der Zimtaldehyd **166** bei -78 °C zu den entsprechenden Alkoholen **169-173** umgesetzt werden. Die Reduktion des Zimtsäurederi-

vats **167** wurde bei Raumtemperatur mit einem Überschuß an DIBAH durchgeführt. Trotzdem verlief die Reduktion aufgrund der geringen Reaktivität des intermediär entstehenden Carboxylat-Anions nicht vollständig.

Die erhaltenen Alkohole **169-174** ließen sich glatt zu den gewünschten Allylacetaten **175-180** umsetzen (Tabelle 2) und wurden ohne weitere Aufreinigung in den folgenden Reaktionen eingesetzt.



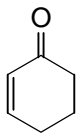
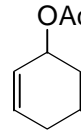
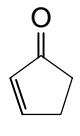
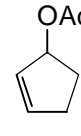
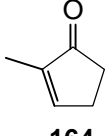
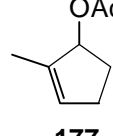
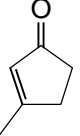
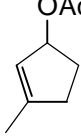
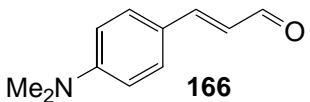
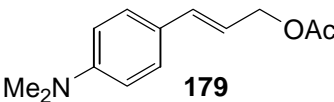
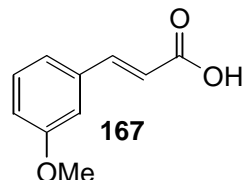
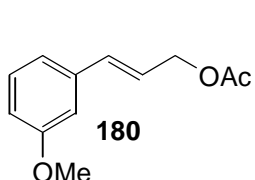
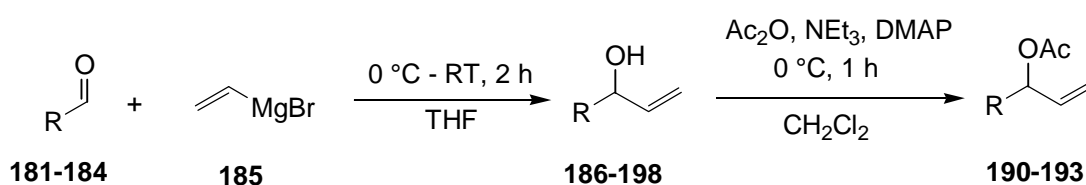
Keton	Allylacetat	Ausbeute (%)
 162	 175	86
 163	 176	78
 164	 177	84
 165	 178	92
 166	 179	73
 167	 180	42

Tabelle 2: Synthetisierte Allylacetate **175-180**.

5.3.3. Grignard-Acetylierungs-Sequenz

Ein weiterer kurzer Zugang zu Allylacetaten besteht in der Reaktion eines Aldehyds mit einer Vinyl-Grignard-Verbindung und nachfolgender Acetylierung. Auf diesem Wege wurden eine Reihe von heteroaromatischen Allylacetaten **190-193** synthetisiert (Tabelle 3).

Bei der Durchführung der Grignard-Reaktion wurde das Vinyl-Magnesium-Bromid **185** sehr langsam zur Reaktionslösung hinzugegeben, wodurch die Ausbeuten gesteigert werden konnten. Allerdings verliefen die Umsetzungen mit den Pyridincarbaldehyden **183** und **184** unter Auftreten von Nebenprodukten. In jedem Fall wurden die erhaltenen Rohprodukte unmittelbar in der nächste Reaktion eingesetzt, eine säulenchromatographische Reinigung erfolgte erst auf der Stufe der Allylacetate.



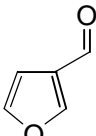
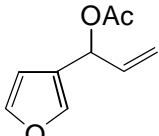
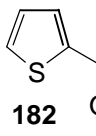
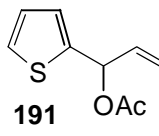
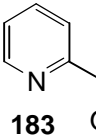
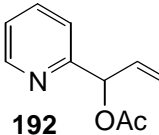
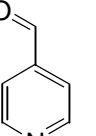
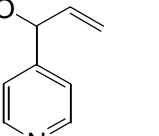
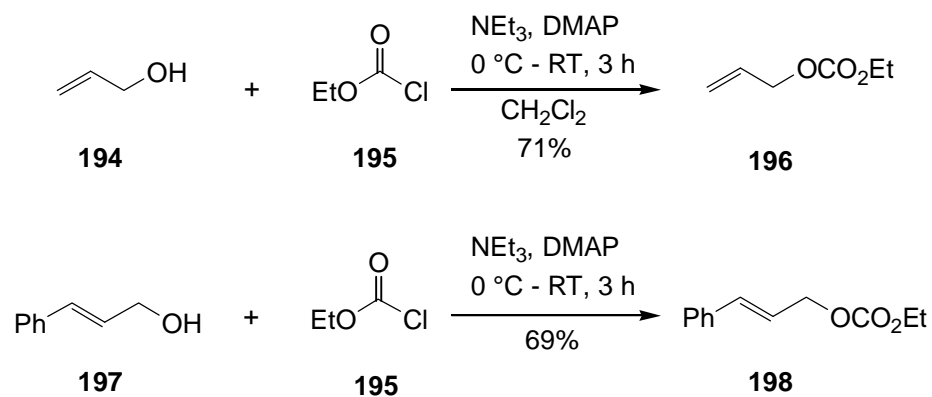
Aldehyd	Allylacetat	Ausbeute (%)
 181	 190	60
 182	 191	50
 183	 192	38
 184	 193	21

Tabelle 3: Synthetisierte Allylacetate **190-193**.

5.4. Synthese der Allylcarbonate

Zur Darstellung der Allylcarbonate **196** und **198** wurde auf die kommerziell erhältlichen Allylalkohole **194** und **197** zurückgegriffen, die mit Hilfe von Chlorameisensäure-ethylester **195** in die Zielverbindungen umgewandelt werden konnten.

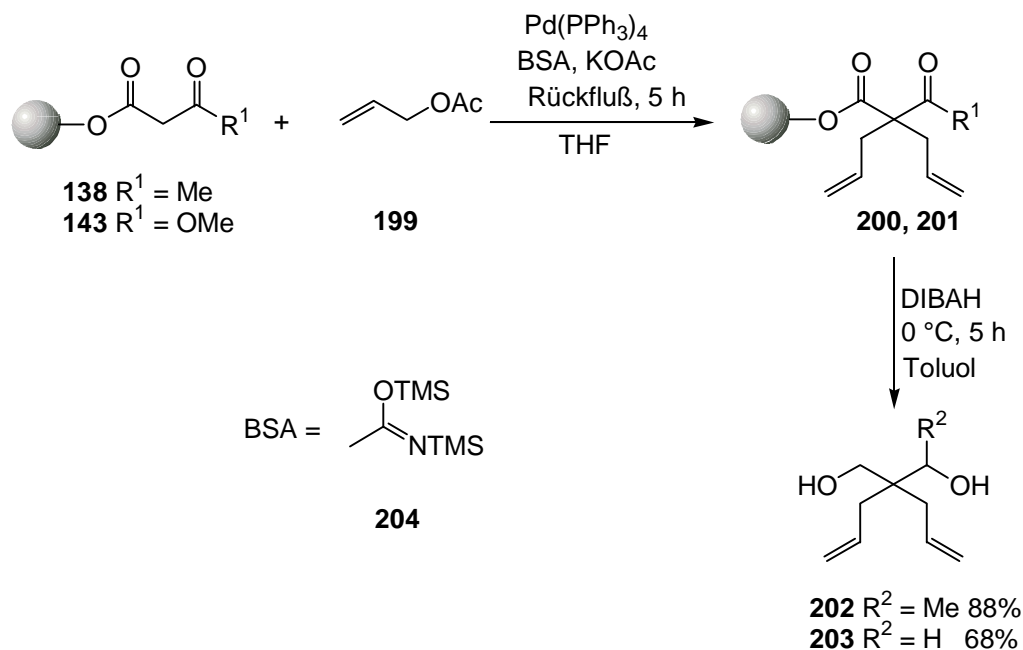


6. Allylische Alkylierungen an der festen Phase

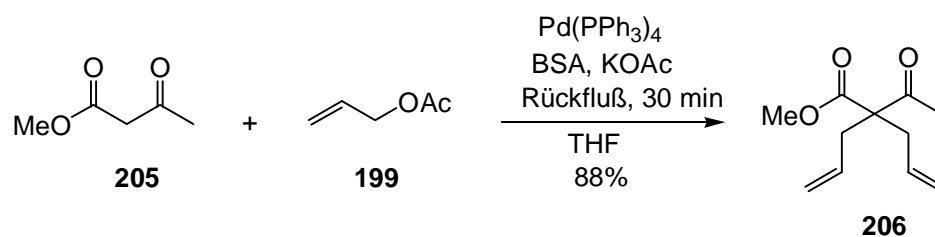
Allylische Alkylierungen in flüssiger Phase sind eine seit langem bekannte, effektive Methode zum Aufbau von C-C- und C-X-Bindungen.^[40] Dabei wird in den meisten Fällen zunächst mit Hilfe von Natriumhydrid das Pronucleophil deprotoniert und dann mit der *p*-Allyl-Palladium-Spezies umgesetzt. Ist das Nucleophil jedoch polymergebunden, so muß die Deprotonierung mit einer flüssigen Base erfolgen, da das unlösliche Natriumhydrid nicht oder nur sehr unzureichend in den polymeren Träger hineindiffundieren kann. Eine elegante Lösung besteht in der Verwendung des bereits von *B. M. Trost*^[61] vorgeschlagenen und in allylischen Alkylierungen in flüssiger Phase eingesetzten Basensystems N,O-Bis(trimethylsilyl)-acetamid (BSA)/Kaliumacetat. Dabei erfolgt durch Silylierung^[61] des Kaliumacetats *in situ* die Generierung der freien Base, die dann die 1,3-Dicarbonylverbindung deprotonieren kann.

6.1. Verwendung aliphatischer Allylacetate

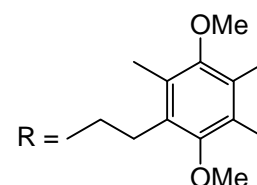
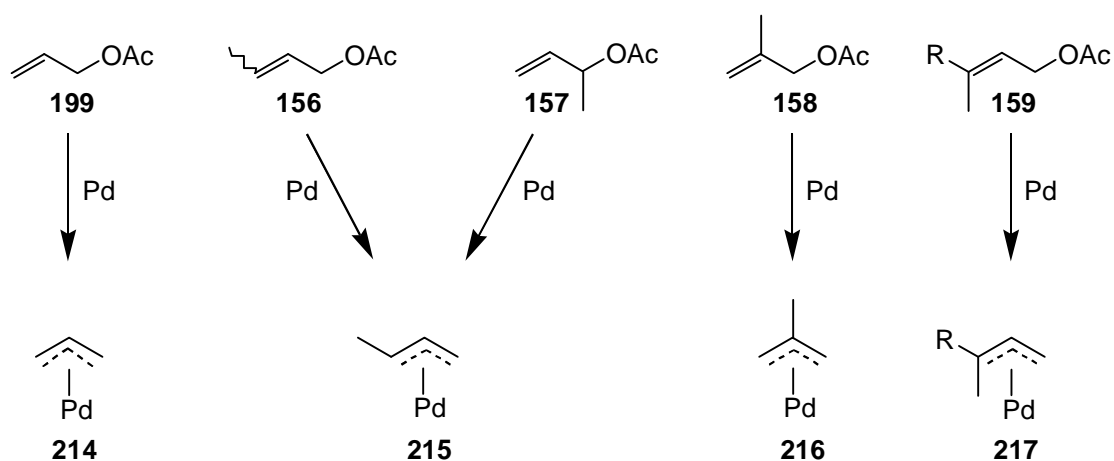
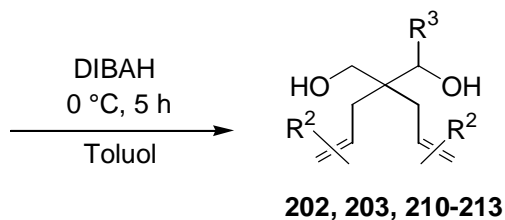
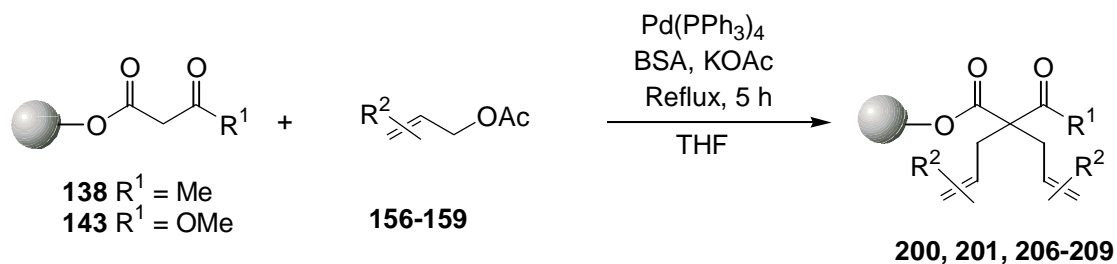
Das unsubstituierte Allylacetat **199** konnte glatt mit polymergebundenem Acetoacetat **138** und Methylmalonat **143** zu den entsprechenden festphasengebundenen Diallylverbindungen **200** und **201** umgesetzt werden. Es wurden 20 mol% Tetrakis(triphenylphosphan)palladium als Katalysator und das oben angesprochene Basensystem BSA/KOAc verwendet und die Mischung in THF für 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach reduktiver Abspaltung von der festen Phase mit DIBAH konnten die 1,3-Diole **202** und **203** in Ausbeuten über drei Stufen von 88 bzw. 68% ausgehend vom spacermodifizierten Merrifield-Harz **6** erhalten werden. Es wurden dabei ausschließlich die diallylierten Produkte gebildet, was auf die verwendeten Überschüsse von 5 Äquivalenten an Allylacetat zurückzuführen ist. Das Allylacetat **199** ist folglich unter den Reaktionsbedingungen zu reaktiv, um die Reaktion auf der Stufe der Monoalkylierung anzuhalten. Diese Beobachtung steht im Einklang mit analogen Umsetzungen in flüssiger Phase.^[40a]



Die Menge des eingesetzten Palladium-Katalysators konnte bei Reaktionen an fester Phase nicht reduziert werden. Versuchte Synthesen mit nur 10 mol% Tetrakis(triphenylphosphan)-palladium ergaben unvollständige Umsetzungen in schlechten Ausbeuten nach Abspaltung von der festen Phase. Es muß angenommen werden, daß ein Teil des Palladium-Komplexes durch das Polystyrol-Harz desaktiviert wird und somit nicht zur Katalyse der Allylierung zur Verfügung steht. In flüssiger Phase genügten 7 mol% Katalysator für die Synthese von **206** innerhalb von 30 Minuten unter Erhitzen am Rückfluß.



Eine Reihe weiterer aliphatischer Allylacetate wurden unter den oben erprobten Standardbedingungen (5 Äquivalente Allylacetat, 20 mol% Tetrakis(triphenylphosphan)palladium, 5 Äquivalente BSA, kat. KOAc, Rückfluß, THF) mit polymergebundenem Acetoacetat **138** und Methylmalonat **143** umgesetzt. Dabei wurden verschiedene Substitutionsmuster der Allyl-Komponente ausgewählt, durch die die Bildung der *p*-Allyl-Palladium-Spezies und der Angriff des polymergebundenen Nucleophils erschwert werden. Neben dem unsubstituierten Palladium-Komplex **214** setzte man den terminal-substituierten Komplex **215** und den intern-substituierten Komplex **216** sowie den 1,1-disubstituierten Komplex **217** ein.



Wie aus Tabelle 4 ersichtlich sanken die Ausbeuten der erhaltenen 1,3-Diole **210-213** infolge der Substitution der *p*-Allyl-Palladium-Spezies, wobei eine Methyl-Gruppe in 1-Position einen weitaus größeren Effekt als in 2-Position hat. Besonders bei Einsatz des 1,1-disubstituierten *p*-Allyl-Palladium-Komplexes **217** sank die Ausbeute drastisch. Hier erfolgte auch nur eine Monoalkylierung des polymergebundenen Methylmalonats **143**, was die eingeschränkte Reaktivität der Spezies **217** unterstreicht.

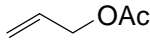
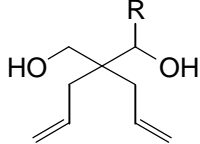
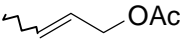
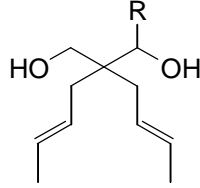
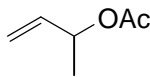
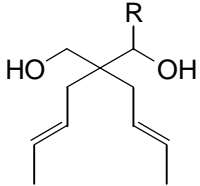
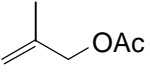
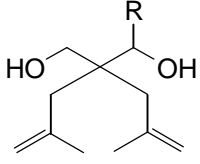
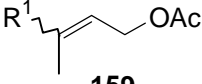
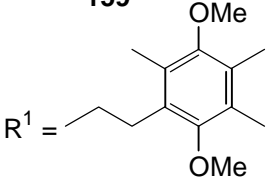
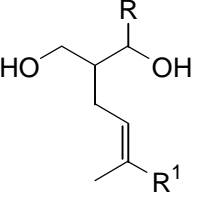
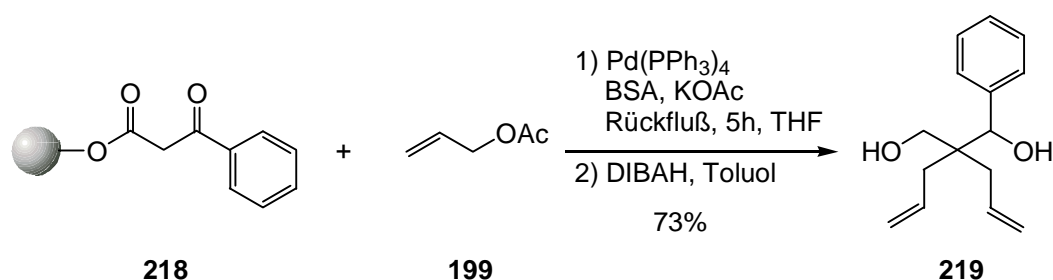
Allylacetat	Produkt	Ausbeute (%)
 <p>199</p>	 <p>202 R = Me 203 R = H</p>	<p>88 68</p>
 <p>156</p>	 <p>210 R = Me</p>	<p>39</p>
 <p>157</p>	 <p>210 R = Me</p>	<p>39</p>
 <p>158</p>	 <p>211 R = Me 212 R = H</p>	<p>60 45</p>
 <p>159</p> <p>  </p>	 <p>213 R = Me</p>	<p>8</p>

Tabelle 4: Synthetisierte 1,3-Diole **202**, **203**, **210-213**.

In allen Fällen wurden ausschließlich die *E*-Verbindungen erhalten, unabhängig von der Ausgangskonfiguration des Allylacetats. Ursache hierfür ist der angenommene *p-s-p*-Mechanismus (siehe Kapitel 3.1.), der eine schnelle Isomerisierung der terminalen Substituenten der *p*-Allyl-Palladium-Spezies bewirkt, so daß **156** und **157** beide zu Komplex **215** führen und identische Produkte liefern. Man erkennt außerdem, daß die *p*-Allyl-Palladium-Spezies

bevorzugt am weniger substituierten Ende nucleophil von der polymergebundenen 1,3-Dicarbonylverbindung angegriffen wird, was schon aus der Chemie in flüssiger Phase bekannt ist.^[40a]

Neben dem polymergebundenem Acetoacetat **138** können auch *g*-substituierte *b*-Ketoester für allylische Alkylierungen an der festen Phase eingesetzt werden. Dies wurde am Beispiel des festphasengebundenen Phenylacetoacetats **218**^[62] gezeigt, welches unter den Standardbedingungen mit Allylacetat **199** umgesetzt wurde. Nach reduktiver Abspaltung von der festen Phase erhielt man das gewünschte 1,3-Diol **219** in einer Gesamtausbeute von 73%.



6.1.1. Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der 1,3-Diole **202**, **203** und **210-213** werden nur die spektroskopischen Daten der Verbindungen **202** und **203** im Detail diskutiert.

Im ¹H-NMR-Spektrum von **203** erkennt man bei $\delta = 2.08$ das Signal der beiden CH₂-Gruppen der Allyleinheiten, das als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 7.0$ Hz aufspaltet. Die beiden OH-Gruppen resonieren als breites Singulett bei $\delta = 2.74$. Das Signal der Methylen-Gruppen der Propandiol-Einheit beobachtet man bei $\delta = 3.58$ als Singulett. Die *trans*-ständigen Protonen der Allyl-Gruppen resonieren bei $\delta = 5.07$ als Dublett mit einer *cis*-Kopplung von $J = 11.8$ Hz zu den 2'- und 2''-Protonen, während das Signal der *cis*-ständigen Protonen bei $\delta = 5.10$ als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 15.6$ Hz aufspaltet. Die Protonen der Methin-Gruppen resonieren als Dublett vom Dublett vom Triplet bei $\delta = 5.84$ mit Kopplungen zu den terminalen Protonen mit $J = 15.6$ Hz bzw. $J = 11.8$ Hz sowie einer Kopplung zu den beiden 1'- und 1''-CH₂-Gruppen mit $J = 7.0$ Hz.

Das ¹³C-NMR-Spektrum zeigt im hohen Feld das Signal der Methylen-Gruppen der Allyleinheiten bei $\delta = 19.90$. Die Resonanz des quartären C-2-Atoms erkennt man bei $\delta = 42.05$, während C-1 und C-3 bei $\delta = 68.13$ resonieren. Die Methylen-Signale der Doppelbindungen findet man bei $\delta = 118.1$, die der Methin-Gruppen bei $\delta = 133.8$.

Im IR-Spektrum erkennt man bei 3384 cm^{-1} die breite Bande der OH-Gruppen, bei 2952 und 2927 cm^{-1} zeigen sich die C-H-Streckschwingungen. Die Bande bei 1639 cm^{-1} kann den olefinischen Bindungen zugeordnet werden.

Das DCI-Massenspektrum zeigt die Massenpeaks $M+18$, $M+18+17$ und $2 M+18$ bei $m/z = 174$, 191 und 330 .

202 zeigt ein deutlich komplexeres $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als **203**, da es aufgrund der zusätzlichen Methyl-Gruppe nicht mehr C_2 -symmetrisch ist. Die Protonen dieser CH_3 -Gruppe resonieren bei $\delta = 1.26$ als Dublett mit $J = 6.2$ Hz. Die Signale der diastereotopen Protonen der $1'$ - CH_2 -Gruppe erscheinen als Dublett vom Dublett bei $\delta = 1.92$ und $\delta = 2.19$ und zeigen eine Kopplung zu der $2'$ - CH -Gruppe mit $J = 7.4$ Hz und eine geminale Kopplung untereinander mit $J = 14.1$ Hz. Die $1''$ - CH_2 -Gruppe resoniert als Dublett mit $J = 7.4$ Hz bei $\delta = 2.28$ und die beiden OH -Gruppen als breites Singulett bei $\delta = 2.35$. Die Resonanzen der diastereotopen 1 - CH_2 -Protonen zeigen sich jeweils als Dublett mit einer geminalen Kopplung von $J = 11.0$ Hz bei $\delta = 3.57$ bzw. $\delta = 3.75$. Als Quartett mit $J = 6.2$ Hz beobachtet man das Signal des Protons an C-3. Die Signale der *trans*-ständigen Protonen der Allyl-Gruppen resonieren bei $\delta = 5.08$ als Dublett mit einer *cis*-Kopplung von $J = 11.5$ Hz, während die *cis*-ständigen Protonen bei $\delta = 5.12$ mit $J = 15.1$ Hz aufspalten. Das Signal von $2'$ -H und $2''$ -H erscheint bei $\delta = 5.86$ als Dublett vom Dublett vom Triplet mit $J = 15.1$, 11.5 und 6.2 Hz.

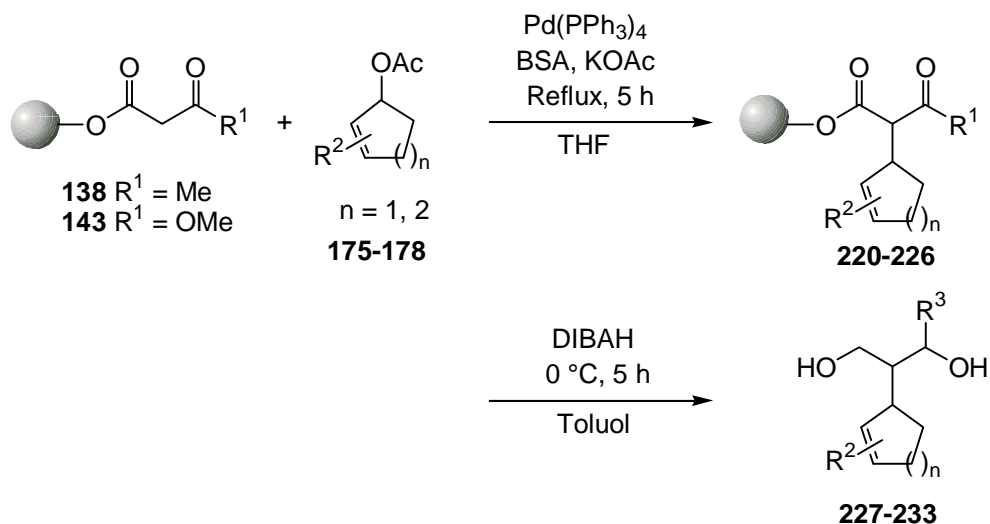
Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **202** weist bei $\delta = 18.04$ das Signal von C-4 auf. Die Methylen-Kohlenstoffatome der Allyleinheiten resonieren bei $\delta = 36.14$, während das quartäre C-2 ein Signal bei $\delta = 45.47$ erzeugt. Die Resonanz von C-1 bzw. C-3 erkennt man bei $\delta = 67.03$ bzw. 73.87 . Das Signal der terminalen olefinischen Kohlenstoffatome zeigt sich bei $\delta = 118.1$, das der internen bei $\delta = 133.9$.

Im IR-Spektrum erkennt man bei 3350 cm^{-1} die Bande der OH -Gruppen. Die C-H-Streckschwingungen zeigen sich bei 3005 und 2958 cm^{-1} , während die Banden bei 1451 und 1378 cm^{-1} als CH_3 -Deformationsschwingungen interpretiert werden können. Eine olefinische Bande erkennt man bei 1642 cm^{-1} .

Das DCI-Massenspektrum zeigt die Massenpeaks $M+18$ und $M+18+17$ $m/z = 188$ und 205 .

6.2. Verwendung cyclischer Allylacetate

Die cyclischen Allylacetate **175-178** wurden mit polymergebundenem Acetoacetat **138** und Methylmalonat **143** unter den erprobten Bedingungen umgesetzt. Dabei wurden selektiv die monoalkylierten Verbindungen in Gesamtausbeuten von $14 - 59\%$ erhalten (Tabelle 5). Selbst bei deutlich längeren Reaktionszeiten und größeren Überschüssen an Allylacetat konnte keine Dialkylierung beobachtet werden, so daß die allylische Alkylierung mit cyclischen Allylacetaten eine gute synthetische Methode darstellt, monoalkylierte 1,3-Dicarbonylverbindungen an der festen Phase zu generieren.



Allylacetat

Produkt

Ausbeute (%)

 175	 227 $R = \text{Me}$ 228 $R = \text{H}$	59 40
 176	 229 $R = \text{Me}$ 230 $R = \text{H}$	49 53
 177	 231 $R = \text{Me}$	19
 178	 232 $R = \text{Me}$ 233 $R = \text{H}$	28 14

Tabelle 5: Synthetisierte 1,3-Diole **227-233**.

Es zeigt sich, daß die unsubstituierten Cyclopentenyl- und Cyclohexenylacetate gute Substrate für die allylische Alkylierung an der festen Phase darstellen. An der Doppelbindung substitu-

ierte Cyclopentenyl- und Cyclohexenylacetate konnten jedoch nur in geringeren Ausbeuten alkyliert werden.

6.2.1. Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **227** erkennt man bei $\delta = 1.30$ das Signal der Methyl-Gruppe als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 5.9$ Hz. Aufgrund der Flexibilität des Ringes beobachtet man die Resonanzen von 2-H, 1'-H, 5'-H₂ und 6'-H₂ als Multiplett bei $\delta = 1.34 - 1.84$ und die von 4'-H₂ als zentriertes Multiplett bei $\delta = 1.99$. Die OH-Gruppen ergeben ein Signal bei $\delta = 2.46$ als breites Singulett. Ein zentriertes Multiplett bei $\delta = 3.82$ kann der Methylen-Gruppe der Butandiol-Einheit zugeordnet werden, während deren Methin-Gruppe bei $\delta = 4.06 - 4.21$ als Multiplett resoniert. Die Protonen der Doppelbindung ergeben ein Multiplett-Signal bei $\delta = 5.56 - 5.86$.

Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **227** zeigt bei $\delta = 22.00$, 24.90 und 25.25 die Signale von C-4', C-5' und C-6'. Die Methyl-Gruppe resoniert bei $\delta = 22.57$ und das quartäre C-2 bei $\delta = 50.63$. Die Signale von C-1 und C-3 finden sich bei $\delta = 62.78$ bzw. $\delta = 70.20$, während die Doppelbindungskohlenstoffatome bei $\delta = 128.5$ und $\delta = 128.6$ resonieren.

Das IR-Spektrum zeigt bei 3377 cm^{-1} die Bande der OH-Gruppen und bei 2968 und 2931 cm^{-1} die C-H-Streckschwingungen. Bei 1652 cm^{-1} erkennt man die Bande der olefinischen Bindungen und bei 1453 und 1378 cm^{-1} die CH₃-Deformationsschwingungen.

Das DCI-Massenspektrum zeigt die Massenpeaks M+18, M+18+17 und 2 M+18 bei $m/z = 188$, 205 und 358.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **230** resoniert das 2-H bei $\delta = 1.45 - 1.65$ ebenso als Multiplett wie das 1'-H bei $\delta = 1.67 - 1.85$. Ein zentriertes Multiplett bei $\delta = 1.76$ läßt sich dem 5'-H₂ und ein breites Singulett bei $\delta = 2.31$ den beiden OH-Gruppen zuordnen. Bei $\delta = 2.74$ resoniert das 4'-H₂ als zentriertes Multiplett und bei $\delta = 3.71 - 3.95$ die CH₂-Gruppen der Propandiol-Einheit ebenfalls als Multiplett. Im Tieffeld läßt sich schließlich bei $\delta = 5.66 - 5.84$ das Multiplett-Signal der olefinischen Protonen erkennen.

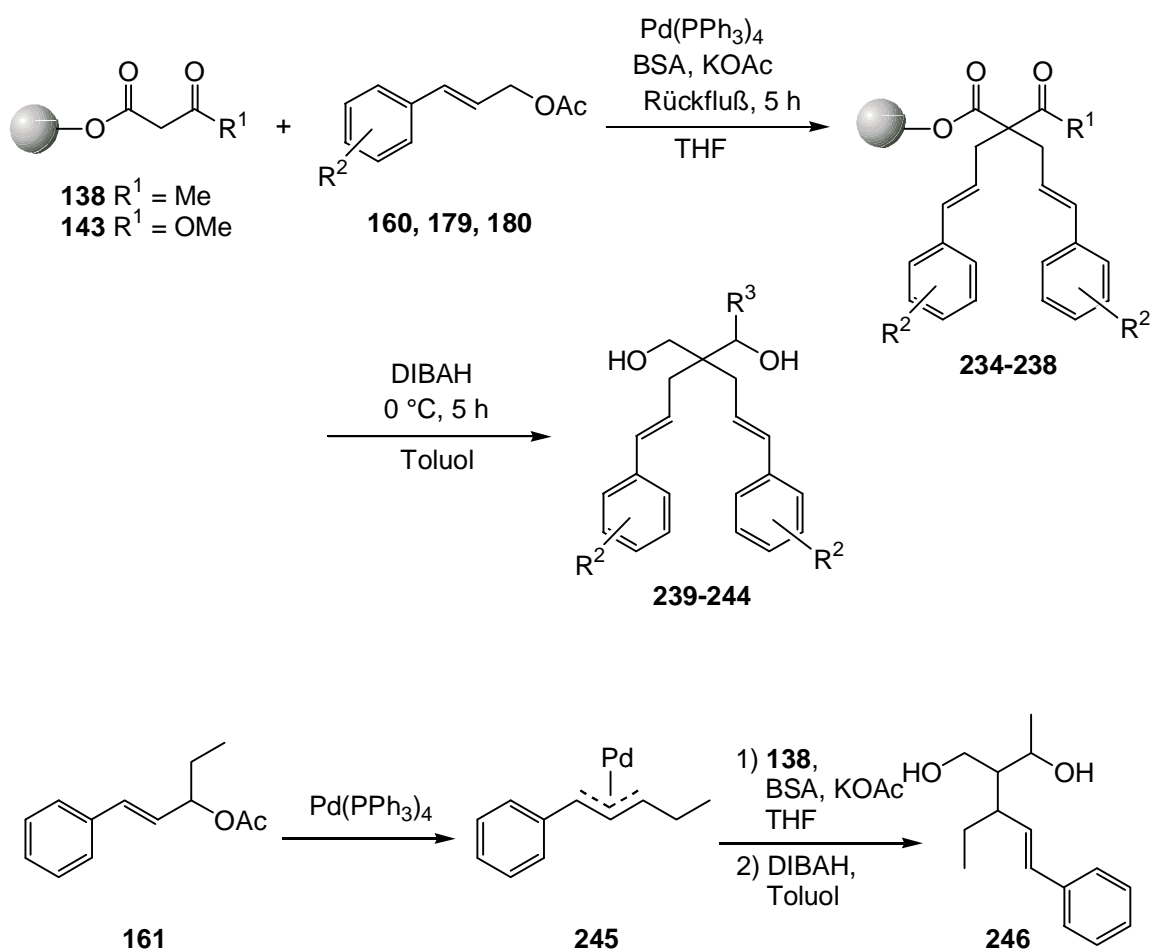
Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigen sich bei $\delta = 27.76$ bzw. bei $\delta = 32.04$ die Signale von C-5' bzw. C-4'. C-1' resoniert bei $\delta = 44.02$ und das quartäre C-2 bei $\delta = 46.79$, während die Signale von C-1 und C-3 bei $\delta = 65.41$ und bei $\delta = 65.63$ zu finden sind. Die Resonanz der Doppelbindungskohlenstoffatome erkennt man bei $\delta = 131.8$ und bei $\delta = 132.1$.

Das IR-Spektrum zeigt bei 3355 cm^{-1} die Bande der OH-Gruppen und bei 2934 und 2889 cm^{-1} die C-H-Streckschwingungen. Bei 1652 cm^{-1} erkennt man die Bande der olefinischen Bindungen.

Das DCI-Massenspektrum zeigt die Massenpeaks $M+18$, $M+18+17$ und $2 M+18$ bei $m/z = 160$, 176 und 302 .

6.3. Verwendung aromatischer und heteroaromatischer Allylacetate

Das phenylsubstituierte Allylacetat **160** ließ sich in guter Gesamtausbeute von 52 bzw. 57% mit polymergebundenem Acetoacetat **138** bzw. Methylmalonat **143** umsetzen. Durch die hohe Reaktivität der phenylsubstituierten *p*-Allyl-Palladium-Spezies und die verwendeten Überschüsse erhielt man selektiv die dialkylierten Verbindungen. Die Verwendung Elektronen-Donor-substituierter Phenylallylacetate wie **179** und **180** ließ erwartungsgemäß die Ausbeute der synthetisierten 1,3-Diole **241-244** infolge des erschwerten Angriffs der Kohlenstoff-Nucleophile auf den elektronenreicheren *p*-Allyl-Palladium-Komplex sinken. Eine weitere Reaktivitätsabsenkung erfolgt bei Einführung eines zusätzlichen Substituenten wie in **245**, so daß in diesem Fall trotz Einsatz des Allylacetats im Überschuß lediglich die monoalkylierte Verbindung **246** erhalten wurde (Tabelle 6).



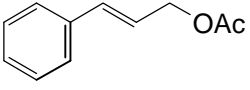
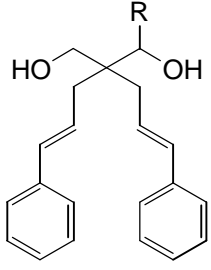
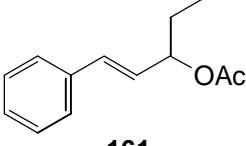
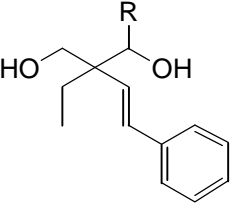
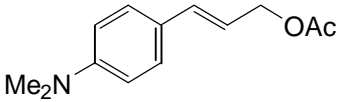
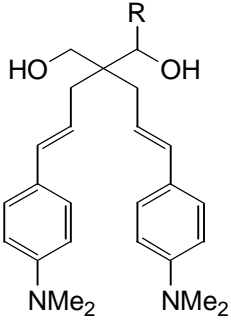
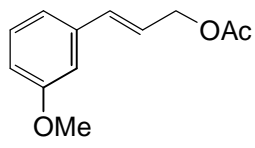
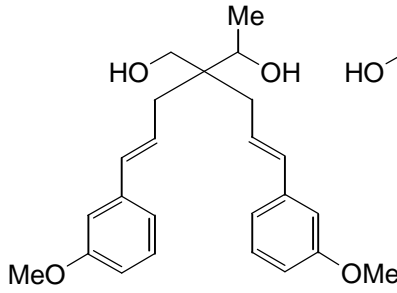
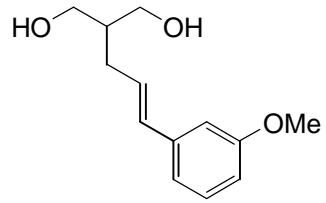
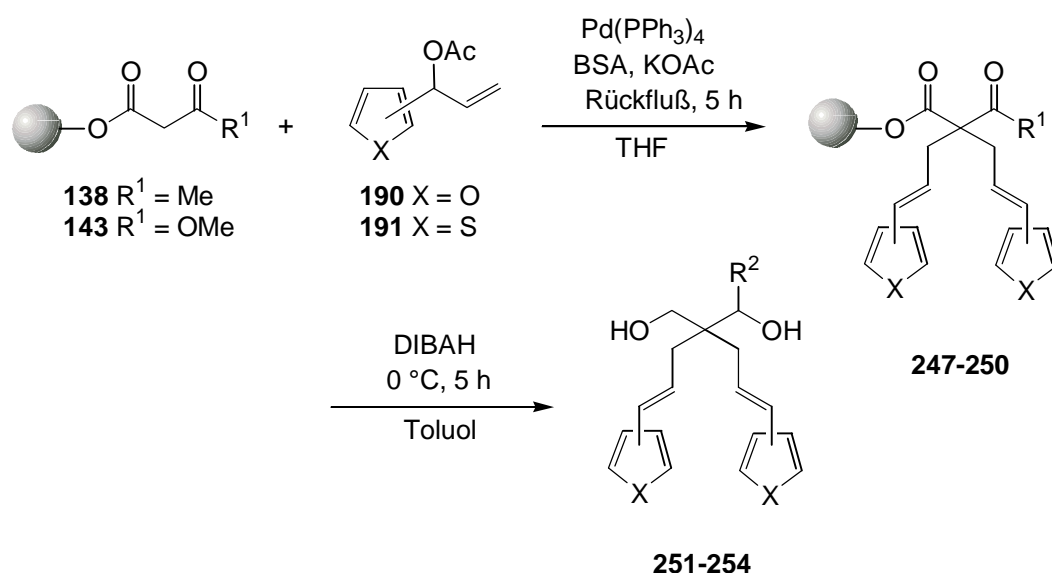
Allylacetat	Produkt	Ausbeute (%)
 <p>160</p>	 <p>239 R = Me 240 R = H</p>	52 57
 <p>161</p>	 <p>246 R = Me</p>	27
 <p>179</p>	 <p>241 R = Me 242 R = H</p>	34 18
 <p>180</p>	 <p>23 243</p>	
	 <p>24 244</p>	

Tabelle 6: Synthetisierte 1,3-Diole **240-244**, **246**.

Einen überraschenden Effekt beobachtete man bei der Umsetzung des 3-Methoxy-substituierten Phenylallylacetats **180** mit festphasengebundenem Methylmalonat **143**, die das monoalkylierte Diol **244** lieferte, während man bei Verwendung von polymergebundenem Acetoacetat **138** das erwartete dialkylierte Produkt **243** erhielt. Dies ist der einzige Fall, bei

dem sich die beiden an die feste Phase gebundenen 1,3-Dicarbonylverbindungen in ihrem Reaktionsverhalten unterschieden.

Neben den aromatischen Allylacetaten **160**, **161**, **179**, **180** wurden auch die heteroaromatisch substituierten Allylacetate **190** und **191** zur allylischen Alkylierung an der festen Phase eingesetzt. Unter den verwendeten Standardbedingungen erhielt man selektiv die dialkylierten 1,3-Diole **251-254** mit jeweils *E*-konfigurierter Doppelbindung (Tabelle 7). Wiederum lagen die erzielten Gesamtausbeuten von 23 - 14% wegen des erschwerten Angriffs auf den elektronenreichen *p*-Allyl-Palladium-Komplex niedriger als bei Umsetzungen mit **160**. Die erhaltenen Diole **251-254** wiesen darüber hinaus eine hohe Säureempfindlichkeit auf, die schon während der NMR-spektroskopischen Untersuchung durch Säurespuren im verwendeten Deuteriochloroform zur Bildung von Zersetzungsprodukten führte.



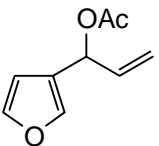
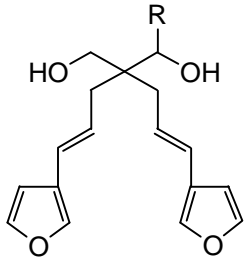
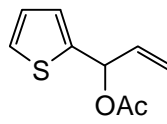
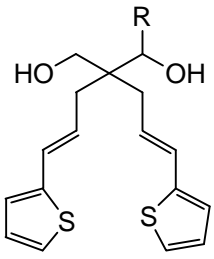
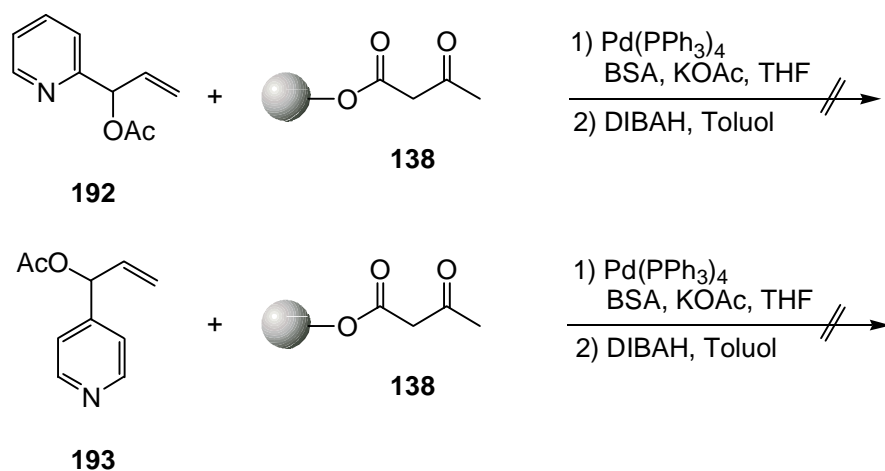
Allylacetat	Produkt	Ausbeute (%)
 190	 251 R = Me 252 R = H	 23 20
 191	 253 R = Me 254 R = H	 20 14

Tabelle 7: Synthetisierte 1,3-Diole **251-254**.

Die Umsetzung des Pyridin-substituierten Allylacetats **192** mit polymergebundenem Acetoacetat **138** gelang nicht. Eine mögliche Inhibierung der Reaktion durch intramolekulare Koordination des Palladiums an den Pyridin-Stickstoff in der intermediären *p*-Allyl-Palladium-Spezies konnte durch Einsatz des Allylacetats **193** ausgeschlossen werden. Eine mögliche intermolekulare Komplex-Bildung behindert ebenfalls nicht die Reaktion wie der Zusatz von 5 Äquivalenten Pyridin bei der Allylierung von Acetoacetat mit Allylacetat **199** an der festen Phase bewies, bei der das erwünschte, dialkylierte Produkt in einer Ausbeute von 86% erhalten wurde.



6.3.1. Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten

Im hohen Feld des ^1H -NMR-Spektrums der Verbindung **239** resoniert die Methyl-Gruppe bei $\delta = 1.31$ mit einer Kopplungskonstanten von $J = 6.3$ Hz. Die Resonanzen der diastereotopen Protonen der $1'$ - CH_2 -Gruppe erkennt man bei $\delta = 2.09$ bzw. bei $\delta = 2.37$ jeweils als Dublett vom Dublett mit $J = 14.2$ und 7.5 Hz, während die $1''$ - CH_2 -Gruppe als Dublett-Signal mit $J = 7.5$ Hz bei $\delta = 2.46$ erscheint. Die beiden OH-Protonen resonieren als Singulett bei $\delta = 2.86$. Zwei Dublett-Signale bei $\delta = 3.65$ und bei $\delta = 3.83$ mit $J = 10.7$ Hz können der diastereotopen Methylen-Gruppe der Butandiol-Einheit zugeordnet werden, die Methin-Gruppe resoniert als Quartett mit $J = 6.3$ Hz bei $\delta = 3.97$. Die Signale der $2'$ - und $2''$ -CH-Gruppen beobachtet man bei $\delta = 6.25$ und bei $\delta = 6.33$ als Dublett vom Triplet mit $J = 15.5$ und 7.5 Hz entsprechend einer *trans*-Kopplung zu $3'/3''$ -H und einer Kopplung zu $1'/1''$ - H_2 . $3'$ -H und $3''$ -H wiederum resonieren bei $\delta = 6.46$ und bei $\delta = 6.48$ als Dublett mit $J = 15.5$ Hz. Im Tief-feld sieht man das Multiplett-Signal der Phenyl-Protonen bei $\delta = 7.15 - 7.42$.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum erkennt man bei $\delta = 18.09$ das Signal der Methyl-Gruppe. Bei $\delta = 34.63$ und $\delta = 36.19$ findet sich die Resonanz von C-1' und C-1'' und die von C-2, C-1 und C-3 bei $\delta = 45.04$, $\delta = 67.65$ und $\delta = 73.62$. Die Doppelbindungs-Kohlenstoffe resonieren bei $\delta = 125.8$ und $\delta = 126.0$ für C-3' und C-3'' sowie bei $\delta = 127.1$ und $\delta = 127.2$ für C-2' und C-2''. Die aromatischen C-5', C-9', C-5'' und C-9'' geben Signale bei $\delta = 126.0$, C-7' und C-7'' bei $\delta = 128.5$ und C-6', C-8', C-6'' und C-8'' bei $\delta = 133.1$. Die Resonanzen der quartären C-4' und C-4'' erscheinen bei $\delta = 137.3$.

Das IR-Spektrum zeigt bei 3372 cm^{-1} die Bande der OH-Gruppen und bei 3034 und 2970 cm^{-1} die C-H-Streckschwingungen. Bei 1651 cm^{-1} erkennt man die Bande der olefinischen Bindungen und bei 1448 und 1378 cm^{-1} die der CH_3 -Deformationsschwingung.

Das DCI-Massenspektrum zeigt die Massenpeaks $M+18$, $M+18+17$ und $2 M+18$ bei $m/z = 338$, 355 und 658 .

Im ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **252** erkennt man bei $\delta = 1.72$ ein breites Singulett-Signal der beiden OH-Gruppen. $1'$ - H_2 und $1''$ - H_2 resonieren bei $\delta = 2.23$ als Dublett mit $J = 7.1$ Hz, 1 - H_2 und 3 - H_2 bei $\delta = 3.66$ als Singulett. Das Signal von $2'$ -H und $2''$ -H beobachtet man als Dublett vom Triplet bei $\delta = 5.97$ mit einer *trans*-Kopplung von $J = 15.1$ Hz zu $3'/3''$ -H und einer Kopplung von $J = 7.1$ Hz zu $1'/1''$ - H_2 . $3'$ -H und $3''$ -H resonieren bei $\delta = 6.33$ als Dublett mit $J = 15.1$ Hz. Die aromatischen $8'$ -H und $8''$ -H ergeben ein zentriertes Multiplett-Signal bei $\delta = 6.52$, die übrigen Signale der Furan-Ringe sammeln sich als Multiplett bei $\delta = 7.33 - 7.42$.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum erkennt man bei $\delta = 35.40$ das Signal der Methylenkohlenstoffatome der Allyleinheiten. Das quartäre C-2 resoniert bei $\delta = 43.15$ und C-1 bzw. C-3 bei $\delta = 68.53$.

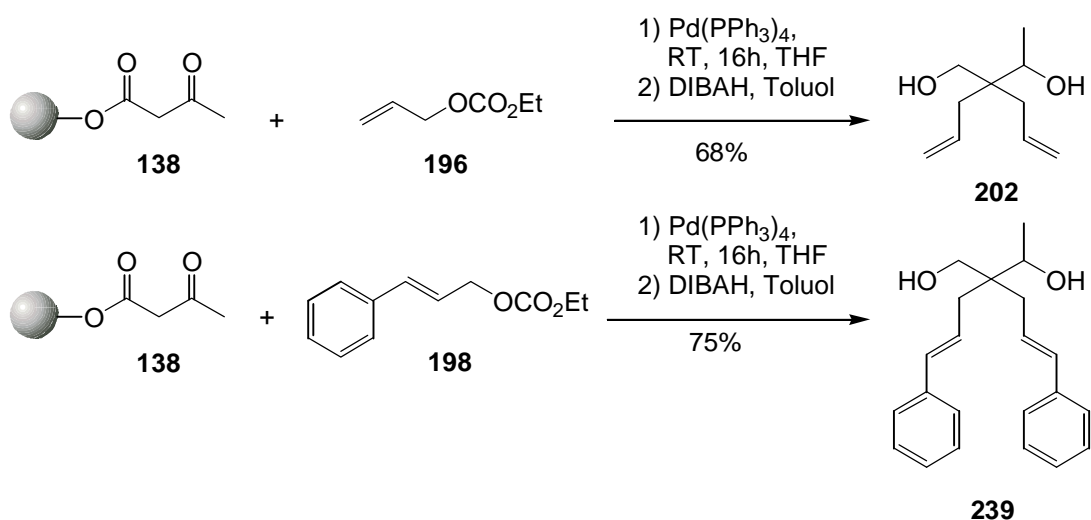
Die Resonanz der aromatischen C-8'/C-8'' beobachtet man bei $\delta = 107.4$ und die der olefinischen Kohlenstoffatome C-3'/C-3'' und C-2'/C-2'' bei $\delta = 121.4$ und 124.9 . Das Signal der quartären C-4'/C-4'' erkennt man bei $\delta = 124.1$. Die zum Sauerstoffatom des Furan-Ringes *ortho*-ständigen Kohlenstoffatome C-5'/C-5'' und C-7'/C-7'' resonieren bei $\delta = 139.7$ und 143.4 .

Das IR-Spektrum zeigt bei 3345 cm^{-1} die Bande der OH-Gruppen und bei 2926 cm^{-1} die C-H-Streckschwingungen. Bei 1713 cm^{-1} erkennt man die Bande der olefinischen Bindungen.

Das DCI-Massenspektrum zeigt die Massenpeaks M+18 und M+18+17 bei $m/z = 306$ und 323 .

6.4. Verwendung von Allylcarbonaten

Neben dem Einsatz von Allylacetaten für allylische Alkylierungen bietet sich auch die Verwendung von Allylcarbonaten an, da hierbei keine Base zugesetzt werden muß, um die 1,3-Dicarbonylverbindung zu deprotonieren (siehe Kapitel 3.1.). Zudem verlaufen die Reaktionen bei niedrigeren Temperaturen aufgrund der höheren Reaktivität der Allylcarbonate gegenüber den Allylacetaten. Dies wurde am Beispiel der Umsetzung der Allylcarbonate **196** und **198** mit polymergebundenem Acetoacetat **138** bei Raumtemperatur innerhalb von 16 Stunden gezeigt. Nach reduktiver Abspaltung von der festen Phase mit DIBAH erhielt man die gewünschten dialkylierten Produkte **202** bzw. **239** in guten Gesamtausbeuten von 68 bzw. 75%. Im Vergleich zu den Synthesen mit Allylacetaten konnte hier durch Verlängerung der Reaktionszeiten die Umsetzung bei Raumtemperatur durchgeführt werden, die Selektivität zugunsten der dialkylierten Produkte wurde davon nicht beeinflusst.

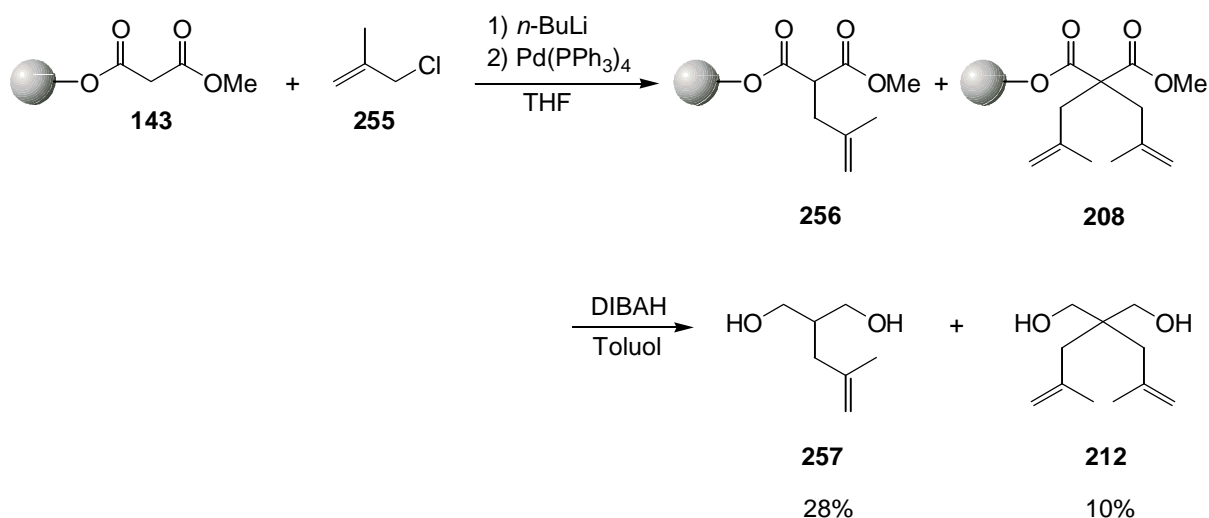


Weitere Synthese unter Verwendung von Allylcarbonaten werden in Kapitel 6.8.2. besprochen.

6.5. Verwendung von Allylchloriden

Allylchloride stellen eine weitere Klasse von Substanzen dar, die für Palladium-katalysierte allylische Alkylierungen eingesetzt werden können. Ihre Verwendung ist jedoch durch den im Vergleich mit den Allylacetaten und -carbonaten erschwerten Zugang deutlich eingeschränkt.

Die Umsetzung des polymergebundenen Methylmalonats **143** mit dem kommerziell erhältlichen 3-Chlor-2-methyl-prop-1-en **255** gelang mit *n*-Butyllithium als Base. Hierzu wurde **143** zunächst bei 0 °C mit einem Äquivalent der Base versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gab man das Allylchlorid **255** und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium hinzu und ließ 20 Stunden bei Raumtemperatur reagieren. Nach reduktiver Abspaltung von der festen Phase erhielt man ein Gemisch der mono- und dialkylierten Diole **257** und **212** in Ausbeuten von 28 und 10%.



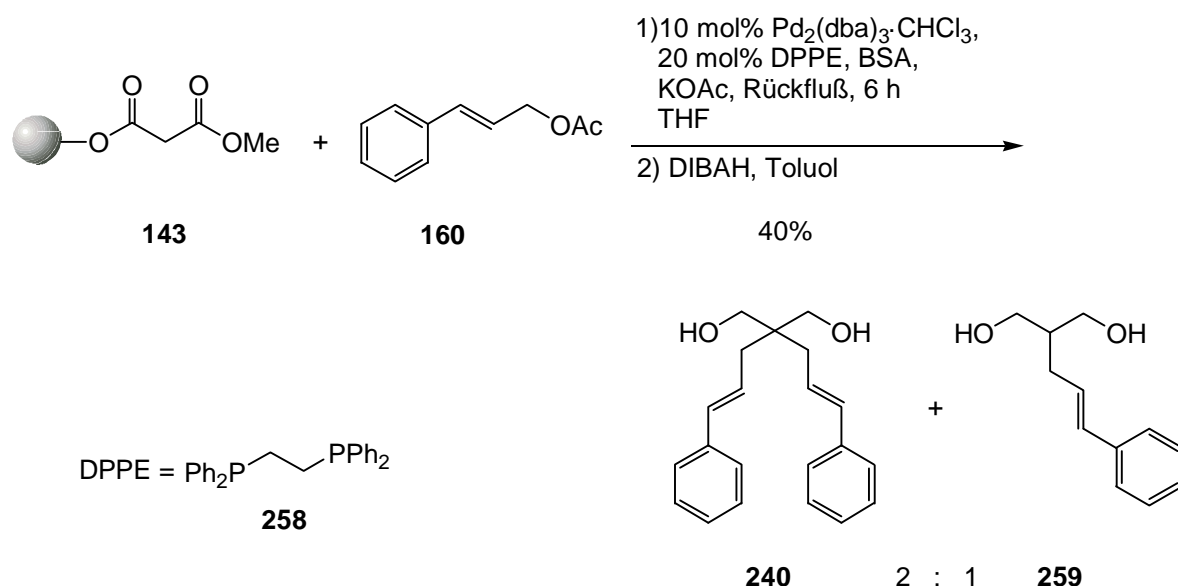
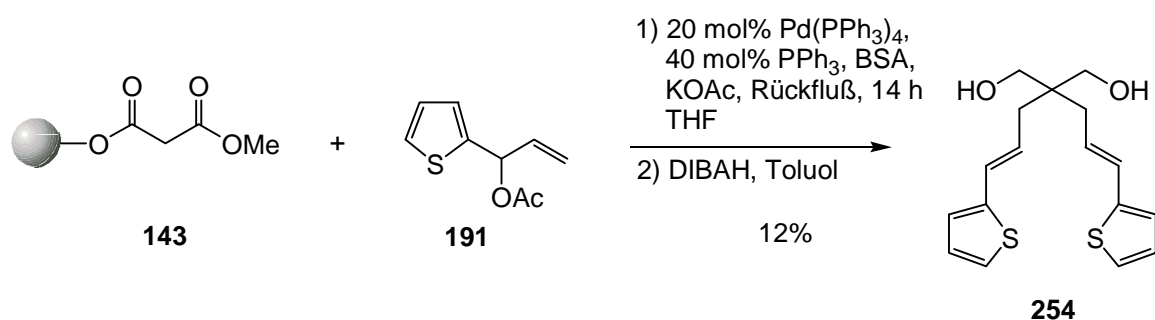
Obwohl nur ein Äquivalent Base verwendet wurde, beobachtete man auch die Bildung des dialkylierten Produktes **212**. Dies könnte durch eine unvollständige Deprotonierung vor bzw. durch solvensvermittelte Deprotonierungs-Reprotonierungs-Prozesse zwischen deprotoniertem Methylmalonate **143** und monoalkyliertem Methylmalonate **256** während der Palladium-katalysierten Reaktion erklärt werden.^[14a]

6.6. Optimierungsversuche

Die oben beschriebenen allylischen Alkylierungen an der festen Phase verlaufen in guten bis sehr guten Gesamtausbeuten. Lediglich die Umsetzungen mit den unreaktiveren heteroaroma-

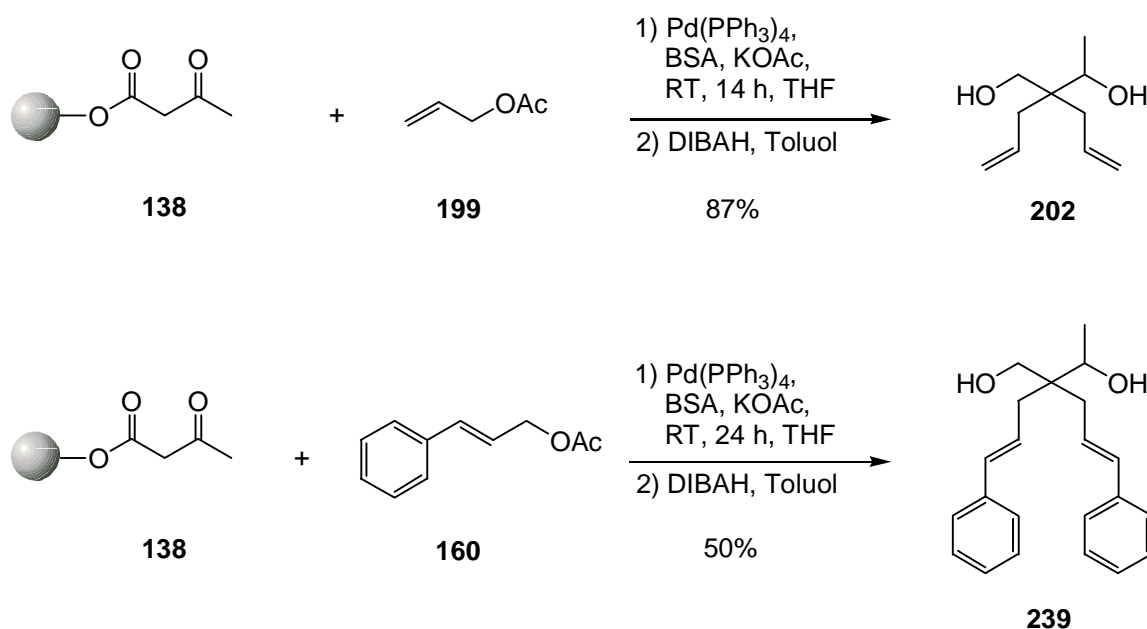
tisch-substituierten Allylacetaten ergeben die gewünschten Produkte nur in mäßigen Ausbeuten. Es ist bekannt, daß der intermediär gebildete *p*-Allyl-Palladium-Komplex **48** in Gegenwart von Phosphan-Liganden mit einem reaktiveren kationischen Komplex **49** im Gleichgewicht steht (siehe Kapitel 3.1.), welcher bei bidentalen Liganden entropisch begünstigt ist.

Durch Zugabe von 40 mol% Triphenylphosphan zur Reaktion des Thiophen-substituierten Allylacetats **191** mit polymergebundenem Methylmalonat **138** war keine Steigerung der Ausbeute zu erzielen. Auch bidentale Liganden wie 1,2-Bis(diphenylphosphino)-ethan (DPPE) **258** führten nicht zu einer Verbesserung der Ausbeute. So erhielt man bei der Reaktion des Phenyl-substituierten Allylacetats **160** mit **138** ein Gemisch des mono- und dialkylierten Produkts im Verhältnis von 2 : 1 in 40%iger Ausbeute. Bei dieser Umsetzung konnte ebenfalls gezeigt werden, daß ein Wechsel der Palladium-Quelle keinen positiven Effekt auf die Reaktion ausübt. Auf die Verringerung der Katalysatormenge wurde bereits in Kapitel 6.1. eingegangen.



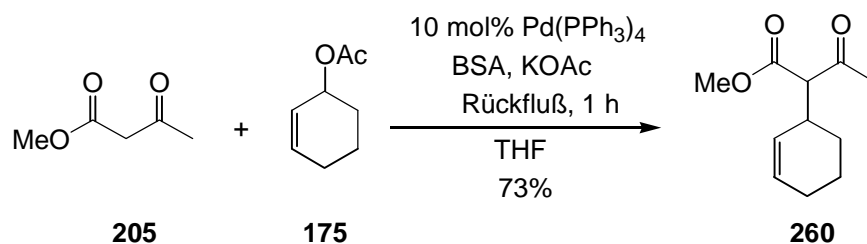
Ähnliche Ergebnisse waren bei der Variation des Lösungsmittels zu beobachten. Sowohl in Dimethylformamid als auch in Acetonitril verliefen die allylischen Alkylierungen in vergleichbaren Ausbeuten. Es konnte also gezeigt werden, daß die Reaktion durch Additive bzw. Wechsel des Lösungsmittels nicht verbessert werden konnte.

Eine Variation der Reaktionstemperatur und -zeit hingegen zeigte deutliche Auswirkungen auf den Reaktionsablauf. So konnte die Umsetzung von Allylacetat **199** mit polymergebundenem Acetoacetat **138** bei Raumtemperatur mit einer verlängerten Reaktionszeit von 10 Stunden durchgeführt werden. Nach Abspaltung von der festen Phase erhielt man **202** in einer hervorragenden Gesamtausbeute von 87%, also im selben Bereich wie bei der Synthesedurchführung unter Rückflußbedingungen. Eine Übertragung auf die aromatischen Allylacetate gelang ebenfalls, wie die Alkylierung festphasengebundenen Acetoacetats **138** mit Phenylallylacetat **160** zeigte. Das gewünschte 1,3-Diol **239** wurde in 50%iger Gesamtausbeute erhalten wurde, verglichen mit 52% Ausbeute unter Rückflußbedingungen. Die Reaktionszeit mußte allerdings deutlich auf 24 Stunden verlängert werden, da bei kürzeren Reaktionszeiten Gemische aus mono- und dialkyliertem Produkt isoliert wurden.



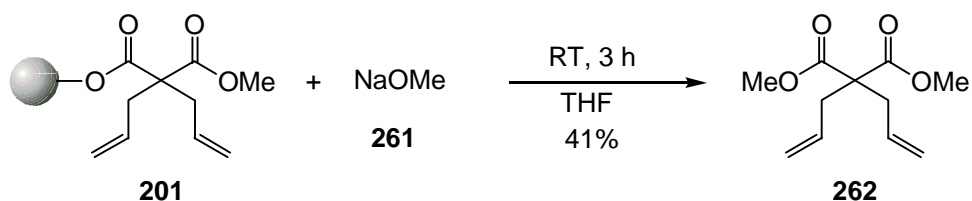
Bei Alkylierungen mit heteroaromatischen Allylacetaten, die bereits eine geringere Reaktivität gezeigt haben (siehe Kapitel 6.3.), führte die Absenkung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur zu einem Verlust der Selektivität. Es wurden trotz einer Reaktionszeit von 48 Stunden Gemische aus mono- und dialkyliertem Produkt erhalten.

Die cyclischen Allylacetate wiederum reagierten nicht bei Raumtemperatur, wie die Umsetzung des Cyclohexenylacetats **175** mit Methylacetoacetat **205** in flüssiger Phase zeigte. Bei Raumtemperatur konnte dünn-schichtchromatographisch über Nacht kein Umsatz nachgewiesen werden, unter Rückflußbedingungen jedoch war die Reaktion innerhalb einer Stunde beendet und man erhielt das monoalkylierte Produkt **260** in 73%iger Ausbeute.

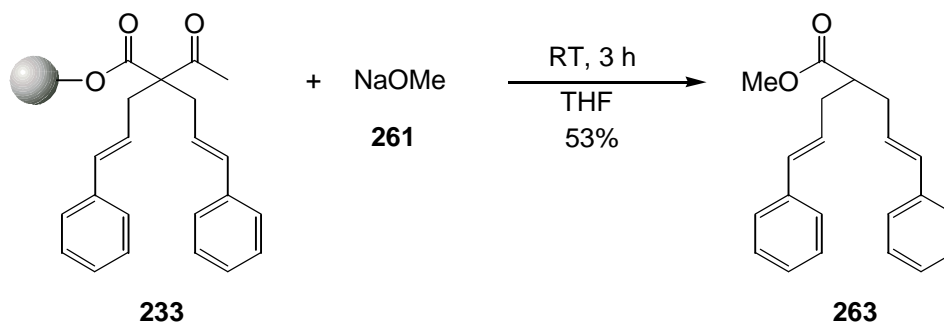


6.7. Variation der Abspaltungsbedingungen

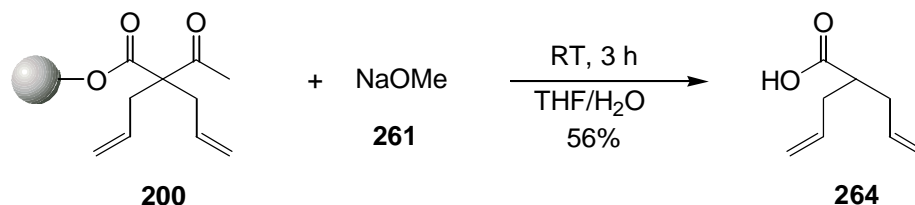
Neben der Reduktion der Estergruppe zum Alkohol kann die Abspaltung von der festen Phase auch durch basische Umesterung^[59] erfolgen, wodurch man die entsprechenden Alkylester erhält. Hierzu wurde dialkyliertes Methylmalonat **201** für drei Stunden bei Raumtemperatur mit drei Äquivalenten Natriummethanolat **261** in Tetrahydrofuran umgesetzt. Nach Waschen des Harzes mit Methanol wurde das Filtrat mit saurem Ionentauscher (Amberlite IR 120) neutralisiert. Nach erneuter Filtration und Einengen im Vakuum erhielt man den Dimethylmalonsäureester **262** in einer Ausbeute von 41%.



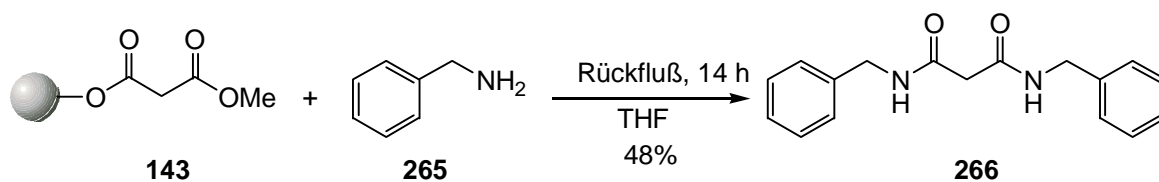
Bei der Abspaltung des polymergebundenen Acetoacetats **233** mit Natriummethanolat erhielt man in einer Ausbeute von 53% den Methyl ester **263**, der sich infolge einer Retro-Claisen-Kondensation aus dem primären Abspaltungsprodukt gebildet hat. Diese sog. Esterspaltung^[63] erfolgt, wie aus der Chemie in flüssiger Phase bekannt, bei *a,a*-dialkylierten 1,3-Dicarbonylverbindungen besonders leicht, *a*-monoalkylierte Acetoacetate hingegen sind unter den Reaktionsbedingungen stabil (siehe Kapitel 6.8.).



Die Abspaltung durch Umesterung muß unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt werden, da sonst Gemische aus den gewünschten Methylestern und den entsprechenden Carbonsäuren gebildet werden. Letztere können auch gezielt synthetisiert werden, indem der Reaktionslösung Wasser zugesetzt wird. Auf diese Weise konnte **264** selektiv ausgehend von dem festphasengebundene Acetoacetat **200** in einer Ausbeute von 56% erhalten werden.



Eine weitere Möglichkeit der Abspaltung polymergebundener Ester besteht in der Umsetzung mit Aminen unter Ausbildung der entsprechenden Amide. So gelang es, polymergebundenes Methylmalonat **143** mit 20 Äquivalenten Benzylamin **265** innerhalb von 14 Stunden unter Rückflußbedingungen in THF in das Malonsäurediamid **266** umzuwandeln, welches aus der Waschlösung auskristallisierte.



Durch die beschriebenen Abspaltungsmethoden kann die Diversität der Reaktionssequenz stark erweitert werden, da neben den 1,3-Diolen auch Ester und Carbonsäuren zugänglich sind. Ein weitere Vorteil besteht darin, daß diese Diversität im Abspaltungsschritt eingeführt werden kann, der oft durch den verwendeten Linker vorgegeben ist.

6.7.1. Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **263** erkennt man die Signale von 2-H, 3-H₂ und 1'-H₂ als Multipllett bei $\delta = 2.37 - 2.75$, während die Methyl-Gruppe des Esters bei $\delta = 3.68$ als Singulett resoniert. Das 4-H- und 2'-H-Proton sind bei $\delta = 6.15$ als Dublett vom Tripllett mit $J = 15.5$ und 6.9 Hz zu erkennen. Das Dublett bei $\delta = 6.45$ mit einer *trans*-Kopplungskonstanten von $J = 15.5$ Hz kann der Resonanz von 5-H und 3'-H zugeordnet werden. Im Tieffeld erkennt man schließlich das Multipllett-Signal der aromatischen Protonen bei $\delta = 7.16 - 7.40$.

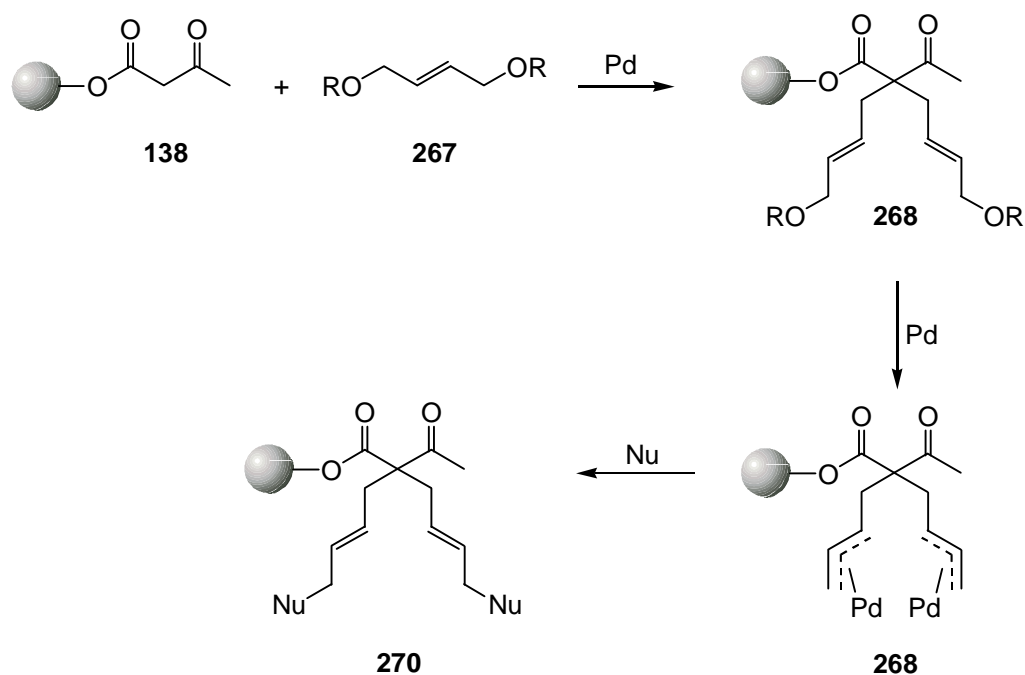
Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt bei $\delta = 35.51$ die Resonanz der beiden Methylen-Gruppen und bei $\delta = 45.80$ das Signal des C-2. Die Methyl-Gruppe des Esters resoniert bei $\delta = 51.09$. Die *ortho*-ständigen aromatischen Kohlenstoffatome erzeugen Signal bei $\delta = 126.5$, während die *meta*-ständigen bei $\delta = 128.7$ resonieren. Die olefinischen Signale erscheinen bei $\delta = 127.1$ für C-4 und C-2' sowie bei $\delta = 132.7$ für C-5 und C-3'. Die quartären aromatischen Kohlenstoffatome resonieren bei $\delta = 137.8$ und die Carbonyl-Gruppe bei $\delta = 174.7$.

Das IR-Spektrum zeigt bei 3029 und 2953 cm^{-1} die Banden der C-H-Streckschwingungen und bei 1728 cm^{-1} die der Carbonylgruppe des Estern. Die Schwingung der olefinischen Bindungen erkennt man bei 1651 cm^{-1} .

Das DCI-Massenspektrum zeigt die Massenpeaks M+1, M+18 und M+18+17 bei $m/z = 307$, 324, 341.

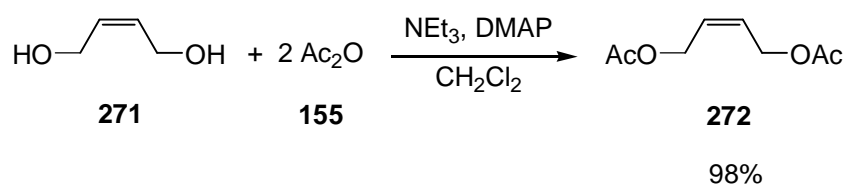
6.8. Verwendung von Bisallyltemplaten

Die bisher beschriebenen Synthesen an der festen Phase waren dadurch gekennzeichnet, daß die *p*-Allyl-Palladium-Spezies in Lösung generiert und mit dem polymergebundenen Nucleophil umgesetzt wurde. Eine Reaktionsführung im umgekehrten Sinne wird ermöglicht durch Palladium-katalysierte Umsetzungen mit Bisallyltemplaten, also mit Verbindungen, die zwei Abgangsgruppen in Allylstellung besitzen.^[40a] Nach Alkylierung des festphasengebundenen Nucleophils **138** kann in einer zweiten Reaktion durch Zusatz des Palladium-Katalysator eine polymergebundene *p*-Allyl-Palladium-Spezies aufgebaut werden, welche dann mit verschiedenen Nucleophilen umgesetzt werden kann. Dabei stehen eine Vielzahl unterschiedlicher Nucleophile zur Verfügung, so daß die Diversität der Reaktionssequenz stark erweitert werden kann.

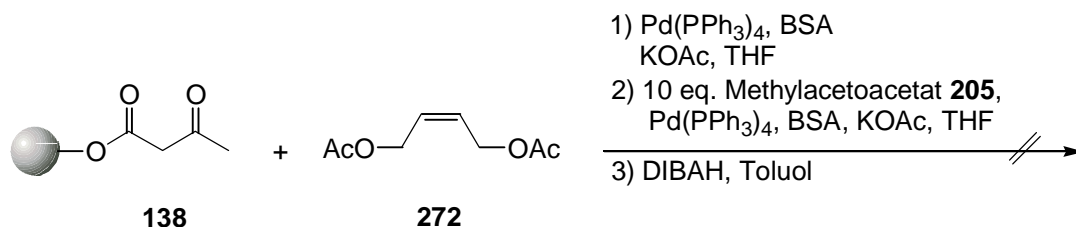
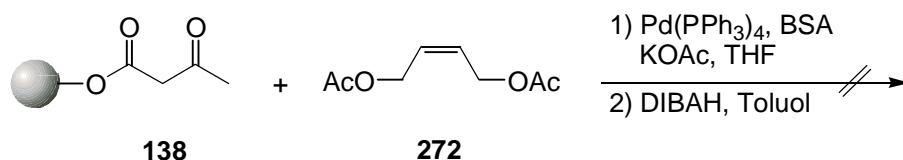


6.8.1. Acetate als Bisallyltemplate

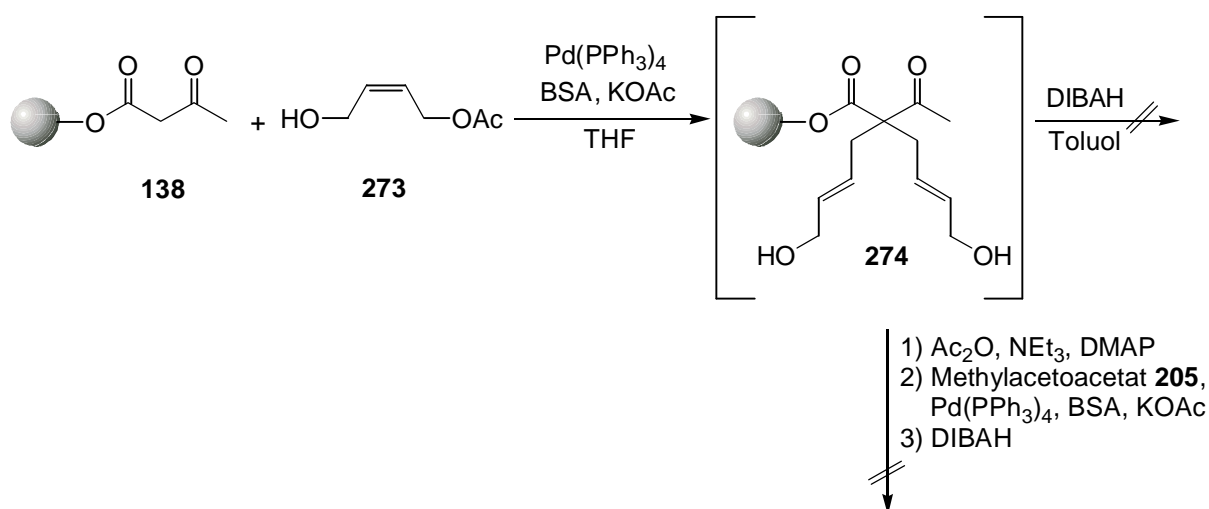
Das Diacetat **272** ließ sich problemlos durch Acetylierung von (*Z*)-But-2-en-1,4-diol **271** mit zwei Äquivalenten Essigsäureanhydrid **155** in Gegenwart von Triethylamin und 4-Dimethylaminopyridin in einer Ausbeute von 98% erhalten. Infolge des bereits erwähnten *p-s*-Mechanismus (siehe Kapitel 3.1.) ist bei allylischen Alkylierungen mit **272** von Produkten mit *E*-konfigurierten Doppelbindungen auszugehen.



Unter den erprobten Standardbedingungen wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** mit dem Diacetat **272** zur Reaktion gebracht. Nach reduktiver Abspaltung von der festen Phase mit DIBAH erhielt man jedoch ein undefiniertes Gemisch von Produkten. Im ¹H-NMR-Spektrum waren keine Spuren der gewünschten Verbindung nachzuweisen. Auch Versuche, eine zweite Alkylierung vor der Abspaltung anzuschließen, schlugen fehl, sowohl bei der Reaktionsführung im Sinne einer Eintopf-Reaktion, bei der Methylacetoacetat **205** als Nucleophil nach einer Reaktionszeit von 5 Stunden zu der Mischung gegeben wurde, als auch bei getrennter Reaktionsfolge, bei der nach Waschen des Harzes nach 5 Stunden die Durchführung der zweiten Alkylierung in einem gesonderten Reaktionsschritt erfolgte.



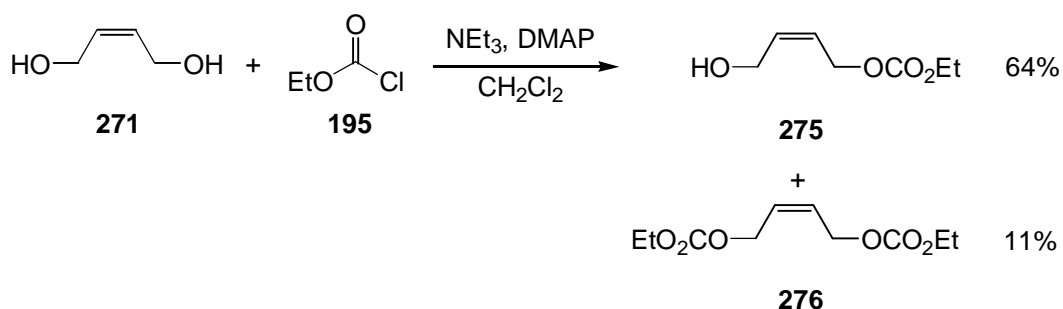
Ähnlich negative Ergebnisse lieferten die Synthesen ausgehend von dem monoacetylierten Butendiol **273**, das durch Acetylierung von **271** mit nur einem Äquivalent Essigsäureanhydrid **155** in einer Ausbeute von 45% erhalten wurde. In diesem Fall soll zunächst selektiv die Acetat-Einheit abreagieren. Nach Überführung des polymergebundenen Alkohols in das entsprechende Acetat kann dann die zweite Alkylierungsreaktion angeschlossen werden. Durch diese schrittweise Syntheseführung sollten weniger Nebenreaktionen auftreten. Aber sowohl die reduktive Abspaltung des erwünschten polymergebundenen Allylalkohols **274** als auch dessen Acetylierung an der festen Phase und anschließende palladium-katalysierte Umsetzung mit Methylacetoacetat **205** ergaben nur undefinierte Produktgemische.



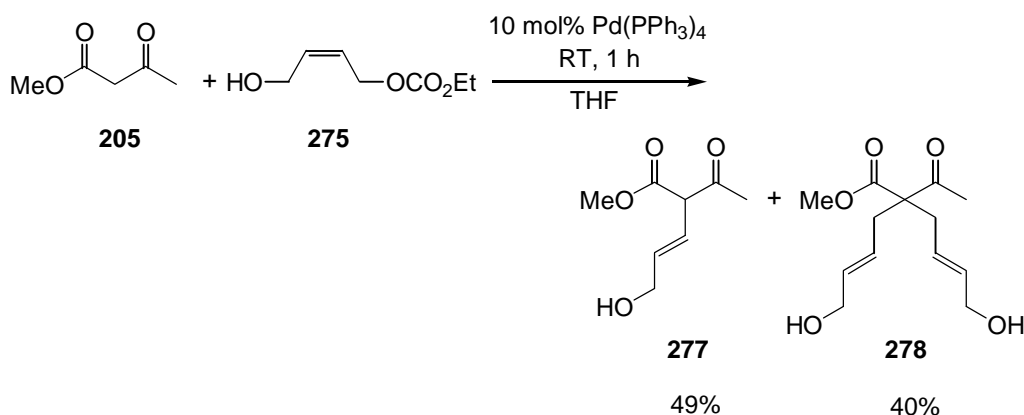
Da auch die Reaktion von **273** mit Methylacetoacetat **205** in flüssiger Phase zu einem Produktgemisch führte, wurden keine weiteren Umsetzungen mit den Acetaten **273** und **272** vorgenommen und statt dessen die entsprechenden Carbonate eingesetzt, mit denen die Reaktion bei milderen Bedingungen durchgeführt werden kann.

6.8.2. Carbonate als Bisallyltemplate

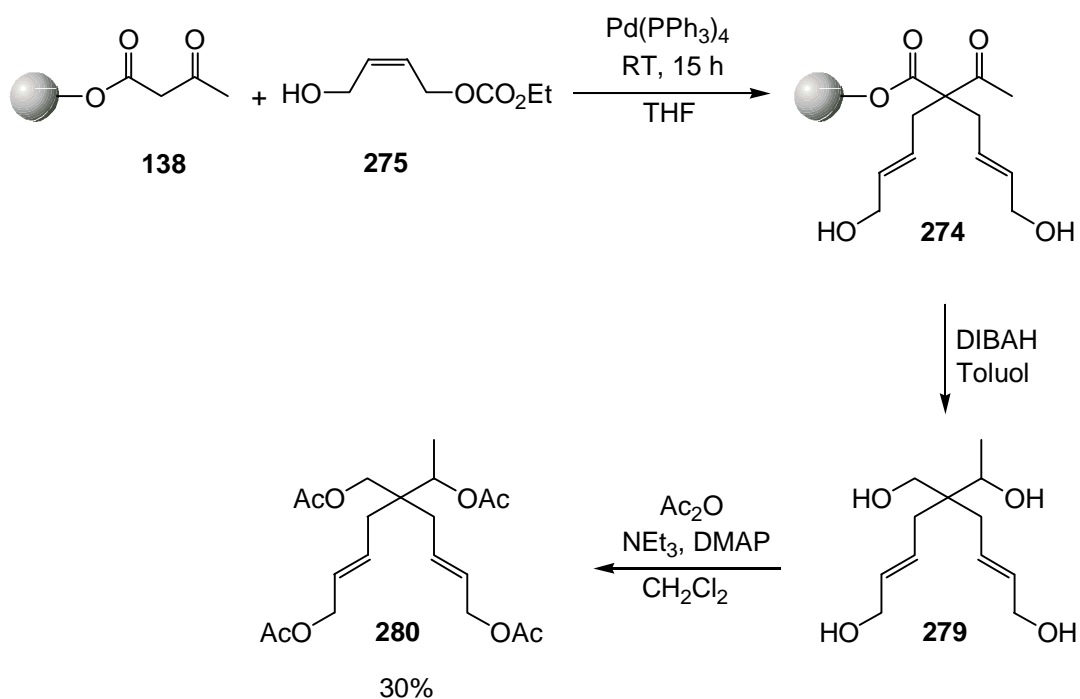
Das Carbonat **275** und das Dicarbonat **276** konnten durch Umsetzung des (*Z*)-But-2-en-1,4-diols **279** mit einem Äquivalent Chlorameisensäureethylester **195** durch langsames Zutropfen bei 0 °C in Ausbeuten von 64 bzw. 11% synthetisiert werden.



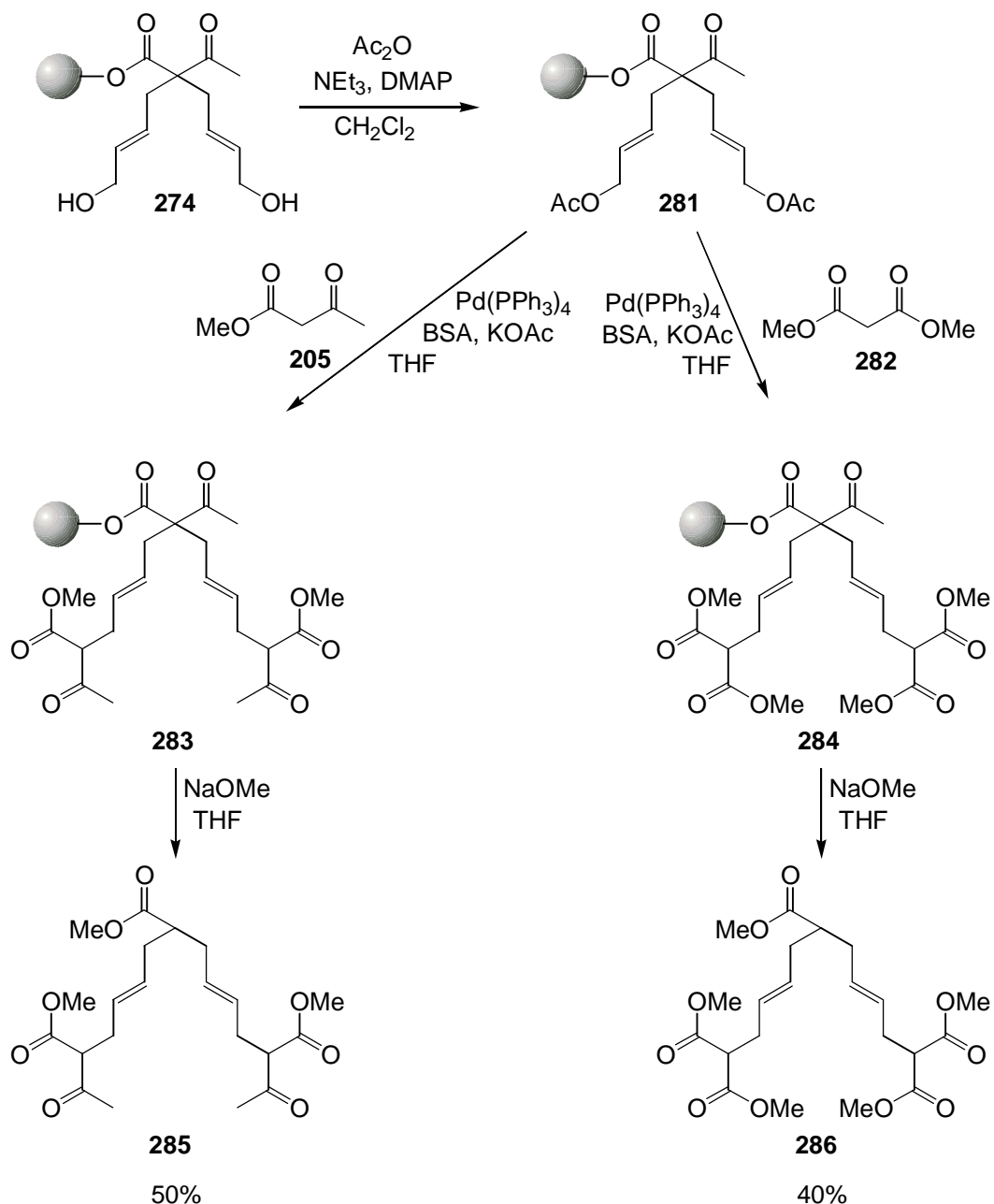
Nach den Mißerfolgen bei der Verwendung von Acetaten als Bisallyltemplate wurde zunächst die Eignung von Carbonaten für diesen Zweck getestet, indem Methylacetoacetat **205** mit zwei Äquivalenten des Hydroxycarbonats **275** in flüssiger Phase bei Raumtemperatur für eine Stunde umgesetzt wurde. Man erhielt die mono- und dialkylierten 1,3-Dicarbonylverbindungen **277** und **278** in Ausbeuten von 49 bzw. 40%.



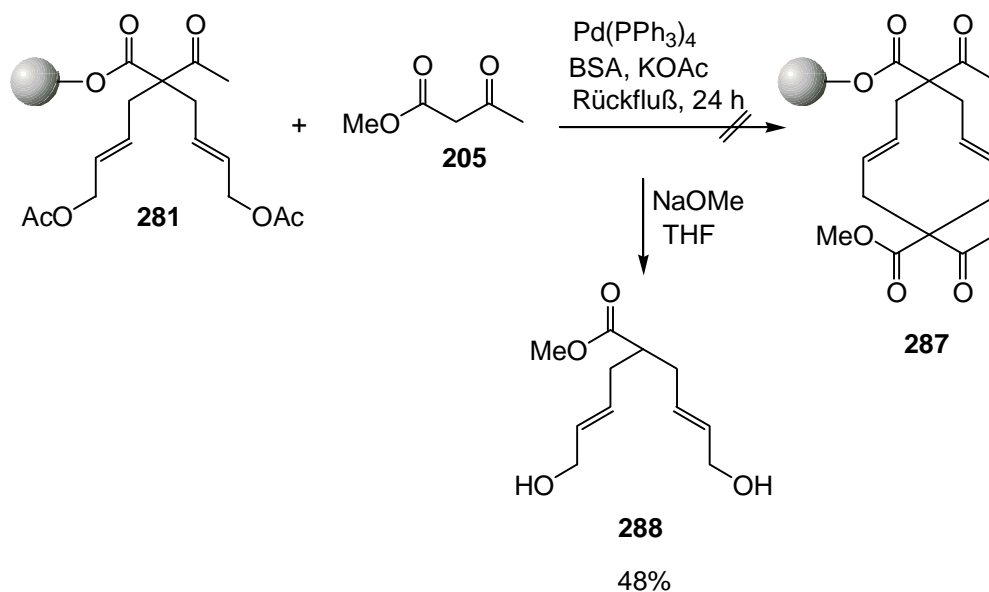
Die Übertragung an die feste Phase gelang problemlos. Durch Verwendung eines Überschusses an Carbonat **275** und die Verlängerung der Reaktionszeit auf 15 Stunden konnte selektiv die dialkylierte Verbindung **274** aufgebaut werden. Nach reduktiver Abspaltung vom polymeren Träger wurde das erhaltene Tetraol **279** direkt acetyliert. Man erhielt das Tetraacetat **280** ausgehend vom spacermodifizierten Merrifield-Harz **6** in einer Gesamtausbeute von 30% über 4 Stufen. Dies zeigt, daß sich mit dem Hydroxycarbonat **275** polymergebundene Allylalkohole synthetisieren lassen, die nach Acetylierung zu den entsprechenden Allylacetaten Substrate für weitere palladium-katalysierte allylische Alkylierungen darstellen.



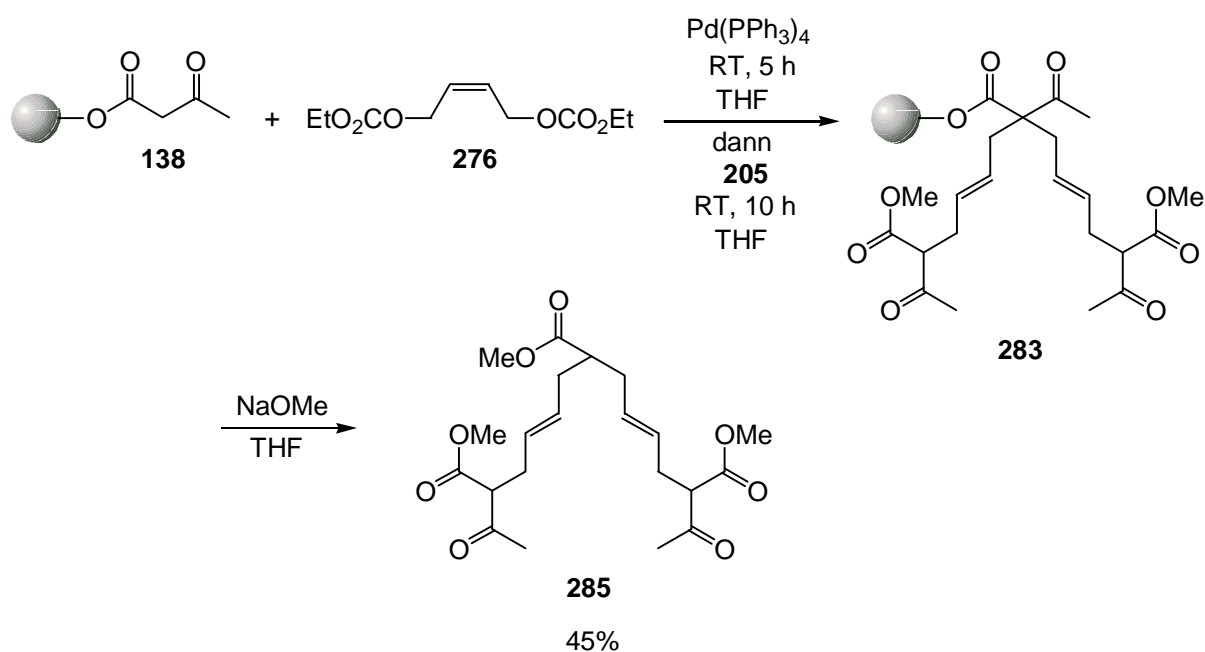
Zu diesem Zweck wurde **274** mit Essigsäureanhydrid in das Acetat **281** überführt. Charakteristisch für das Acetat **281** ist die IR-Bande der Acetat-Carbonyl-Gruppen bei 1738 cm^{-1} . Die Umsetzung mit 20 Äquivalenten Methylacetoacetat **205** erfolgte unter den Standardbedingungen. Nach Abspaltung durch basische Umesterung mit Natriummethanolat von der festen Phase erhielt man das gewünschte Produkt **285** in einer Ausbeute von 50%. Die analoge Reaktionssequenz mit Dimethylmalonat **282** als Nucleophil lieferte den Ester **286** in 40%iger Gesamtausbeute.



In den oben durchgeführten Synthesen wurden große Überschüsse des Nucleophils eingesetzt, um sicherzustellen, daß die beiden polymergebundenen Allyleinheiten jeweils mit einer 1,3-Dicarbonylverbindungen reagieren. Die Umsetzung mit nur einem Äquivalent Nucleophil sollte zu dessen doppelter Alkylierung unter Ausbildung eines 10-gliedrigen Ringes **287** führen. Dies konnte jedoch an der festen Phase nicht verwirklicht werden, da die Konzentration des Nucleophils infolge von Verdünnungseffekten (siehe Kapitel 2.2.) in diesem Fall zu gering war. Es wurde lediglich der Allylalkohol **288** und Spuren alkylierter Verbindungen erhalten.



Die beschriebene Synthesesequenz an der festen Phase kann auch im Sinne einer Eintopfreaktion durchgeführt werden. Hierzu wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** mit dem Dicarbonat **276** umgesetzt, nach 5 Stunden bei Raumtemperatur das Nucleophil **205** in einem Überschuß von 20 Äquivalenten hinzugefügt und für weitere 10 Stunden gerührt. Nach basischer Abspaltung von der festen Phase erhielt man das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 45%.



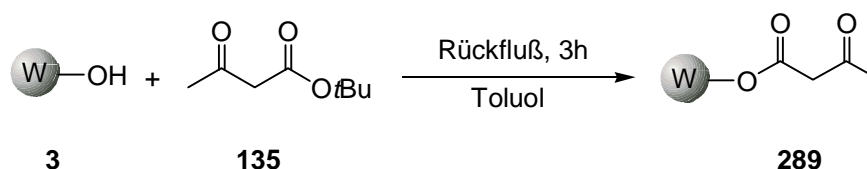
Es zeigt sich, daß allylische Alkylierungen sowohl mit polymergebundenen Nucleophilen als auch mit festphasengebundenen *p*-Allyl-Palladium-Spezies möglich sind, wobei in letzteren Fall

besonders die Möglichkeit der Eintopf-Reaktion eine effektive Methode zur C-C-Verknüpfung an der festen Phase darstellt.

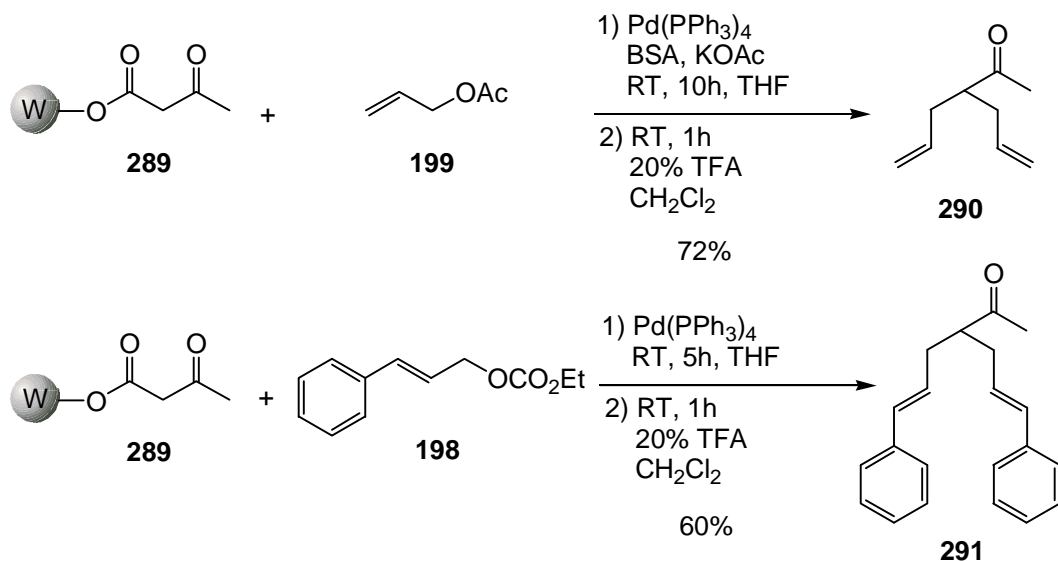
6.9. Synthesen am Wang-Harz

Bei den bisher durchgeführten allylischen Alkylierungen wurde stets das spacermodifizierte Merrifield-Harz **6** als polymerer Träger verwendet. Ein weiteres Harz mit einer freien OH-Funktionalität ist das Wang-Harz **3** (siehe Kapitel 2.2.). Die Abspaltung polymergebundener Produkte erfolgt durch Umsetzung mit Trifluoressigsäure, die nach beendeter Reaktion leicht im Vakuum entfernt werden kann. Bei der Abspaltung von polymergebundenen Acetoacetaten erhält man die entsprechenden *b*-Ketosäuren, die spontan zu den Ketonen decarboxylieren.^[64] Auf diese Weise wird bei der Abspaltung die funktionelle Gruppe, die zur Anknüpfung an die feste Phase diente, durch ein Wasserstoff-Atom ersetzt. Somit handelt es sich hier um einen „traceless“ Linker, der jedoch nicht erst aufwendig synthetisiert werden muß wie andere Beispiele in Kapitel 2.2. zeigen. Ferner kann durch die Verwendung des Wang-Harzes **3** die Diversität der abgespaltenen Produkte weiter erhöht werden, da nun neben 1,3-Diolen, Estern und Carbonsäuren auch die entsprechenden Ketone zugänglich sind.

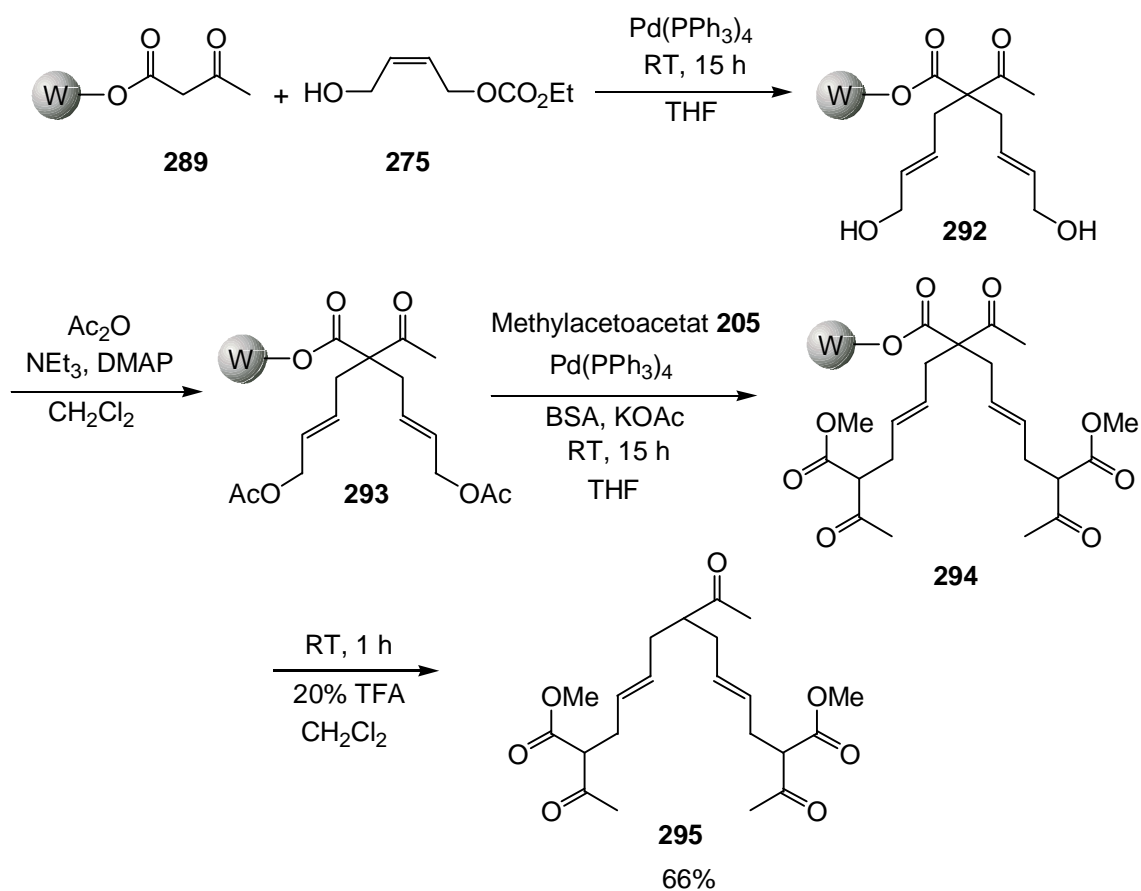
Die Synthese des polymergebundenen Acetoacetats **289** gelang analog zur Synthese von **138** durch Erhitzen des Wang-Harzes **3** mit 10 Äquivalenten Acetessigsäure-*t*-butylester **135** für drei Stunden am Rückfluß (siehe Kapitel 5.1.).



Um die Durchführbarkeit der allylischen Alkylierung von **289** zu demonstrieren, wurde **289** mit Allylacetat **199** und dem Phenyl-substituierten Allylcarbonat **198** umgesetzt. Nach säurekatalysierter Abspaltung vom Wang-Harz erhielt man die entsprechenden dialkylierten Ketone **290** und **291** in Gesamtausbeuten von 72 bzw. 60% bezogen auf die Beladungsdichte des Wang-Harzes **3** von 1 mmol Hydroxy-Gruppen pro Gramm Harz. Man erhält also ähnliche Ausbeuten wie bei vergleichbaren Synthesen am spacermodifizierten Merrifield-Harz **6**.

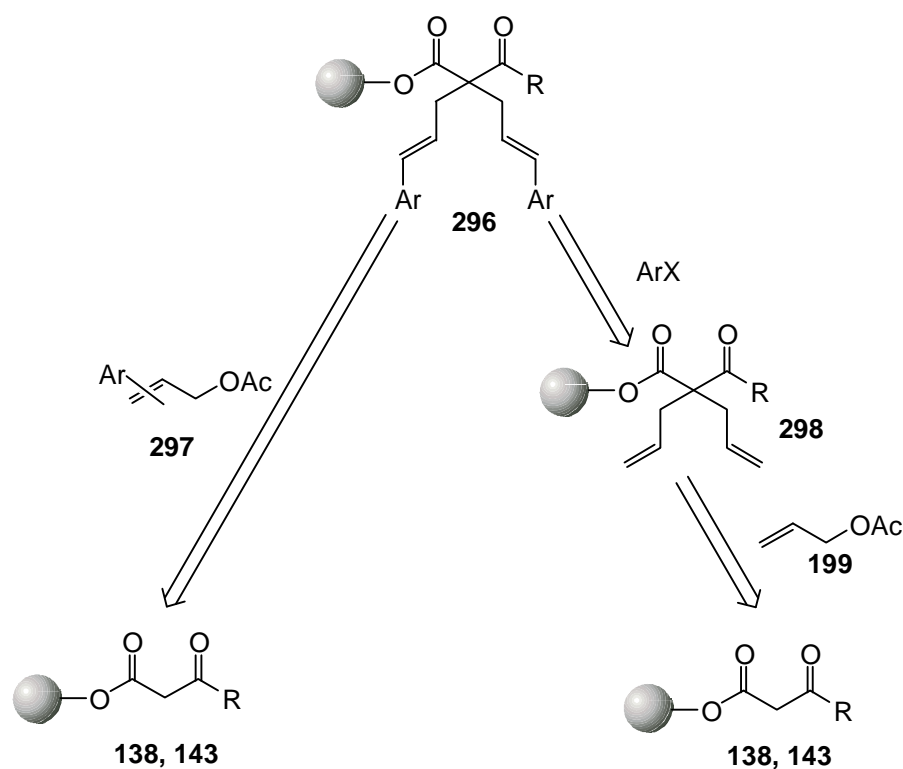


Auch die Reaktion von Bisallyltemplaten gestaltete sich problemlos. Ausgehend von polymergebundenem Acetoacetat **289** konnte das Keton **295** in einer vierstufigen Synthesesequenz bestehend aus Alkylierung mit dem Allylcarbonat **275**, Acetylierung des Allylalkohols **292**, Umsetzung mit Methylacetoacetat **205** und saurer Abspaltung von der festen Phase in einer hervorragenden Gesamtausbeute von 66% erhalten werden.



7. Heck-Reaktionen an der festen Phase

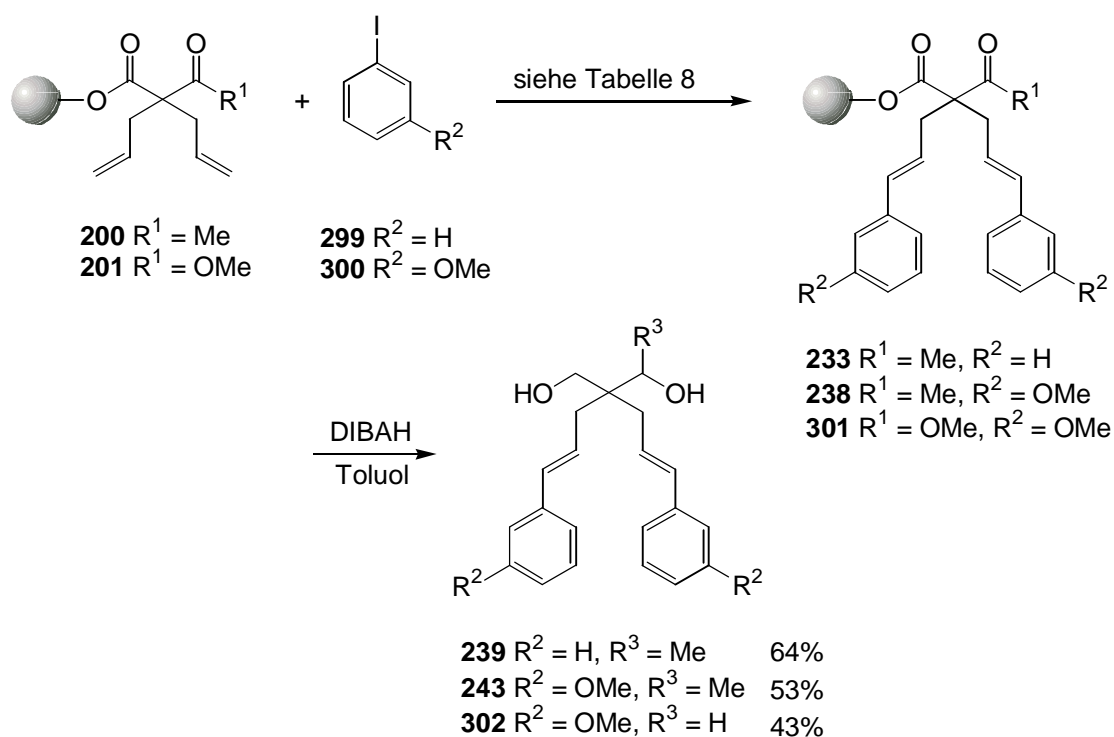
Eine retrosynthetische Betrachtung der allylischen Alkylierungen mit aromatischen Allylacetaten zeigt, daß sich die erhaltenen polymergebundenen Produkte auch in einer zweistufigen Synthesesequenz aufbauen lassen. Hierbei können die komplexen Allylacetate **297**, die zunächst aus geeigneten Vorläufern synthetisiert werden müssen, zerlegt werden in Allylacetat **199** und Arylhalogenide, welche kommerziell in großem Umfang verfügbar sind. Nach der Generierung der Bisallyl-1,3-dicarbonylverbindung **298** an der festen Phase durch allylischen Alkylierung wird mittels einer *Heck*-Reaktion die gewünschte Verbindung **296** erhalten. Durch diese zweistufige Reaktionsführung kann die Flexibilität der Reaktion und die Diversität der Zielprodukte deutlich gesteigert werden.



7.1. Verwendung von Iodaromaten

Die Reaktionsbedingungen der durchgeführten Synthesen sind an Standardbedingungen für *Heck*-Reaktionen in Lösung angelehnt. So wurde polymergebundenes, dialkyliertes Acetoacetat **200** und Methylmalonat **201** mit Iodbenzol **299** bzw. 3-Iodanisol **300** unter Palladium-

acetat-Katalyse zu den entsprechenden *Heck*-Produkten **233**, **238** und **301** umgesetzt, die nach reduktiver Abspaltung von der festen Phase die 1,3-Diole **239**, **243** und **302** in guten Gesamtausbeuten von 43 - 64% lieferten (Tabelle 8). Dabei wurde in dieser Zwei-Stufen-Strategie das Anisol-Derivat **243** in einer Ausbeute von 53% über vier Stufen erhalten, während die Ein-Stufen-Strategie unter Verwendung des aromatischen Allylacetats **180** (siehe Kapitel 6.3.) die Zielverbindung lediglich in 23%iger Gesamtausbeute über drei Stufen ergab.

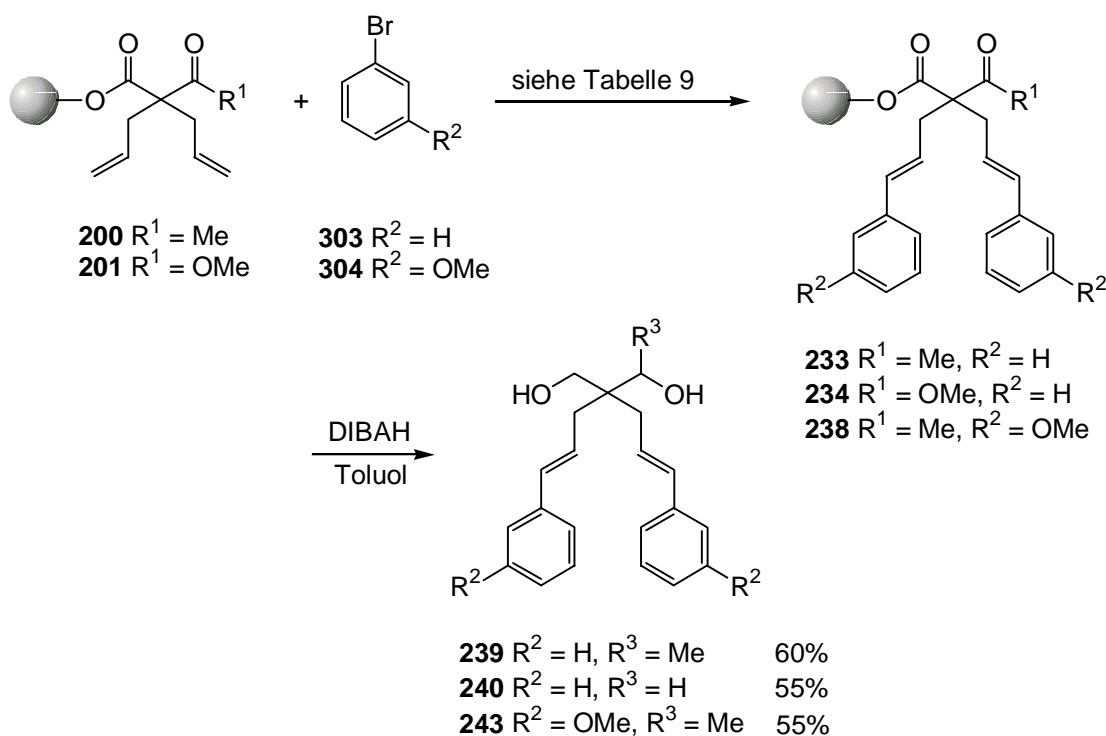


Edukt	Iodid	Katalysator	Zusätze	LM	Bedingungen	Produkt	Ausbeute (%)
200	299	20 mol% Pd(OAc) ₂	3 eq. NEt ₃	DMF	60 °C, 20 h	239	15
200	299	20 mol% Pd(OAc) ₂	3 eq. NEt ₃	MeCN	80 °C, 7 h	239	64
200	300	20 mol% Pd(OAc) ₂	3 eq. KOAc, 1 eq. Bu ₄ NCl	DMF	100 °C, 21 h	243	39
200	300	20 mol% Pd(OAc) ₂	3 eq. NEt ₃	THF	65 °C, 5 h	243	53
201	300	20 mol% Pd(OAc) ₂	3 eq. NEt ₃	MeCN	80 °C, 7 h	302	43

Tabelle 8: *Heck*-Reaktionen mit Aryliodiden.

7.2. Verwendung von Bromaromaten

Neben den oben beschriebenen Iodaromaten konnten auch die weniger reaktiven, aber im größeren Umfang kommerziell erhältlichen Bromaromaten in *Heck*-Reaktionen an der festen Phase eingesetzt werden. Ausgehend von dem dialkylierten Acetoacetat **200** und Methylmalonat **201** wurden mit Brombenzol **303** und 3-Bromanisol **304** nach Abspaltung vom polymeren Träger die 1,3-Diole **239**, **240** und **243** in guten Gesamtausbeuten von 55 - 60% erhalten (Tabelle 9). Im Vergleich zu den Umsetzungen mit den Iodaromaten mußten höhere Temperaturen und längere Reaktionszeiten verwendet werden, um analoge Ausbeuten zu erreichen. Die besten Ergebnisse wurden mit Palladiumacetat als Katalysator, Triphenylphosphan als Ligand und Kaliumacetat als Base unter Phasentransfer-Bedingungen in DMF erzielt. Auch mit Tributylamin als Base wurden gute Resultate erreicht, die Verwendung des Hermann-Beller-Katalysators **89** jedoch ergab keinen positiven Effekt auf die Ausbeute.

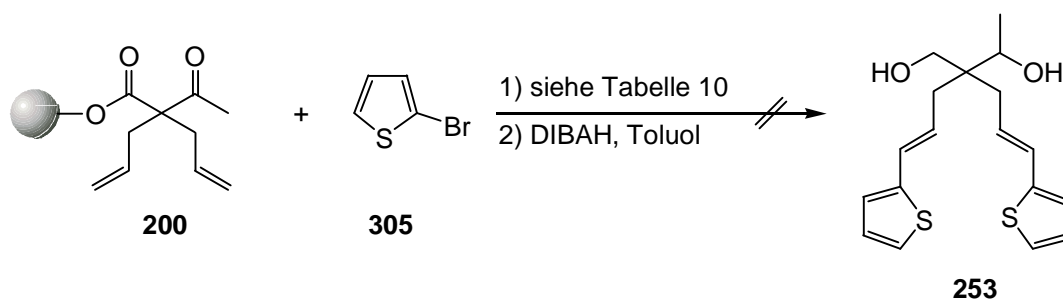


Auch mit den in *Heck*-Reaktionen weniger reaktiven Bromaromaten zeigt sich, daß trotz der Erhöhung der Anzahl der Synthesestufen die erhaltenen Gesamtausbeuten der Zielverbindungen vergleichbar oder sogar höher sind als bei den in Kapitel 6.3. beschriebenen allylischen Alkylierungen mit substituierten, aromatischen Allylacetaten.

Edukt	Bromid	Katalysator	Zusätze	LM	Bedingungen	Produkt	Ausbeute (%)
200	303	20 mol% Pd(OAc) ₂	40 mol% PPh ₃ , 3 eq. NEt ₃	MeCN	80 °C, 5 h	239	23
200	303	10 mol% 89	3 eq. NEt ₃ ,	DMF	110 °C, 12 h	239	Spuren
200	303	10 mol% 89	3 eq. KOAc, 1 eq. Bu ₄ NCl	DMF	120 °C, 12 h	239	20
200	303	20 mol% Pd(OAc) ₂	40 mol% PPh ₃ , 3 eq. KOAc, 1 eq. Bu ₄ NCl	DMF	100 °C, 22 h	239	60
201	303	20 mol% Pd(OAc) ₂	40 mol% PPh ₃ , 3 eq. KOAc, 1 eq. Bu ₄ NCl	DMF	100 °C, 22 h	240	55
200	304	20 mol% Pd(OAc) ₂	40 mol% PPh ₃ , 3 eq. NBu ₃	DMF	100 °C, 24 h	243	55

Tabelle 9: Heck-Reaktionen mit Arylbromiden.

Die Übertragung der Ergebnisse auf heteroaromatische Halogenide gelang nicht. Bei der Umsetzung von 2-Bromthiophen **305** mit dem polymergebundenen Diallylsystem **200** unter Palladiumacetat-Katalyse oder mit dem Palladacyclus **89** konnten nach der reduktiven Abspaltung von der festen Phase neben dem diallylierten 1,3-Diol **202** nur Spuren der Zielverbindung NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Ähnliche Resultate wurden bei der Verwendung der entsprechenden Iodverbindung erhalten.



Edukt	Bromid	Katalysator	Zusätze	LM	Bedingungen	Ausbeute (%)
200	305	20 mol% Pd(OAc) ₂	40 Mol% PPh ₃ , 3 eq. NBu ₃	DMF	100 °C, 22 h	Spuren
200	305	20 mol% Pd(OAc) ₂	40 Mol% PPh ₃ , 3 eq. KOAc, 1 eq. Bu ₄ NCl	DMF	100 °C, 72 h	Spuren
200	305	10 mol% 89 (Beller-Kat.)	3 eq. NBu ₃	DMF	120 °C, 48 h	Spuren

Tabelle 10: Versuchte *Heck*-Reaktionen mit heteroaromatischen Arylhalogeniden.

7.3. Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten

Im ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **243** erkennt man bei $\delta = 1.31$ das Dublett-Signal der 4-H₃-Gruppe mit $J = 6.2$ Hz. Die Resonanzen der diastereotopen 1'-H₂-Protonen beobachtet man bei $\delta = 2.09$ und $\delta = 2.38$ jeweils als Duplett vom Duplett mit einer geminalen Kopplungskonstanten von $J = 13.7$ Hz und einer Kopplung zu 2'-H mit $J = 7.6$ Hz, während die 1''-H₂-Protonen als Dublett mit $J = 7.6$ Hz bei $\delta = 2.46$ resonieren. Das Signal der 1-OH-Gruppe bei $\delta = 2.68$ erscheint als Duplett mit einer Kopplung von $J = 5.1$ Hz zu der 1-H₂-Gruppe, 3-OH hingegen resoniert als breites Singulett bei $\delta = 2.77$. Die 1-H₂-Protonen sind wiederum diastereotop und zeigen eine Resonanz bei $\delta = 3.65$ und $\delta = 3.83$ als Dublett vom Duplett mit $J = 11.3$ und 5.1 Hz. Ein zentriertes Multiplett bei $\delta = 3.97$ kann dem 3-H zugeordnet werden. Die 2'-H- und 2''-H-Protonen erzeugen ein Signal bei $\delta = 6.24$ und $\delta = 6.28$ in Form eines Dubletts vom Triplet mit $J = 15.5$ und 7.6 Hz, während die 3'-H- und 3''-H-Protonen bei $\delta = 6.44$ und $\delta = 6.45$ als Dubletts mit einer *trans*-Kopplung zu 2'/2''-H mit $J = 15.5$ Hz resonieren. Die aromatischen 7'-H und 7''-H erkennt man als Dublett mit $J = 8.2$ Hz bei $\delta = 6.77$, die 5'-H und 5''-H bei $\delta = 6.88$ als Singulett. Die zur Methoxy-Gruppe *para*-ständigen Protonen resonieren bei $\delta = 6.95$ als Dublett mit $J = 8.2$ Hz sowie bei $\delta = 7.22$ die *meta*-ständigen Protonen als Triplet mit $J = 8.2$ Hz.

Das ¹³C-NMR-Spektrum zeigt im Hochfeld bei $\delta = 18.01$ das Signal von C-4 und bei $\delta = 34.51$ und 36.15 die Resonanzen von C-1' und C-1''. Die Signale von C-2, C-1 und C-3 beobachtet man bei $\delta = 44.88$, 55.16 und 73.57 . Die aromatischen C-5' und C-5'' resonieren bei $\delta = 111.5$, C-7' und C-7'' bei $\delta = 112.6$, während die Signale von C-9' und C-9'' bei $\delta = 118.7$ zu sehen sind. Die olefinischen Kohlenstoffatome zeigen eine Resonanz bei $\delta = 126.3$ für C-3' und C-3'' sowie bei $\delta = 129.5$ für C-2' und C-2''. Die quartären C-4'/C-4'' bzw. C-6'/C-6'' geben ein Signal bei $\delta = 138.8$ bzw. 159.7 .

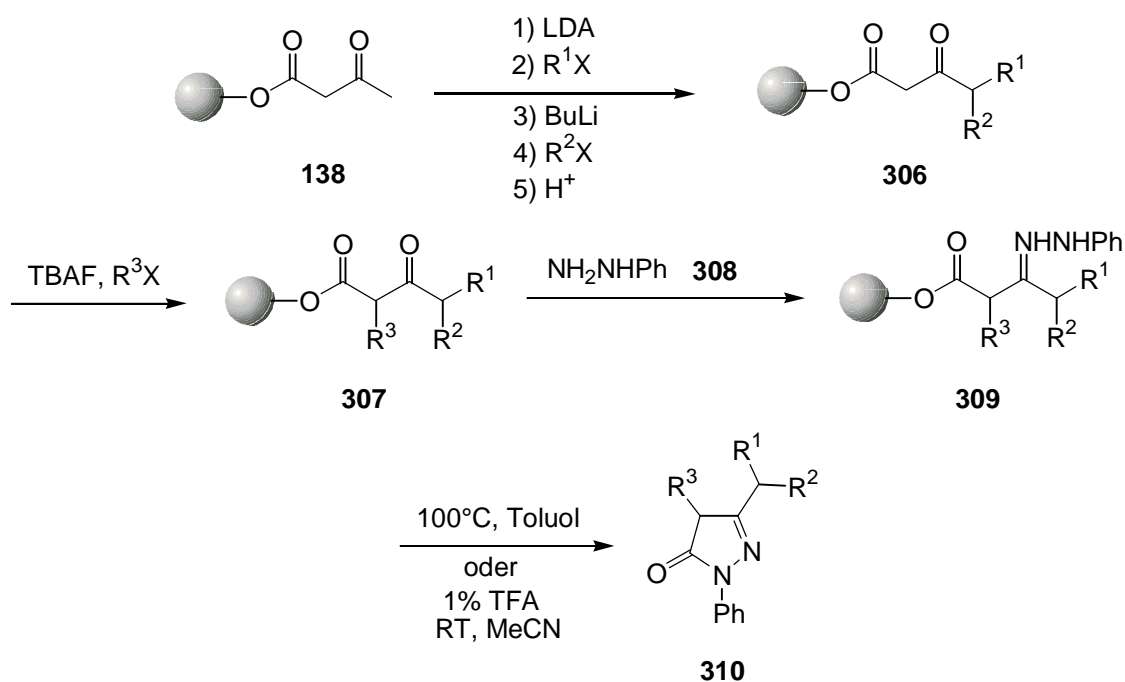
Das IR-Spektrum zeigt bei 3356 cm^{-1} die Bande der OH-Gruppen und bei 3026 und 2937 cm^{-1} die C-H-Streckschwingungen. Bei 1599 und 1579 cm^{-1} erkennt man die Banden der olefinischen Bindungen und bei 1454 und 1377 cm^{-1} die der CH_3 -Deformationsschwingung.

Das DCI-Massenspektrum zeigt die Massenpeaks $M+18$ und $2 M+18$ bei $m/z = 400$ und 782 .

8. Festphasensynthese von Pyrazolonen

Pyrazolone und ihre Derivate stellen eine wichtige Substanzklasse von Heterocyclen dar, die dank ihrer vielfältigen biologischen Aktivität reges Interesse der synthetischen Chemiker^[65] hervorgerufen und Verwendung in einer ganzen Reihe von Medikamenten gefunden haben, z. B. als Analgetika, Antiphlogistika, Antirheumatika und Antipyretika.^[31]

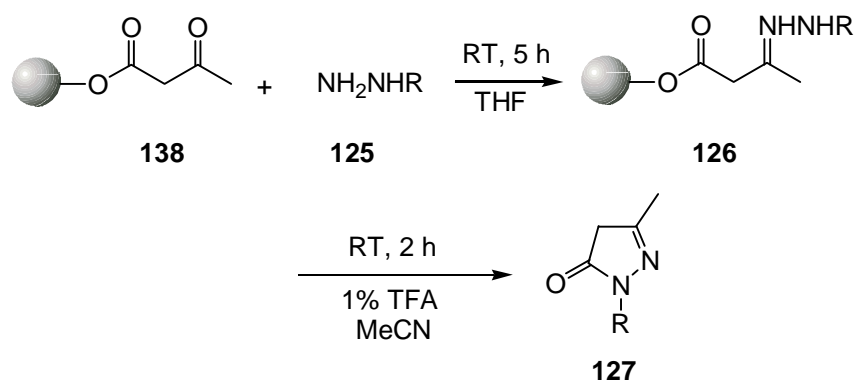
L. F. Tietze und *A. Steinmetz*^[35] erarbeiteten eine flexible Synthese von Pyrazolonen an der festen Phase ausgehend von polymergebundenem Acetoacetat **138**. Nach selektiven Alkylierungen in α - und β -Position wurden mit Phenylhydrazin **308** die entsprechenden Hydrazone **309** aufgebaut, die durch cyclisierende Abspaltung die gewünschten Pyrazolone **310** in Ausbeuten von 40 - 95% lieferten. Die hohe Reinheit der Produkte von > 90% erklärt sich aus der Tatsache, daß nur für die Cyclisierung geeignete Strukturen vom polymeren Träger abgespalten werden können, Verunreinigungen jedoch verbleiben an der festen Phase.



Bei den durchgeführten Synthesen wurde stets Phenylhydrazin **308** eingesetzt. Nach der Modifikation der übrigen Positionen des Pyrazolon-Ringes soll nun die Hydrazin-Komponente variiert werden, um eine maximale Diversität der synthetisierten Heterocyclen zu gewährleisten.

Hierzu wurden eine Reihe unterschiedlich substituierter Phenylhydrazine, heteroaromatische sowie aliphatische Hydrazine eingesetzt.^[66] Die Hydrazone-Bildung erfolgte ausgehend von polymergebundenem Acetoacetat **138** durch Umsetzung mit 10 Äquivalenten des entsprechen-

den Hydrazins in Tetrahydrofuran für 5 Stunden bei Raumtemperatur. Die cyclisierende Abspaltung gelang in einer 1%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Acetonitril innerhalb von zwei Stunden bei Raumtemperatur.



Wie aus Tabelle 11 ersichtlich wurden die Pyrazolone **316-320** in guten bis sehr guten Gesamtausbeuten von 49 - 96% über drei Stufen erhalten. Neben den *para*-substituierten Phenylhydrazinen **311-313** reagierten auch das heteroaromatische Hydrazin **314** sowie das Trifluorethylhydrazin **315** glatt zu den gewünschten Produkten, die Reinheiten von > 90% aufwiesen.

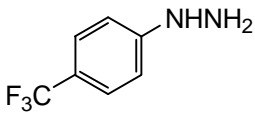
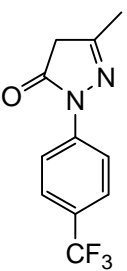
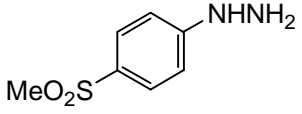
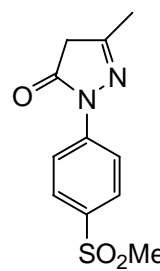
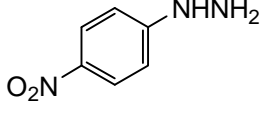
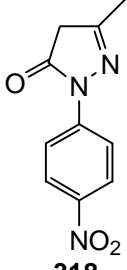
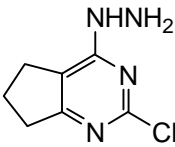
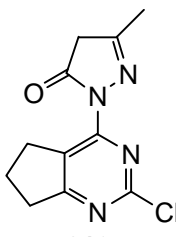
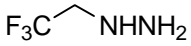
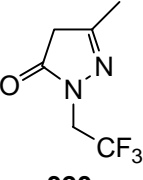
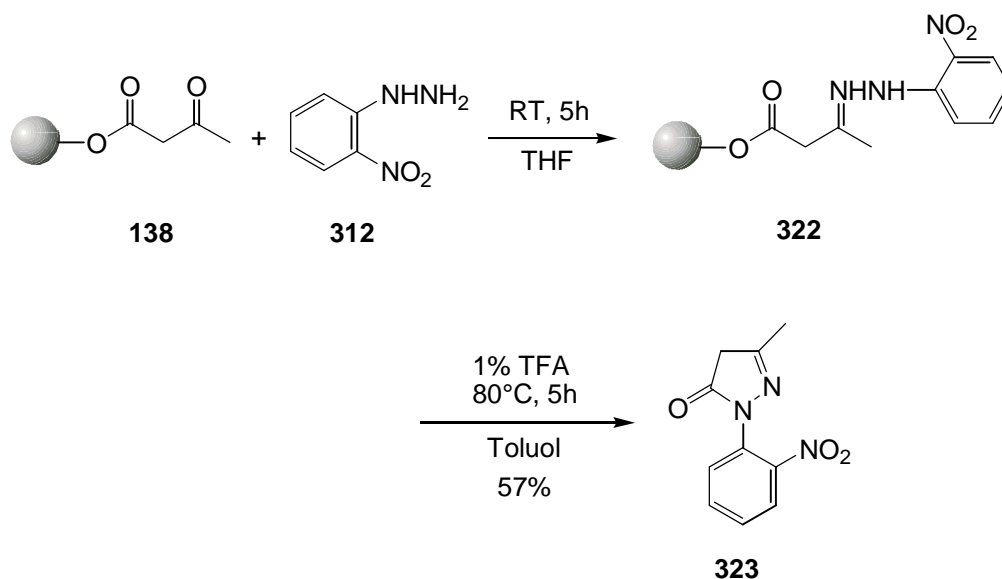
Hydrazin	Pyrazolon	Ausbeute (%)
 311	 316	94
 312	 317	96
 313	 318	55
 314	 319	54
 315	 320	49

Tabelle 11: Synthetisierte Pyrazolone **316-320**.

Das *ortho*-nitrophenyl-substituierte Hydrazon **322** konnte weder Trifluoressigsäure-katalysiert bei Raumtemperatur noch thermisch bei 100 °C cyclisiert werden. Dies gelang jedoch durch Erwärmen von **322** in einer 1%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Toluol auf 80 °C für 5 Stunden und man erhielt **323** in 57%iger Ausbeute. Trotz der verschärften Reaktionsbedingungen lieferte die Abspaltung von der festen Phase das Produkt in der erwarteten Reinheit.



Neben den Hydrazinen **311-315**, **321** wurden auch die Hydrazin-Hydrochloride **324-326** für die Heterocyclen-Synthese am polymeren Träger eingesetzt. Es zeigte sich, daß die Hydrazine vor der Reaktion mit dem polymergebundenen Acetoacetat **138** aus den entsprechenden Salzen freigesetzt werden müssen. Dies geschah durch Waschen der Hydrochloride mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließender Extraktion mit Essigester. Die organische Phase wurde getrocknet und nach dem Einengen im Vakuum setzte man die Hydrazine direkt mit polymergebundenem Acetoacetat **138** um. Nach Abspaltung von der festen Phase erhielt man die Pyrazolone **327-329** in Gesamtausbeuten von 45 - 63% (Tabelle 12). In diesen Fällen bereitete eine *ortho*-Substitution des Phenylringes oder eine sekundäres Zentrum in 1'-Position keine Probleme bei der Cyclisierung zum Pyrazolon.

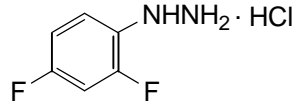
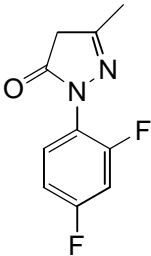
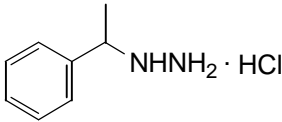
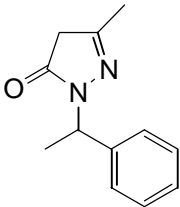
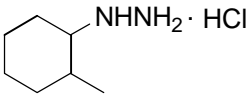
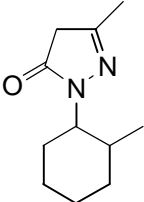
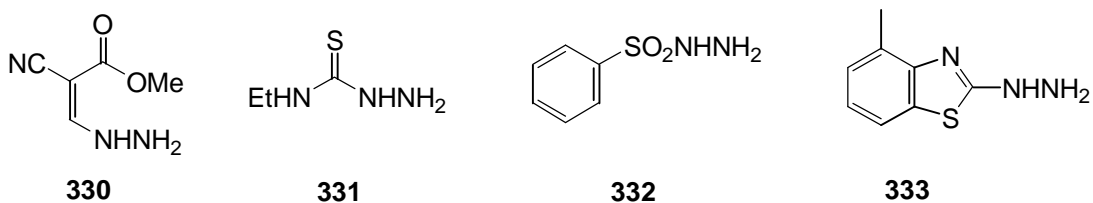
Hydrazin	Pyrazolon	Ausbeute (%)
 <p>324</p>	 <p>327</p>	50
 <p>325</p>	 <p>328</p>	63
 <p>326</p>	 <p>329</p>	45

Tabelle 12: Synthetisierte Pyrazolone **327-329**.

Die Pyrazolone **328** und **329** wurden als Gemische aus OH- und Keto-Form^[67] erhalten. Nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung liegt das Verhältnis im Falle von **328** bei 2.5 : 1, im Falle von **329** bei 2 : 1.

Einige der verwendeten Hydrazine ließen sich nicht für die Festphasensynthese von Pyrazolonen einsetzen. Während das Benzothiazol **333** kein polymergebundenes Hydrazone bildete, gelang die Cyclisierung der aus den stark elektronenarmen Acrylsäureester- und Thiosemicarbazid-Derivate **330** bzw. **331** sowie dem Benzolsulfonsäurehydrazid **332** gebildeten Hydrazone nicht, weder bei Raumtemperatur noch bei 80 °C. Vermutlich ist die Nucleophilie des Stickstoffs durch die elektronenziehenden Substituenten zu stark abgesenkt.



8.1. Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten

Im ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **317** erkennt man bei $\delta = 2.23$ das Signal der Methyl-Gruppe an C-3 als Singulett, während die Schwefel-gebundene Methyl-Gruppe bei $\delta = 3.06$ ebenfalls als Singulett resoniert. Die Resonanz der Methylen-Gruppe des Heterocyclus erscheint bei $\delta = 3.50$ als Singulett. Im Tieffeld beobachtet man zwei Dublett-Signale mit jeweils $J = 9.4$ Hz der aromatischen 3'-H und 5'-H bei $\delta = 7.93$ bzw. von 2'-H und 6'-H bei $\delta = 8.15$. Das ¹³C-NMR-Spektrum zeigt bei $\delta = 17.02$ das Signal der Methyl-Gruppe an C-3 und bei $\delta = 43.08$ das Signal von C-4. Die Sulfonylmethyl-Gruppe resoniert bei $\delta = 44.59$. Die Resonanzen der aromatischen C-2' und C-6' bzw. C-3' und C-5' beobachtet man bei $\delta = 118.1$ bzw. $\delta = 128.3$, während die quartären Kohlenstoffatome C-4' und C-1' bei $\delta = 135.4$ und $\delta = 142.2$ resonieren. Die Signale von C-3 und C-5 erscheinen bei $\delta = 157.5$ und $\delta = 170.9$.

Im IR-Spektrum zeigen sich CH-Streckschwingungen bei 2920 cm^{-1} , CH₃-Deformationsschwingungen werden bei 1451 und 1360 cm^{-1} beobachtet. Besonders charakteristisch sind die Banden bei 1716 und 1598 cm^{-1} , die der Carbonyl-Gruppe bzw. der olefinischen Bindungen zugeordnet werden können. Des weiteren kann das Signal bei 820 cm^{-1} als CH-Deformationsschwingung eines 1,4-disubstituierten Benzolringes interpretiert werden.

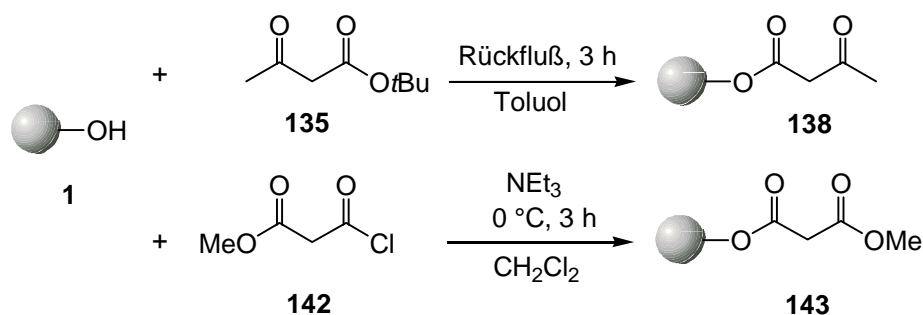
Im EI-Massenspektrum erkennt man neben dem Molpeak bei $m/z = 252$, der gleichzeitig den Basispeak darstellt. Molekülfragmente bei $m/z = 237$ und $m/z = 173$ entsprechend der Abspaltung einer Methyl-Gruppe bzw. der Sulfonyl-Gruppe. Schließlich kann das Fragment bei $m/z = 155$ durch den Verlust der Methylsulfonylphenyl-Einheit erklärt werden.

9. Zusammenfassung

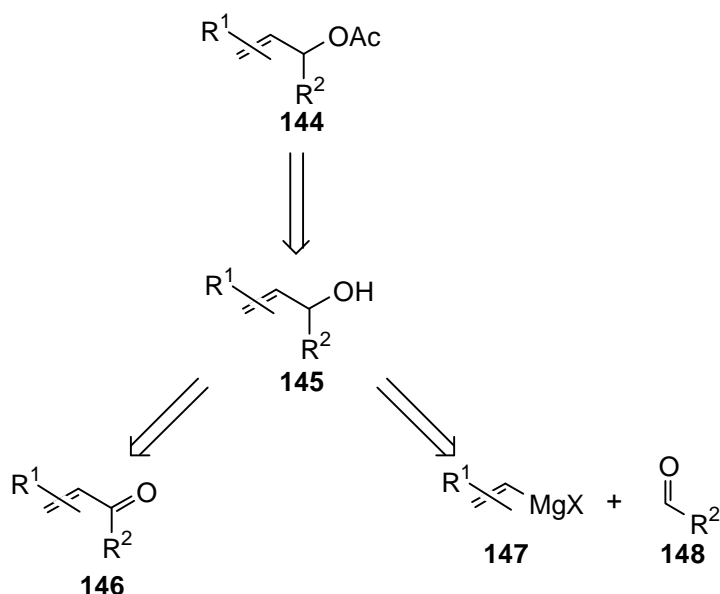
Die Festphasensynthese verknüpft mit kombinatorischen Ansätzen ist ein wichtiges Instrument zur Entwicklung neuer pharmakologischer Wirkstoffe. Durch die Verwendung polymergebundener Verbindungen gelang die Automatisierung vieler Reaktionschritte, wodurch sich die Anzahl der Syntheseprodukte pro Zeiteinheit stark steigern ließ. Die erhaltenen Substanzbibliotheken lassen sich mit Hilfe moderner Screening-Verfahren sehr effizient und mit hohem Durchsatz auf ihre biologische Aktivität hin untersuchen. Die direkte Übertragung von Synthesemethoden, die in Lösung entwickelt wurden, an die feste Phase ist nur in Ausnahmefällen möglich. Es besteht daher ein großer Bedarf an der Entwicklung neuer Transformationen am polymeren Träger.

In der vorliegenden Arbeit konnte die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung an der festen Phase etabliert werden. Durch den einfachen Zugang zu einer Fülle von Allyl-Komponenten und der hohen Toleranz gegenüber einer Vielzahl funktioneller Gruppen ist diese Reaktion von großem Interesse für die Kombinatorische Chemie.

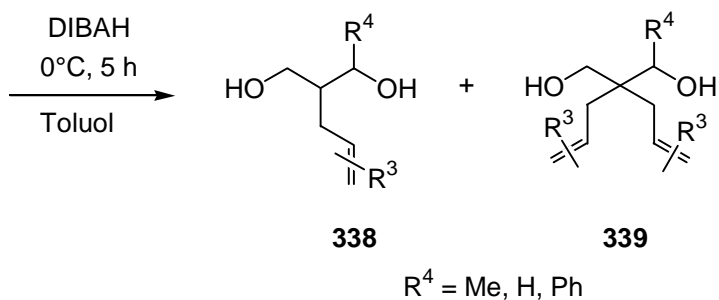
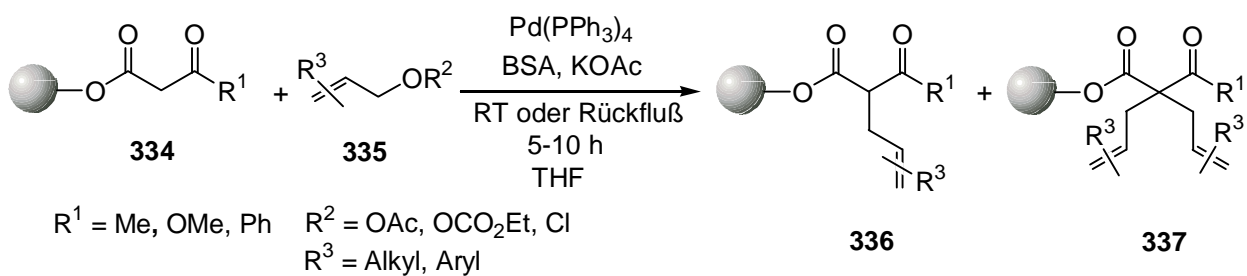
Die Synthese der polymergebundenen 1,3-Dicarbonylverbindungen **138** und **143** gelang durch Umsetzung des spacer-modifizierten Merrifield-Harzes **6** mit Acetessigsäure-*t*-butylester **135** bzw. Malonsäuremonomethylesterchlorid **142**.



Die verwendeten Allylacetate konnten durch Acetylierung von Allylalkoholen synthetisiert werden, welche durch Reduktion von *a,b*-ungesättigten Carbonylverbindungen sowie durch Grignard-Reaktion von Allylmagnesiumbromid mit Aldehyden erhalten wurden. Es ließen sich auf diese Weise unterschiedlich substituierte aliphatische, cyclische sowie aromatisch- und heteroaromatisch-substituierte Allylacetate in Ausbeuten von 21 - 99% herstellen.



Die aliphatischen Allylacetate **156-158,199** wurden mit polymergebundenem Acetoacetat **138** und Methylmalonat **143** unter Zusatz von 20 mol% Tetrakis(triphenylphosphan)palladium und dem Basensystem N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA)/Kaliumacetat unter Rückflußbedingungen oder bei Raumtemperatur in THF umgesetzt. Nach reduktiver Abspaltung von der festen Phase mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) erhielt man die dialkylierten 1,3-Diole **202,203,210-212** in guten bis sehr guten Gesamtausbeuten von 45 - 88% über drei Stufen ausgehend von der Konzentration freier Hydroxy-Gruppen in spacermodifizierten Merrifield-Harz **6**. Im Falle des hochsubstituierten Allylacetats **159** ließ sich lediglich das monoalkylierte Produkt **213** in 8%iger Ausbeute isolieren.



Allylacetat	R ³	Produkt	R ⁴	Ausbeute (%)
199	H	202	Me	88 ^a
199	H	203	H	68 ^a
156	3-Me	210	Me	39 ^a
157	1-Me	210	Me	39 ^a
158	2-Me	211	Me	60 ^a
158	2-Me	212	H	45 ^a
159	3-Me, 3-R	213	Me	8 ^b
199	H	219	Ph	73 ^a
175	<i>cycl</i> -Hexenyl	227	Me	59 ^b
175	<i>cycl</i> -Hexenyl	228	H	40 ^b
176	<i>cycl</i> -Pentenyl	229	Me	49 ^b
176	<i>cycl</i> -Pentenyl	230	H	53 ^b
177	2-Me- <i>cycl</i> -Pentenyl	231	Me	19 ^b
178	3-Me- <i>cycl</i> -Pentenyl	232	Me	28 ^b
178	3-Me- <i>cycl</i> -Pentenyl	233	H	14 ^b

^a Dialkyliert.

^b Monoalkyliert.

Tabelle 13: Synthetisierte Diole ausgehend von aliphatischen und cyclischen Allylacetaten.

Die Umsetzungen mit den cyclische Allylacetaten **175-178** lieferten auch bei Verwendung hoher Überschüsse und längerer Reaktionszeiten ausschließlich die monoalkylierten 1,3-Diole **227-233** in Ausbeuten von 14 - 59%.

Die aromatisch- bzw heteroaromatisch-substituierten Allylacetate **130, 179, 180, 190, 191** lieferten die dialkylierten 1,3-Diole **239-243, 251-254** in Gesamtausbeuten von 14 - 57%, bei Verwendung des 1,3-disubstituierten Acetats **161** wurde nur das monoalkylierte Diol **246** erhalten.

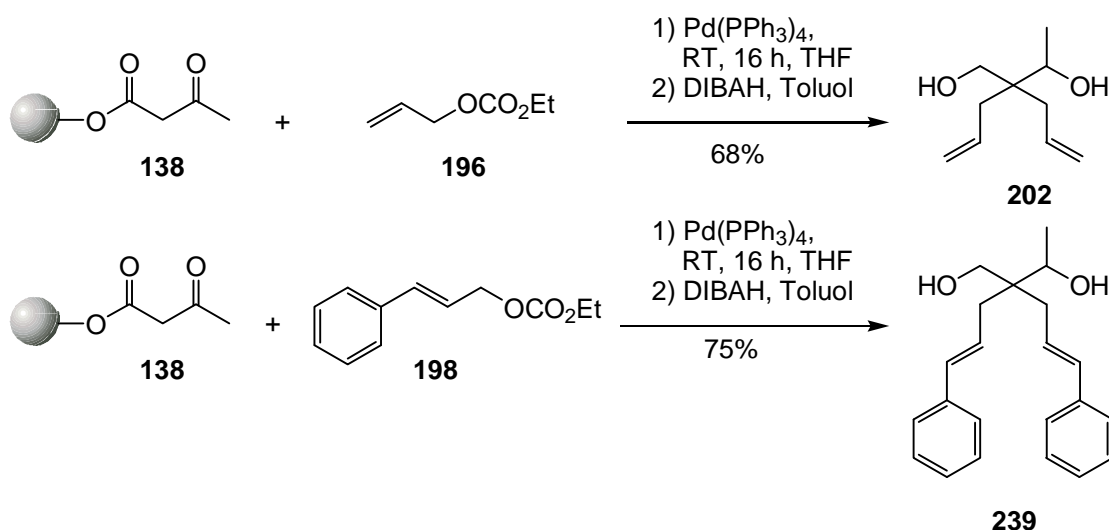
Allylacetat	R ³	Produkt	R ⁴	Ausbeute (%)
160	3-Ph	239	Me	52 ^a
160	3-Ph	240	H	57 ^a
161	1-Et-3-Ph	246	Me	27 ^b
179	3-(4-NMe ₂)-Ph	241	Me	34 ^a
179	3-(4-NMe ₂)-Ph	242	H	18 ^a
180	3-(3-OMe)-Ph	243	Me	23 ^a
180	3-(3-OMe)-Ph	244	H	24 ^b
190	1-(3-Furyl)	251	Me	23 ^a
190	1-(3-Furyl)	252	H	20 ^a
191	1-(2-Thiophenyl)	253	Me	20 ^a
191	1-(2-Thiophenyl)	254	H	14 ^a

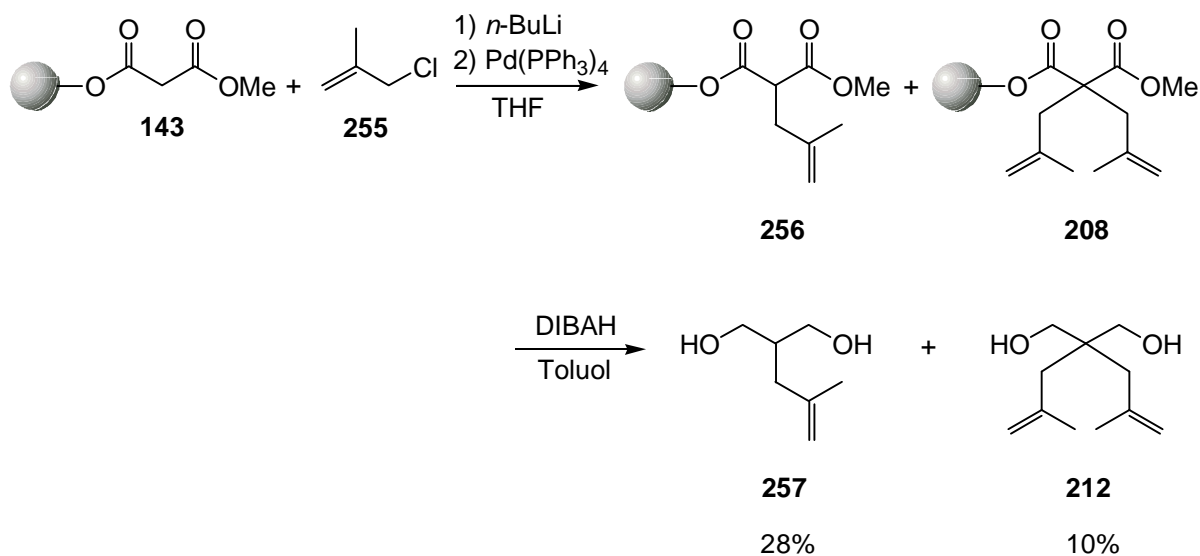
^a Dialkyliert.

^b Monoalkyliert.

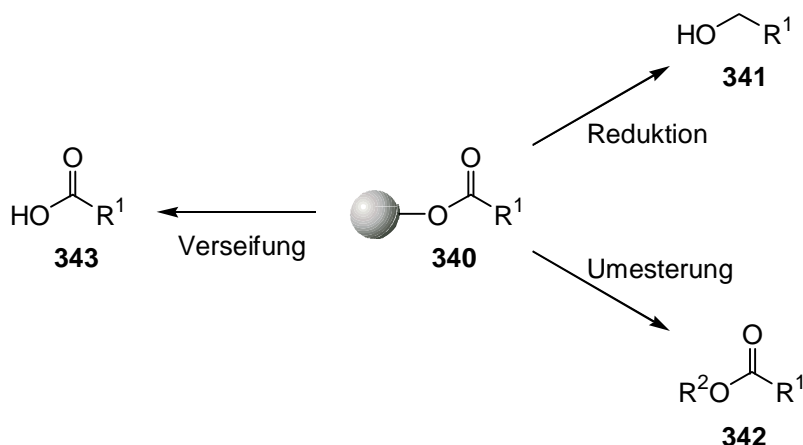
Tabelle 14: Synthetisierte 1,3-Diole ausgehend von aromatischen Allylacetaten.

Neben Allylacetaten konnten auch Allylcarbonate und -chloride für allylische Alkylierungen an der festen Phase eingesetzt werden. Die Carbonate **196** und **198** wurden ohne den Zusatz einer Base mit polymergebundenem Acetoacetat **138** bei Raumtemperatur umgesetzt, und man erhielt die dialkylierten Produkte in guten Ausbeuten von 68 bzw. 75%. Die Verwendung von *n*-Buthyllithium zur Deprotonierung des festphasengebundenen Nucleophils und anschließende Alkylierung mit dem Allylchlorid **255** ergab ein Gemisch aus mono- und dialkyliertem 1,3-Diol.

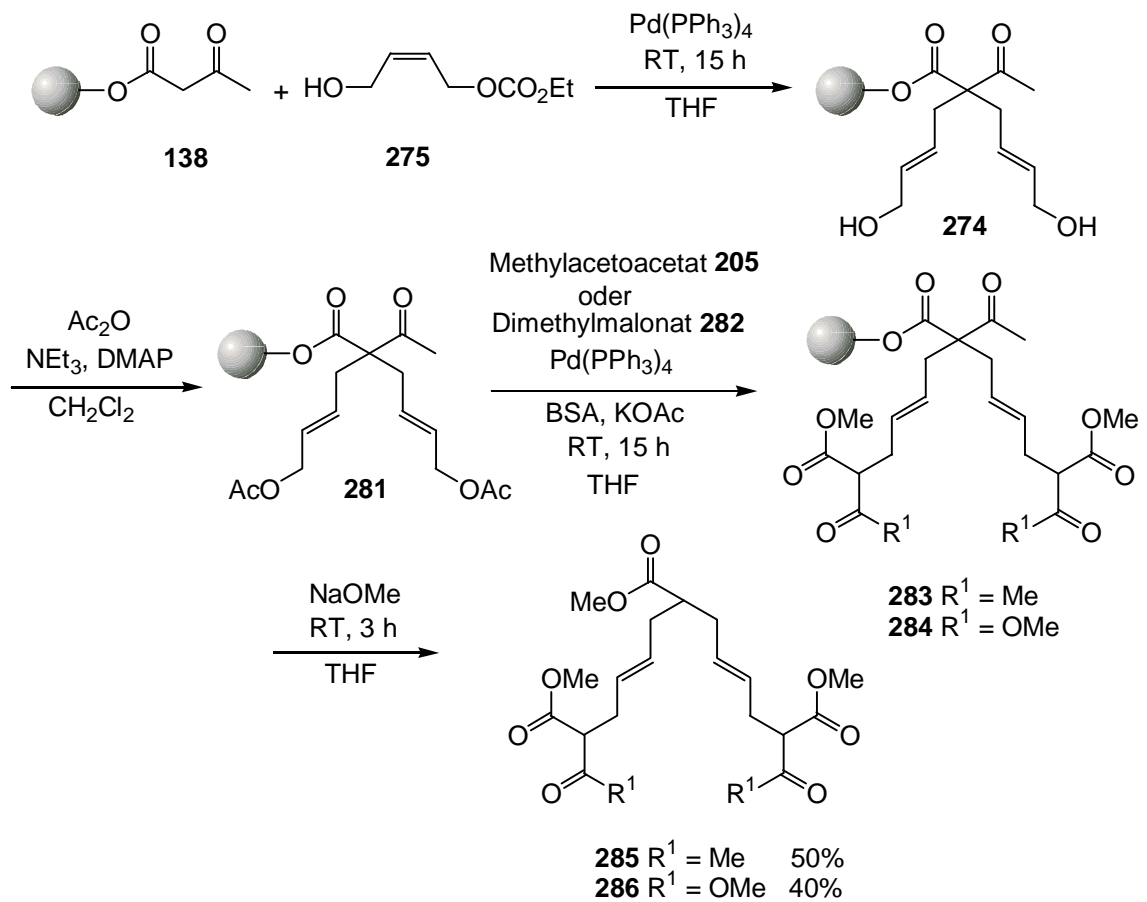




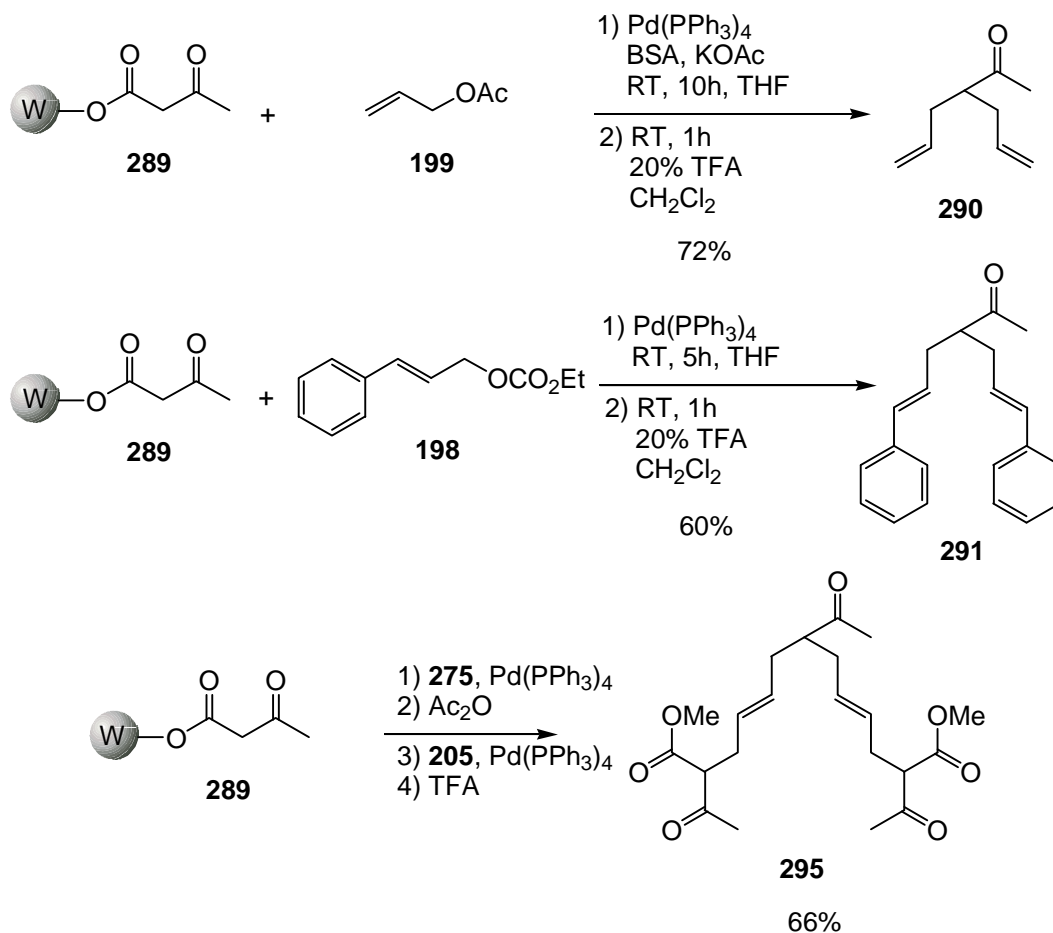
Die Abspaltung der polymergebundenen Reaktionsprodukte von der festen Phase erfolgte meist durch Reduktion des Esterfunktionalität zum Alkohol. Als weitere Abspaltungsmethoden konnten auch die basische Umesterung und die Verseifung des festphasengebundenen Esters etabliert werden, so daß ebenfalls Ester und Carbonsäuren als Endprodukte zugänglich sind. Damit läßt sich die Diversität der Produkte im Abspaltungsschritt, der oft durch den verwendeten Linker vorgegeben ist, stark erhöhen.



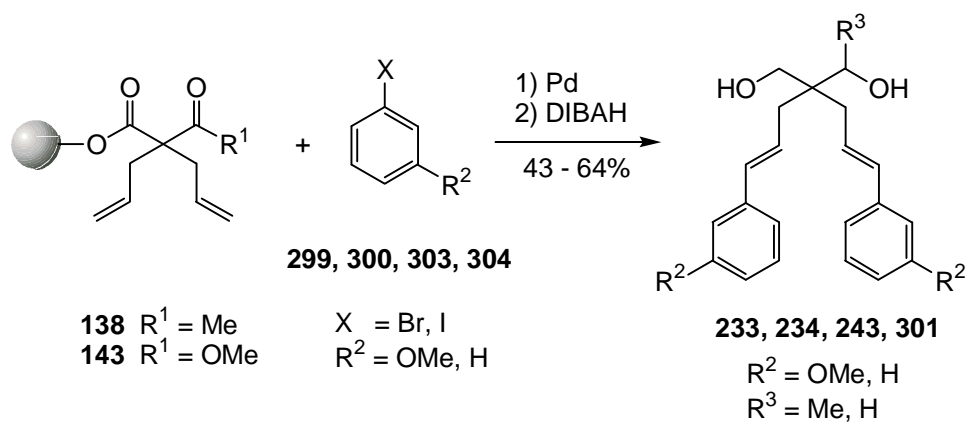
Neben den einfachen Allylcarbonaten ließen sich auch funktionalisierte Allylcarbonate vom Typ **275** einsetzen, die die Bildung von *p*-Allyl-Palladium-Komplexen an der festen Phase erlauben. Nachfolgende Umsetzung mit Nucleophilen ergab nach basischer Abspaltung vom polymeren Träger die gewünschten Verbindungen in Ausbeuten von 40 - 50%. Die Synthese gelang sowohl im Zuge eines Zwei-Stufen-Prozesses unter Verwendung des Monocarbonats **275** mit anschließender Acetylierung des polymergebundenen Allylalkohols **273** als auch in einer einstufigen Reaktionsführung mit dem Dicarbonat **276**. Besonders letztere Methode eignet sich zur schnellen und effizienten C-C-Verknüpfung an der festen Phase.



Neben dem spacermodifizierten Merrifield-Harz **6** wurde auch das Wang-Harz **3** in den entwickelten Synthese-Sequenzen eingesetzt. Hierbei erfolgte die Abspaltung mit Trifluoressigsäure, die bei den verwendeten Acetoacetaten *b*-Ketosäuren lieferte, welche zu den entsprechenden Ketonen decarboxylierten. Es handelt sich hierbei um ein einfaches Beispiel eines „traceless“ Linkers. Durch Allylierung und nachfolgende Abspaltung vom polymeren Träger konnten die Ketone **290**, **291** und **295** in Ausbeuten von 60 - 72% erhalten werden.



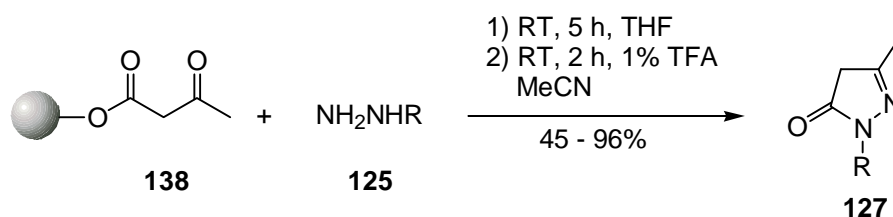
Die durch allylische Alkylierung erhaltenen, polymergebundenen Olefine konnten in einer *Heck*-Reaktion weiter umgesetzt werden. Sowohl Aryl-Iodide als auch Aryl-Bromide konnten eingesetzt werden, und man erhielt die entsprechenden 1,3-Diole in guten bis sehr guten Gesamtausbeute von 43 - 64%. Die Ausbeuten dieser vierstufigen Sequenz lagen höher als bei der Umsetzung mit aromatisch-substituierten Allylacetaten in einer Drei-Stufen-Synthese.



Arylhalogenid	X	R ²	Produkt	R ³	Ausbeute (%)
299	I	H	239	Me	64
300	I	OMe	243	Me	53
300	I	OMe	302	H	43
303	Br	H	239	Me	60
303	Br	H	240	H	55
304	Br	OMe	243	Me	55

Tabelle 15: Synthetisierte Dirole

In einem weiteren Teil der vorliegenden Arbeit wurde die Festphasensynthese von Pyrazolonen unter Verwendung aliphatischer und aromatischer Hydrazine sowie Hydrazin-Hydrochloride untersucht. Es wurden 9 verschiedene Pyrazolone in Gesamtausbeuten von 45 - 96% erhalten. Damit konnte gezeigt werden, daß bei der von *L. F. Tietze* und *A. Steinmetz* entwickelten Festphasen-Pyrazolonsynthesen unter Verwendung von Hydrazin eine wesentliche Steigerung der Diversität durch Einsatz von substituierten Hydrazinen möglich ist.



Hydrazin	R	Pyrazolon	Ausbeute (%)
311	4-CF ₃ -Ph	316	94
312	4-SO ₂ Me-Ph	317	96
313	4-NO ₂ -Ph	318	55
314	C ₇ H ₆ ClN ₂	319	54
315	CH ₂ CF ₃	320	49
321	2-NO ₂ -Ph	323	57 ^a
324^b	2,4-F ₂ -Ph	327	50
325^b	(1-Ph)-Et	328	63
326^b	(1-Me)-cycl-Hex	329	45

^a Die cyclisierende Abspaltung erfolgte bei 80°C in Toluol.

^b Hydrochlorid.

Tabelle 16: Synthetisierte Pyrazolone.

In der vorliegenden Arbeit gelang es, die allylische Alkylierung an der festen Phase zu etablieren und damit das Methodenrepertoire für Synthesen am polymeren Träger zu erweitern. Ferner wurde die Synthesesequenz von Pyrazolonen an der festen Phase durch die Variation verschiedener Hydrazine komplettiert. Beide Transformationen stehen nun zur Durchführung von kombinatorischen Synthesen zum Aufbau von Substanzbibliotheken zur Verfügung.

B. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Methoden

Alle Umsetzungen wurden, soweit nötig, in ausgeheizten Glasapparaturen unter einem leichten Argon-Überdruck durchgeführt. Palladium-katalysierte Reaktionen wurden in entgasten Solventien durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden entsprechend den üblichen Labormethoden getrocknet und destilliert. Käufliche Edukte wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt, sofern nicht anders angegeben.

1.1. Verwendete Geräte

Schmelzpunkte:

Schmelzpunktbestimmungsapparatur FP61 der Firma *Mettler*. Die Werte sind nicht korrigiert.

Infrarotspektren:

Modell IFS 25 und Vektor 22 der Firma *Bruker*. Kristalline Substanzen wurden als KBr-Preßlinge, nichtkristalline Verbindungen als Film zwischen KBr-Platten gemessen. Zur Kalibrierung diente eine Polystyrolbande bei 1601 cm^{-1} .

UV/VIS-Spektren:

Modelle Lambda 2 und Lambda 9 der Firma *Perkin-Elmer*.

$^1\text{H-NMR-Spektren}$:

Modelle XL-200 (200 MHz), VXR-200 (200 MHz) und VXR-500 (500 MHz) der Firma *Varian*, Modell AMX-300 (300 MHz) der Firma *Bruker*. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben, Tetramethylsilan ($\delta_{\text{TMS}} = 0.00\text{ ppm}$), Benzol ($\delta_{\text{TMS}} = 7.26\text{ ppm}$) und Chloroform ($\delta_{\text{TMS}} = 7.24\text{ ppm}$) dienten als interner Standard. Zur Kennzeichnung der Multiplizitäten der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), m (Multipllett), m_c (zentriertes Multipllett), br. (breit). Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben.

¹³C-NMR-Spektren:

Modell XL-200 (50.3 MHz), VXR-200 (50.3 MHz) und VXR-500 (125.7 MHz) der Firma *Varian*, Modell AMX-300 (75.5 MHz) der Firma *Bruker*. Die chemischen Verschiebungen (δ -Skala) sind den ¹H-breitbandenkoppelten Spektren entnommen, die Multiplizitäten der Signale wurden in multiple-selection-Experimenten (APT-Pulsfolge) bestimmt. Als interner Standard dienten die Signale von Tetramethylsilan ($d_{\text{TMS}} = 0.00$ ppm) und Benzol ($d_{\text{TMS}} = 128.50$ ppm).

Massenspektren:

Modelle MAT 95 der Firma *Finnigan*. In Klammern sind die relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak (I=100) angegeben.

Elementaranalysen:

Mikroanalytisches Labor des Institutes für Organische Chemie der Universität Göttingen.

1.2. Chromatographische Methoden**Dünnschichtchromatographie (DC):**

Es wurden DC-Fertigfolien SIL G/UV₂₅₄ der Firma *Macherey, Nagel & Co.*, (Schichtstärke 0.25 mm) verwendet. Angegeben sind R_F-Werte (Laufhöhe relativ zur Laufmittelfront). Neben der UV-Detektion dienten eine 1%ige Kaliumpermanganatlösung, eine Vanilin-Schwefelsäure-Lösung (425 ml Methanol, 50 ml Eisessig, 15 ml konz. Schwefelsäure, 2.5 g Vanillin) sowie eine Molybdätophosphorsäure-Lösung als Anfärbereagenzien.

Säulenfiltration (SF) und Säulenchromatographie (SC):

Für die Arbeiten unter normalem Druck wurde Kieselgel der Korngröße 0.063 - 0.200 mm der Firma *Macherey, Nagel & Co.* verwendet, für die Arbeiten unter erhöhtem Druck (Flash Chromatographie, FC) Kieselgel derselben Firma mit 0.032 - 0.063 mm Korngröße.

1.3. Allgemeine Bemerkungen zu Festphasenreaktionen

Die beschriebenen Reaktionen an fester Phase wurden in der geringstmöglichen Menge an Lösungsmittel durchgeführt. Es wurde jeweils nur soviel Solvens verwendet, daß das Harz vollständig gequollen und die Rührbarkeit der Suspension gewährleistet war. Es wurden Über-

schüsse an Reagenzien und im Vergleich zu Reaktionen in Lösung verlängerte Reaktionszeiten verwendet, um vollständige Umsätze zu ermöglichen.

Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeiten zur Charakterisierung polymergebundener Verbindungen^[5] konnten nur die abgespaltenen Zielstrukturen spektroskopisch vollständig identifiziert werden. Einige Transformationen an der festen Phase konnten durch Aufnahme von FT-IR-Spektren verfolgt werden. Da im Rahmen der Kombinatorischen Chemie jeweils nur geringste Mengen an Produkten erhalten werden, wurde auf Verbrennungsanalysen verzichtet und i. a. hochauflösende Massenspektren angefertigt.

Alle angegebenen Ausbeuten sind als Gesamtausbeuten über mehrere Stufen zu verstehen. Sie sind bezogen auf eine Beladungsdichte von 0.54 - 0.75 mmol OH/g (Kapitel 5.1.) des spacer-modifizierten Merrifield-Harzes **6** bzw. 1 mmol OH/g des Wang-Harzes **3**.

2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

2.1. Synthesen in flüssiger Phase

2.1.1. AAV 1: DIBAH-Reduktion von Enonen

Das Enon (30 mmol, 1 eq.) wird in trockenem CH_2Cl_2 (60 ml) gelöst und die Mischung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Man gibt tropfenweise eine 1 M Lösung von DIBAH in Hexan (1.1 eq.) hinzu und läßt 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ rühren. Nach dem Erwärmen auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ wird mit ges. NH_4Cl -Lösung (5 ml) versetzt, über Celite filtriert und gründlich mit CH_2Cl_2 (100 ml) gewaschen. Die abgetrennte wäßrige Phase extrahiert man dreimal mit Et_2O (10 ml), wäscht mit ges. NaCl -Lösung (5 ml), trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der anschließenden Acetylierung eingesetzt.

2.1.2. AAV 2: Grignard-Reaktion aromatischer Aldehyde

Der Aldehyd (10 mmol, 1 eq.) wird in trockenem THF (25 ml) vorgelegt und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach sehr langsamer Zugabe von Vinyl-Magnesium-Bromid (1.5 eq.) als 1 M Lösung in THF wird auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt. Bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ versetzt man mit ges. NH_4Cl -Lösung (10 ml) und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit Et_2O (10 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 -Lösung (10 ml) und ges. NaCl -Lösung (10 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der anschließenden Acetylierung eingesetzt.

2.1.3. AAV 3: Acetylierung von Allylalkoholen

Der Allylalkohol (10 mmol, 1 eq.) wird in trockenem CH_2Cl_2 (20 ml) vorgelegt, mit NEt_3 (1.1 eq.) und DMAP (0.05 eq.) versetzt und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach der tropfenweisen Zugabe von Ac_2O (1.1 eq.) rührt man 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$. Man fügt H_2O (5 ml) hinzu, trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase mit Et_2O (dreimal 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 -Lösung (10 ml), 0.5 M HCl -Lösung (10 ml) und ges. NaCl -Lösung

(10 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum wird das Rohprodukt i. a. ohne weitere Reinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

2.1.4. AAV 4: Darstellung von Carbonaten aus Allylalkoholen

Der Allylalkohol (10 mmol, 1 eq.) wird in trockenem CH_2Cl_2 (20 ml) vorgelegt, mit NEt_3 (1.1 eq.) und DMAP (0.05 eq.) versetzt und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach der tropfenweisen Zugabe von Chlorameisensäureethylester (1.1 eq.) rührt man 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und dann 2 h bei Raumtemperatur. Man fügt H_2O (5 ml) hinzu, trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase mit Et_2O (dreimal 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 -Lösung (10 ml), 0.5 M HCl -Lösung (10 ml) und ges. NaCl -Lösung (10 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

2.1.5. AAV 5: Allylische Alkylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen

Die 1,3-Dicarbonylverbindung (1.0 mmol, 1 eq.) wird in entgastem THF (2 ml) gelöst. Anschließend fügt man die Allylkomponente (2.1 mmol, 2.1 eq.), N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (1.0 mmol, 2 eq.), Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (10 mol%) und eine Spatelspitze KOAc hinzu und rührt für die angegebene Zeit bei der angegebenen Temperatur. Nach beendeter Reaktion wird über Kieselgel säulenfiltriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

2.2. Synthesen am polymeren Träger

2.2.1. AAV 6: Allylische Alkylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Allylacetaten

Die polymergebundene 1,3-Dicarbonylverbindung (300 mg, 1 eq.) wird in trockenem THF (4 ml) gequollen und die Suspension entgast, indem 1 h lang Argon durch die Reaktionsmischung geleitet wird. Man fügt das Allylacetat (5 eq.), N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (5 eq.), Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (20 mol%) und eine Spatelspitze KOAc hinzu. Man rührt für die angegebene Zeit bei der angegebenen Temperatur. Anschließend wird abfiltriert, das Harz mit THF (20 ml), DMF (20 ml), THF (20 ml), MeOH (20 ml) und CH_2Cl_2 (20 ml) gewaschen und bei $55\text{ }^\circ\text{C}$ im Vakuum getrocknet.

2.2.2. AAV 7: Allylische Alkylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Allylcarbonaten

Die polymergebundene 1,3-Dicarbonylverbindung (300 mg, 1 eq.) wird vorgelegt und durch mehrfaches Evakuieren und Belüften des Kolbens mit Argon entgast. Anschließend wird das Harz in trockenem, entgastem THF (4 ml) gequollen. Man fügt das Allylcarbonat (5 eq.) und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (20 mol%) hinzu und rührt für die angegebene Zeit bei der angegebenen Temperatur. Anschließend wird abfiltriert, das Harz mit THF (20 ml), DMF (20 ml), THF (20 ml), MeOH (20 ml) und CH₂Cl₂ (20 ml) gewaschen und bei 55 °C im Vakuum getrocknet.

2.2.3. AAV 8: Reduktive Abspaltung polymergebundener 1,3-Dicarbonylverbindungen

Die in trockenem Toluol (5 ml) gequollene polymergebundene 1,3-Dicarbonylverbindung (300 mg) wird bei 0 °C mit 1 M DIBAH-Lösung in Hexan (10 eq.) versetzt und 5 Stunden bei gleichbleibender Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion zerstört man überschüssiges Reagenz durch vorsichtige Zugabe von MeOH (0.5 ml) bei 0 °C und überführt die gesamte Reaktionsmischung einschließlich des Harzes in einen Scheidetrichter. Die Mischung wird mit ges. Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung (5 ml) gewaschen und die wäßrige Phase solange mit Et₂O (5 ml) extrahiert, bis sich dünnschichtchromatographisch kein Produkt mehr nachweisen läßt. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über Na₂SO₄ und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

2.2.4. AAV 9: Abspaltung von polymergebundenen 1,3-Dicarbonylverbindungen durch basische Umesterung

Die in trockenem THF (3 ml) gequollene polymergebundene 1,3-Dicarbonylverbindung (300 mg) wird mit 5.4 M NaOMe-Lösung in MeOH (3 eq.) versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Harz filtriert und mit MeOH (20 ml) gewaschen, wobei die organische Phase direkt auf sauren Ionentauscher Amberlite IR 120 (2 g) gegeben wird. Nach zweistündigem Rühren wird filtriert, mit MeOH gewaschen und die organische Phase im Vakuum eingeengt.

2.2.5. AAV 10: Synthese von Pyrazolonen

Das in trockenem THF (3 ml) gequollene polymergebundene Acetoacetat (300 mg) wird mit dem Hydrazin (10 eq.) versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird abfiltriert und das Harz mit THF (20ml), MeOH (20ml), CH₂Cl₂ (20ml) und MeCN (20ml) gewaschen.

Der polymere Träger wird nicht getrocknet, sondern im MeCN gequollenen Zustand in einen ausgeheizten Kolben überführt und mit einer 1%igen Lösung von Trifluoressigsäure in MeCN versetzt. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur filtriert man ab, wäscht mit MeCN (20 ml) und Toluol (20 ml) und engt im Vakuum ein. Zur vollständigen Entfernung der Trifluoressigsäure wird zweimal Toluol (20 ml) zugegeben und im Vakuum eingeengt. Das Produkt wird im Ölpumpenvakuum getrocknet.

3. Synthesen in flüssiger Phase

3.1. Synthese der Allylacetate

3.1.1. (*E/Z*)-Essigsäure-but-2-enylester 156

Gemäß AAV 3 wurde (*E/Z*)-2-Buten-1-ol **149** (1.70 ml, 1.44 g, 20.0 mmol) acetyliert. Man erhielt 1.47 g (12.8 mmol, 64%) einer farblosen Flüssigkeit.

$R_f = 0.50$ (Pentan : Essigester = 10 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.73$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, 4'-H₃), 2.06 (s, 3 H, 2-H₃), 4.50 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 5.50-5.91 (m, 2 H, 2'-H, 3'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.80$ (C-4'), 21.03 (C-2), 65.25 (C-1'), 125.0 (C-3'), 131.4 (C-2'), 170.8 (C-1).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 114 (13) [M^+], 71 (28) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$], 43 (100) [CH_3O^+].

$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$ (**100.11**)

3.1.2. Essigsäure-1-methylallylester 157

Gemäß AAV 3 wurde 1-Buten-3-ol **150** (5.24 ml, 4.32 g, 60.0 mmol) acetyliert. Man erhielt 5.54 g (48.6 mmol, 93%) einer leicht gelblichen Flüssigkeit.

$R_f = 0.55$ (Pentan : Essigester = 10 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.32$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 1'-CH₃), 2.06 (s, 3 H, 2-H₃), 4.14 (d, $J = 10.5$ Hz, 2 H, 3'-H_a), 5.24 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H, 3'-H_b), 5.29-5.42 (dq, $J = 6.0, 5.9$ Hz, 1 H, 1'-H), 5.84 (ddd, $J = 16.4, 10.5, 5.9$ Hz, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.90$ (1'-C), 21.31 (C-2), 70.99 (C-1'), 115.7 (C-3'), 137.6 (C-2'), 170.2 (C-1).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 114 (5) [M^+], 72 (70) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O} + \text{H}$], 43 (100) [CH_3O^+].

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$ (**114.14**)

3.1.3. Essigsäure-2-methylallylester 158

Gemäß AAV 3 wurde 2-Methyl-2-propen-1-ol **151** (4.24 ml, 3.60 g, 50.0 mmol) acetyliert. Es wurden 4.05 g (35.5 mmol, 71%) der Zielverbindung als klare Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.50$ (Pentan : Essigester = 10 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.76$ (s, 3 H, 2'- CH_3), 2.10 (s, 3 H, 2- H_3), 4.50 (s, 2 H, 3'- H_2), 4.93 (s, 1 H, 1'- H_a), 4.97 (s, 1 H, 1'- H_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.50$ (2'-C), 20.90 (C-2), 67.75 (C-1'), 112.8 (C-3'), 139.9 (C-2'), 170.7 (C-1).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 114 (8) [M^+], 72 (60) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O} + \text{H}$], 43 (100) [CH_3O^+].

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$ (114.14)

3.1.4. (*E*)-Essigsäure-5-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-3-methyl-pent-2-enylester 159

Gemäß AAV 3 wurde (*E*)-5-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-3-methyl-pent-2-en-1-ol **152** (0.97 g, 3.5 mmol) acetyliert. Man erhielt 1.11 g (12.8 mmol, 99%) eines weißen Feststoffes.

$R_f = 0.55$ (Pentan : Essigester = 10 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.81$ (s, 3 H, 3'- CH_3), 2.07 (s, 3 H, 2- H_3), 2.18 (s, 9 H, Ph- CH_3), 2.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H, 4'- H_2), 2.72 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H, 5'- H_2), 3.64 (s, 3 H, OMe), 3.68 (s, 3 H, OMe), 4.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H, 1'- H_2), 5.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.03$ (9'-C), 12.71 (8'-C), 13.11 (11'-C), 16.56 (3'-C), 21.08 (C-2), 26.09 (C-5'), 39.91 (C-4'), 60.07, 60.96 (OMe), 62.95 (C-1'), 118.1 (C-2'), 127.1 (C-11'), 127.9 (C-8'), 128.3 (C-9'), 131.6 (C-6'), 142.4 (C-3'), 152.9 (C-7'), 153.0 (C-10'), 171.1 (C-1).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 338$ [$\text{M} + 18$].

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (320.42)

3.1.5. (*E*)-Essigsäure-3-phenylallylester 160

Gemäß AAV 3 wurde (*E*)-Zimtalkohol **153** (2.68 g, 20.0 mmol) acetyliert. Es wurden 3.27 g (18.6 mmol, 93%) einer leicht gelblichen Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.55$ (Pentan : Essigester = 10 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.1$ (s, 3 H, 2- H_3), 4.73 (dd, $J = 6.4, 1.3$ Hz, 2 H, 1'- H_2), 6.28 (dt, $J = 16.1, 6.4$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.64 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.25-7.43 (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.97$ (C-2), 65.04 (C-1'), 123.1 (C-2'), 126.5 (C-5', C-9'), 128.0 (C-7'), 128.5 (C-6', C-8'), 134.1 (C-3'), 136.6 (C-4'), 170.7 (C-1).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 194$ [M+18].

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (176.21)

3.1.6. (*E*)-Essigsäure-1-ethyl-3-phenylallylester 161

Gemäß AAV 3 wurde (*E*)-1-Phenyl-pent-1-en-3-ol **154** (1.62 g, 10.0 mmol) acetyliert. Man erhielt 1.95 g (9.90 mmol, 99%) einer klaren Flüssigkeit.

$R_f = 0.75$ (Pentan : Essigester = 10 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94$ (t, $J = 7.8$ Hz, 3 H, 2''- H_3), 1.65-1.84 (m, 2 H, 1''- H_2), 2.08 (s, 3 H, 2- H_3), 5.34 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H, 1'-H), 6.12 (dd, $J = 16.0, 6.9$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.60 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.22-7.43 (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.57$ (C-2''), 21.31 (C-2), 27.59 (C1''), 76.00 (C-1'), 126.5 (C-5', C-9'), 127.4 (C-2'), 127.7 (C-3'), 128.5 (C-6', C-8'), 132.5 (C-7'), 136.3 (C-4'), 170.4 (C-1).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 204 (25) [M^+], 161 (40) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$], 133 (100) [$\text{Ph}(\text{CH})_3\text{O}^+ + \text{H}$], 77 (20) [Ph^+], 43 (45) [CH_3O^+].

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (204.26)

3.1.7. Essigsäure-cyclohex-2-enylester 175

Gemäß AAV 1 wurde Cyclohex-2-enon **162** (2.90 ml, 2.88 g, 30.0 mmol) reduziert und gemäß AAV 3 acetyliert. Man erhielt 2.90 g (25.8 mmol, 86%) einer klaren Flüssigkeit.

$R_f = 0.70$ (Pentan : Essigester = 10 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.56$ -1.98 (m, 6 H, 4- H_2 , 5'- H_2 , 6'- H_2), 2.02 (s, 3 H, 2- H_3), 5.72 (m_c , 1 H, 3'-H), 5.63-5.77 (m, 1 H, 1'-H), 5.89-6.03 (m, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.90$ (C-5'), 21.37 (C-2), 24.88 (C-4'), 28.32 (C-6'), 68.06 (C-1'), 125.7 (C-3'), 132.5 (C-2'), 170.6 (C-1).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 140 (15) [M^+], 98 (65) [M^+-CH_3O+H], 79 (100) [$M^+-CH_3O-H_2O$], 43 (90) [CH_3O^+].

C₈H₁₂O₂ (140.17)

3.1.8. Essigsäure-cyclopent-2-enylester 176

Gemäß AAV 1 wurde Cyclopent-2-enon **163** (0.83 ml, 0.82 g, 10 mmol) reduziert und gemäß AAV 3 acetyliert. Man erhielt 0.98 g (7.8 mmol, 78%) der Zielverbindung als klare Flüssigkeit.

R_f = 0.79 (Pentan : Essigester = 10 : 1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.04 (s, 2-H₃), 2.20-2.64 (m, 4 H, 4'-H₂, 5'-H₂), 5.64-5.75 (m, 1 H, 3'-H), 5.79-5.87 (m, 1 H, 1'-H), 6.07-6.15 (m, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 21.31 (C-2), 29.77 (C-4'), 31.06 (C-5'), 80.46 (C-1'), 129.2 (C-3'), 137.5 (C-2'), 171.0 (C-1).

MS (DCI, NH₃): m/z = 144 [$M+18$].

C₇H₁₀O₂ (126.15)

3.1.9. Essigsäure-2-methyl-cyclopent-2-enylester 177

Gemäß AAV 1 wurde 2-Methyl-cyclopent-2-enon **164** (0.78 ml, 0.77 g, 8.0 mmol) reduziert und gemäß AAV 3 acetyliert. Es wurden 0.94 g (6.7 mmol, 84%) einer klaren Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.77 (Pentan : Essigester = 10 : 1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.64 (s, 3 H, 2'-CH₃), 1.99 (s, 3 H, 2-H₃), 2.19-2.43 (m, 4 H, 4'-H₂, 5'-H₂).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 13.81 (2'-C), 21.30 (C-2), 30.24 (C-5'), 30.99 (C-4'), 82.37 (C-1'), 130.8 (C-3'), 138.0 (C-2'), 171.2 (C-1).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 140 (5) [M^+], 97 (55) [M^+-CH_3O], 79 (100) [M^+-CH_3O-OH], 43 (50) [CH_3O^+].

C₈H₁₂O₂ (140.17)

3.1.10. Essigsäure-3-methyl-cyclopent-2-enylester 178

Gemäß AAV 1 wurde 3-Methyl-cyclopent-2-enon **165** (0.78 ml, 0.77 g, 8.0 mmol) reduziert und gemäß AAV 3 acetyliert. Es wurden 1.04 g (7.3 mmol, 92%) einer klaren Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.77$ (Pentan : Essigester = 10 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.81$ (s, 3 H, 3'- CH_3), 2.03 (s, 3 H, 2- H_3), 2.17-2.51 (m, 4 H, 4'- H_2 , 5'- H_2), 5.45 (mc, 1 H, 1'-H), 5.65 (mc, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.79$ (3'-C), 21.37 (C-2), 30.79 (C-5'), 35.22 (C-4'), 81.37 (C-1'), 123.4 (C-2'), 148.5 (C-3'), 171.2 (C-1).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 158$ [M+18].

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ (**140.17**)

3.1.11. (E)-Essigsäure-3-(4-dimethylaminophenyl)-allylester 179

Gemäß AAV 1 wurde (E)-4-Dimethylamino-zimtaldehyd **160** (1.75 g, 10.0 mmol) reduziert und gemäß AAV 3 acetyliert. Man erhielt 1.61 g (7.35 mmol, 73%) einer klaren Flüssigkeit.

$R_f = 0.40$ (Pentan : Essigester = 3 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.09$ (s, 3 H, 2- H_3), 2.97 (s, 6 H, NCH_3), 4.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H, 1'- H_2), 6.08 (dt, $J = 15.6, 6.9$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.58 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, 3'-H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, 2''-H, 6''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.97$ (C-2), 43.12 (2* NCH_3), 65.04 (C-1'), 123.1 (C-2'), 124.6 (C-4'), 126.5 (C-5', C-9'), 128.0 (C-7'), 128.5 (C-6', C-8'), 134.1 (C-3'), 170.7 (C-1).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 237$ [M+18].

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (**219.27**)

3.1.12. (E)-Essigsäure-3-(3-methoxyphenyl)-allylester 180

(E)-3-Methoxyzimtsäure **167** (0.89 g, 5.0 mmol, 1 eq.) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (20 ml) gelöst und die Mischung auf -40°C abgekühlt. Man gab tropfenweise eine 1 M Lösung von DIBAH in Hexan (20 ml, 20 mmol, 4 eq.) hinzu, ließ auf Raumtemperatur kommen und rührte 3 h bei gleichbleibender Temperatur. Bei 0°C wurde vorsichtig mit ges. NH_4Cl -Lösung (5 ml) versetzt, über Celite filtriert und gründlich mit CH_2Cl_2 (100 ml) gewaschen. Die abgetrennte

wäßrige Phase extrahierte man dreimal mit Et₂O (10 ml), wusch die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung (5 ml), trocknete über Na₂SO₄ und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Das erhaltene Rohprodukt wurde gemäß AAV 3 acetyliert. Man erhielt 0.45 g (2.1 mmol, 42%) eine klaren Flüssigkeit.

R_f = 0.50 (Pentan : Essigester = 10 : 1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.11 (s, 3 H, 2-H₃), 3.82 (s, 3 H, OMe), 4.73 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, 1'-H₂), 6.28 (dt, *J* = 16.3, 6.3 Hz, 1 H, 2'-H), 6.64 (d, *J* = 16.3 Hz, 1 H, 3'-H), 6.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 7'-H), 6.93 (s, 1 H, 5'-H), 6.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 9'-H), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 8'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 20.97 (C-2), 56.47 (OMe), 65.04 (C-1'), 111.5 (C-5'), 113.5 (C-7'), 118.1 (C-9'), 123.0 (C-2'), 129.0 (C-8'), 134.1 (C-3'), 136.1 (C-4'), 159.1 (C-6'), 170.7 (C-1).

MS (DCI, NH₃): *m/z* = 224 [M+18].

C₁₂H₁₄O₃ (206.23)

3.1.13. Essigsäure-1-furan-3-yl-allylester 190

Gemäß AAV 2 wurde Furan-3-carbaldehyd **181** (0.83 ml, 0.96 g, 10.0 mmol) umgesetzt und anschließend nach AAV 3 acetyliert. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung (80 g, Pentan : Essigester = 20 : 1) 0.98 g (5.9 mmol, 60%) der Zielverbindung als farblose Flüssigkeit.

R_f = 0.45 (Pentan : Essigester = 10 : 1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.10 (s, 3 H, 2-H₃), 5.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H, 3'-H_a), 5.34 (d, *J* = 16.7 Hz, 1 H, 3'-H_b), 6.01 (ddd, *J* = 16.7, 10.8, 6.0 Hz, 1 H, 2'-H), 6.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 1'-H), 6.38 (m_c, 1 H, 5''-H), 7.38-7.44 (m, 2 H, 2''-H, 4''-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 21.11 (C-2''), 68.79 (C-1'), 109.2 (C-4), 117.2 (C-3'), 118.6 (C-3), 135.0 (C-2'), 140 (C-2), 143.2 (C-5), 169.8 (C=O).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 166 (15) [M⁺], 124 (20) [M⁺-CH₃O+1], 67 (15) [C₄H₄O⁺], 43 (100) [CH₃O⁺].

C₉H₁₀O₂ (150.17)

3.1.14. Essigsäure-1-thiophen-2-yl-allylester 191

Gemäß AAV 2 wurde Thiophen-2-carbaldehyd **182** (1.37 ml, 1.68 g, 15.0 mmol) umgesetzt und anschließend nach AAV 3 acetyliert. 1.34 g (7.41 mmol, 50%) der Zielverbindung wurden nach säulenchromatographischer Reinigung (80 g, Pentan : Essigester = 20 : 1) als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.50$ (Pentan : Essigester = 10 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.10$ (s, 3 H, 2- H_3), 5.30 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H, 3'- H_a), 5.38 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H, 3'- H_b), 6.08 (ddd, $J = 16.1, 10.6, 6.1$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.53 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H, 1'-H), 6.95-7.12 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.27-7.35 (m, 1 H, 4''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.14$ (C-2), 71.28 (C-1'), 117.3 (C-3'), 126.6 (C-5''), 126.7 (C-3''), 126.8 (C-4''), 135.2 (C-2'), 141.7 (C-1'), 169.7 (C-1).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 200$ [M+18].

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ (**182.24**)

3.1.15. Essigsäure-1-pyridin-4-yl-allylester 192

Gemäß AAV 2 wurde Pyridin-4-carbaldehyd **183** (1.41 ml, 1.60 g, 15.0 mmol) umgesetzt und anschließend nach AAV 3 acetyliert. Es wurden nach säulenchromatographischer Reinigung (50 g, Pentan : Essigester = 3 : 1) 0.55 g (3.12 mmol, 21%) der gewünschten Verbindung als rötliches Öl erhalten.

$R_f = 0.40$ (Pentan : Essigester = 3 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.15$ (s, 3 H, 2''- H_3), 5.32 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H, 3'- H_a), 5.34 (d, $J = 17.8$ Hz, 1 H, 3'- H_b), 5.94 (ddd, $J = 17.8, 9.6, 6.3$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H, 1'-H), 7.27 (d, $J = 4.1$ Hz, 2 H, 2''-H, 6''-H), 8.60 (d, $J = 4.1$ Hz, 2 H, 3''-H, 5''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.03$ (C-2), 80.28 (C-1'), 116.1 (C-3'), 129.6 (C-2'', C-6''), 146.1 (C-1''), 150.8 (C-3'', C-5''), 135.2 (C-2'), 170.3 (C-1).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 195$ [M+18].

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (**177.19**)

3.1.16. Essigsäure-1-pyridin-2-yl-allylester 193

Gemäß AAV 2 wurde Pyridin-2-carbaldehyd **184** (1.43 ml, 1.60 g, 15.0 mmol) umgesetzt und anschließend nach AAV 3 acetyliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (50 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) erhielt man 1.00 g (5.68 mmol, 38%) der Zielverbindung als rötliches Öl erhalten.

$R_f = 0.35$ (Pentan : Essigester = 3 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.17$ (s, 3 H, 2- H_3), 5.31 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H, 3'- H_a), 5.39 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, 3'- H_b), 6.11 (ddd, $J = 17.2, 10.1, 6.7$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H, 1'-H), 7.24 (dt, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.70 (dt, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1 H, 5'-H), 8.61 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 3'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.15$ (C-2), 77.00 (C-1'), 117.8 (C-3'), 121.2 (C-4''), 122.8 (C-6''), 135.0 (C-2'), 136.8 (C-5''), 149.4 (C-3''), 158.0 (C-1''), 169.8 (C-1).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 195$ [M+18].

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (177.19)

3.1.17. (Z)-Essigsäure-4-acetoxy-but-2-enylester 272

Gemäß AAV 3 wurde (Z)-But-2-en-1,4-ol **271** (1.64 ml, 1.76 g, 20.0 mmol) mit zwei Äquivalenten Essigsäureanhydrid acetyliert. Es wurden 3.37 g (19.6 mmol, 98%) **272** als farblose Flüssigkeiten erhalten.

$R_f = 0.80$ (Pentan : Essigester = 3 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.07$ (s, 6 H, 2- H_3 , 2''- H_3), 4.68 (d, $J = 4.2$ Hz, 4 H, 1'- H_2 , 4'- H_2), 5.75 (t, $J = 4.2$ Hz, 2 H, 2'-H, 3'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.85$ (C-2, C-2''), 60.37 (C-1', C-4'), 128.3 (C-2', C-3'), 171.3 (C=O).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 190$ [M+18].

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ (172.17)

3.1.18. (Z)-Essigsäure-4-hydroxy-but-2-enylester 273 und (Z)-Essigsäure-4-acetoxy-but-2-enylester 272

Gemäß AAV 3 wurde (Z)-But-2-en-1,4-ol **271** (3.28 ml, 3.52 g, 40.0 mmol) acetyliert, wobei das Essigsäureanhydrid sehr langsam zur Reaktionslösung hinzugegeben wurde. Nach säulen-

chromatographischer Trennung an Kieselgel (60 g, Pentan : Essigester = 4 : 1) wurden 2.33 g (17.9 mmol, 45%) **273** und 1.85 g (10.7 mmol, 27%) **272** als farblose Flüssigkeiten erhalten.

R_f (**273**) = 0.25 (Pentan : Essigester = 3 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 2.01 (br. s, 1 H, OH), 2.07 (s, 3 H, 2- H_3), 4.26 (d, J = 6.4 Hz, 2 H, 4'- H_2), 4.68 (d, J = 6.4 Hz, 2 H, 1'- H_2), 5.64 (dt, J = 11.2, 6.8, 1.0 Hz, 1 H, 3'-H), 5.86 (dt, J = 11.2, 6.8, 1.0 Hz, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ = 20.99 (C-2), 58.27 (C-4'), 60.23 (C-1'), 125.3 (C-3'), 133.4 (C-2'), 171.2 (C=O).

MS (DCI, NH_3): m/z = 148 [M+18].

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ (**130.14**)

Spektroskopische Daten der Verbindung **272** siehe 3.1.17.

3.2. Synthese der Allylcarbonate

3.2.1. Allyl-ethyl-carbonat 196

Gemäß AAV 4 wurde Allylalkohol **194** (1.02 ml, 0.87 g, 15.0 mmol) in die Zielverbindung umgewandelt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 20 : 1) wurden 1.38 g (10.6 mmol, 71%) einer klaren Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.53 (Pentan : Essigester = 10 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (t, J = 6.7 Hz, 3 H, 2'- H_3), 4.21 (q, J = 6.7 Hz, 2 H, 1'- H_2), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2 H, 1- H_2), 5.26 (d, J = 10.4 Hz, 1 H, 3- H_a), 5.35 (d, J = 17.5 Hz, 1 H, 3- H_b), 5.93 (ddt, J = 17.5, 10.4, 5.6 Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ = 14.28 (C-2'), 64.03 (C-1'), 68.25 (C-1), 118.7 (C-3), 131.6 (C-2), 154.9 (C=O).

MS (DCI, NH_3): m/z = 148 [M+18].

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ (**130.14**)

3.2.2. (*E*)-3-Phenylallyl-ethyl-carbonat **198**

Gemäß AAV 4 wurde (*E*)-Zimtalkohol **197** (2.01 g, 15.0 mmol) in die Zielverbindung umgewandelt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (10 g, Pentan : Essigester = 30 : 1) wurden 2.13 g (10.6 mmol, 69%) einer klaren Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.30$ (Pentan : Essigester = 25 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.32$ (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 4.23 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 4.79 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H, 1-H₂), 6.29 (dt, $J = 16.2, 6.3$ Hz, 1 H, 2-H), 6.70 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H, 3-H), 7.27-7.43 (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.28$ (C-2'), 64.05 (C-1'), 68.15 (C-1), 122.5 (C-2), 126.6 (C-5, C-9), 128.1 (C-7), 128.5 (C-6, C-8), 134.6 (C-3), 136.0 (C-4), 155.0 (C=O).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 224$ [M+18].

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (**206.23**)

3.2.3. (*Z*)-Ethyl-4-hydroxybut-2-encarbonat **275** und (*Z*)-1,4-Bis(ethoxycarbonyloxy)-but-2-en **276**

Gemäß AAV 4 wurde (*Z*)-But-2-en-1,4-diol **271** (3.28 ml, 3.52 g, 40.0 mmol) in die Zielverbindungen umgewandelt, wobei der Chlorameisensäureethylester sehr langsam zur Reaktionslösung hinzugegeben wurde. Nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel (40 g, Pentan : Essigester = 3 : 1) wurden 4.07 g (25.6 mmol, 64%) **275** und 1.02 g (4.40 mmol, 11%) **276** als farblose Flüssigkeiten erhalten.

275:

$R_f = 0.80$ (Pentan : Essigester = 3 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, 2'-H₃), 2.04 (t, $J = 6.5$ Hz, 1 H, OH), 4.20 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 4.27 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 4-H₂), 4.73 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 1-H₂), 5.69 (dt, $J = 11.1, 6.5$ Hz, 1 H, 3-H), 5.91 (dt, $J = 11.1, 6.5$ Hz, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.24$ (C-2), 58.23 (C-4'), 63.09 (C-1), 64.22 (C-1'), 124.8 (C-2'), 134.0 (C-3'), 155.1 (C=O).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 178$ [M+18].

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$ (**160.16**)

276:

$R_f = 0.35$ (Pentan : Essigester = 3 : 1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 6 H, 2'-H₃, 2''-H₃), 4.21 (q, J = 7. Hz, 4 H, 1'-H, 1''-H), 4.74 (d, J = 4.6 Hz, 4 H, 1-H₂, 4-H₂), 5.81 (t, J = 4.6 Hz, 2 H, 2-H, 3-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 14.28 (C-2', C-2''), 62.97 (C-1', C-1''), 64.15 (C-1, C-4), 128.0 (C-2, C-3), 154.9 (C=O).

MS (DCI, NH₃): m/z = 250 [M+18].

C₁₀H₁₆O₆ (232.23)

3.3. Palladium-katalysierte allylische Alkylierungen in flüssiger Phase

3.3.1. 2,2-Diallyl-acetessigsäuremethylester 206

Gemäß AAV 5 wurde Acetessigsäuremethylester **205** (0.58 g, 5.0 mmol, 1 eq.) mit Essigsäureallylester **199** (1.1 ml, 10 mmol, 2.1 eq.) für 30 min am Rückfluß erhitzt. Nach der Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (20 g, Pentan : Essigester = 20 : 1) erhielt man 0.86 g (4.4 mmol, 88%) der Titelverbindung als klare Flüssigkeit.

R_f = 0.60 (Pentan : Essigester = 10 : 1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.13 (s, 3 H, 4-H₃), 2.62 (dd, J = 7.4, 2.9 Hz), 3.73 (s, 3 H, OMe), 5.08 (d, J = 9.6 Hz, 2 H, 3'-H_a, 3''-H_a), 5.12 (d, J = 17.4 Hz, 2 H, 3'-H_b, 3''-H_b), 5.47-5.71 (ddt, J = 17.4 Hz, 9.6, 7.4 Hz, 2 H, 2'-H, 2''-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 27.31 (C-4), 36.03 (C-1', C-1''), 52.31 (OMe), 63.37 (C-2), 119.4 (C-3', C-3''), 131.9 (C-2', C-2''), 171.13 (C-1), 203.1 (C-3).

MS (DCI, NH₃): m/z = 214 [M+18].

C₁₁H₁₆O₃ (196.24)

3.3.2. 2-(2-Cyclohex-2-enyl)-acetessigsäuremethylester 260

Gemäß AAV 5 wurde Acetessigsäuremethylester **205** (58 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) mit Essigsäure-cyclohex-2-enylester **175** (0.14 mg, 1.0 mmol, 2.1 eq.) für 30 min am Rückfluß erhitzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 20 : 1) ergab 72 mg (0.36 mmol, 73%) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit.

R_f = 0.55 (Pentan : Essigester = 10 : 1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.44-1.90 (m, 4 H, 5'-H₂, 6'-H₂), 2.00 (m_c, 2 H, 4'-H₂), 2.25 (s, 3 H, 4-H₃), 2.96 (m_c, 1 H, 1'-H), 3.39 (d, J = 9.5 Hz, 1 H, 2-H), 3.74 (s, 3 H, OMe), 5.37-5.54 (m, 1 H, 3'-H), 5.71-5.84 (m, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 20.77 (C-4'), 24.9 (C-5'), 26.65 (C-6'), 29.63 (C-4), 35.13 (C-1'), 52.33 (OMe), 65.06 (C-2), 127.1 (C-2'), 129.6 (C-3'), 169.2 (C-1), 202.5 (C-3).

MS (DCI, NH₃): m/z = 197 [M+1], 214 [M+18].

C₁₁H₁₆O₃ (196.24)

3.3.3. (*E*)-2-(4-Hydroxybut-2-enyl)-acetessigsäuremethylester **277** und (*E*)-2,2-Bis(4-hydroxybut-2-enyl)-acetessigsäuremethylester **278**

In Anlehnung an AAV 5 wurde Acetessigsäuremethylester **205** (58 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) mit (*Z*)-Ethyl-4-hydroxybut-2-encarbonat **275** (0.16 mg, 1.0 mmol, 2 eq.) 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen im Vakuum und Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (5 g, Et₂O) erhielt man 46 mg (0.24 mmol, 49%) **277** und 51 mg (0.20 mmol, 40%) **278** als klare Öle.

277:

R_f = 0.43 (Et₂O).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (br. s, 1 H, OH), 2.24 (s, 3 H, 4-H₃), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, 1'-H₂), 3.53 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 3.75 (s, 3 H, OMe), 4.04 (d, J = 4.7 Hz, 2 H, 4'-H₂), 5.56-5.82 (m, 2 H, 2'-H, 3'-H).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 29.20 (C-4), 30.68 (C-1'), 52.51 (OMe), 59.18 (C-2), 63.18 (C-4'), 127.6 (C-3'), 132.2 (C-2'), 164.6 (C-1), 202.3 (C=O).

MS (DCI, NH₃): m/z = 204 [M+18].

C₉H₁₄O₄ (186.20)

278:

R_f = 0.15 (Et₂O).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.15 (s, 3 H, 4-H₃), 2.56-2.69 (m, 4 H, 1'-H₂, 1''-H₂), 3.75 (s, 3 H, OMe), 4.04-4.21 (m, 4 H, 4'-H₂, 4''-H₂), 5.19-5.80 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H, 2''-H, 3''-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 26.80 (C-4), 34.47 (C-1', C-1''), 52.64 (OMe), 58.03 (C-2), 63.03 (C-2', C-2''), 171.3 (C-1), 204.0 (C=O).

MS (DCI, NH₃): m/z = 274 [M+18].

C₁₃H₂₀O₅ (256.29)

4. Synthesen an der festen Phase

4.1. Synthese von spacermodifiziertem Harz 6

Natriumhydrid (5.00 g, 125 mmol, 60%ig in Mineralöl, 5 eq.) wurde in trockenem DMF (50 ml) suspendiert und unter Eiskühlung langsam mit einer Lösung von 1,3-Propandiol (9.03 ml, 9.51 g, 125 mmol, 5 eq.) in DMF (50 ml) versetzt. Nachdem zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von *n*-Tetrabutylammoniumiodid (0.92 g, 2.5 mmol, 0.1 eq.) und Merrifield-Harz (10 g, 25 mmol, 1 eq., 2% DVB, 2.5 mmol Cl/g, ACROS). Falls erforderlich wurde die Suspension zur besseren Rührbarkeit mit weiterem DMF versetzt. Das Gemisch wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß gerührt. Anschließend kühlte man auf 0 °C, gab Wasser (100 ml) hinzu, filtrierte das Harz und wusch gründlich mit DMF (100 ml), MeOH (100 ml) und CH₂Cl₂ (200 ml). Anschließend trocknete man das Harz bei 55 °C im Vakuum.

4.2. Synthese des polymergebundenen 3,5-Dinitrobenzoesäureesters 131

Spacermodifiziertes Harz 6 (50 mg, 1 eq.) wurde in Pyridin (2 ml) suspendiert, mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid 130 (86 mg, 0.37 mmol, 10 eq.) versetzt und für eine Stunde bei 85 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gab man Wasser (3 ml) hinzu, filtrierte das Harz ab, wusch gründlich mit DMF (10 ml), MeOH (10 ml) und CH₂Cl₂ (10 ml) und trocknete das Harz bei 55 °C im Vakuum.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1732 (C=O), 1510, 1340 (NO₂) cm⁻¹.^[68]

Elementaranalyse: 2.1-2.4% Stickstoff.

4.3. Synthese von polymergebundener Benzoesäure 133

In Anlehnung an AAV 3 wurde spacermodifiziertes Harz 6 (300 mg, 1 eq.) mit Benzoylchlorid 132 (10 eq.) umgesetzt.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1718 (C=O) cm⁻¹.^[68]

4.4. Synthese von polymergebundenem Acetoacetat 138

Spacermodifiziertes Harz **6** (10.0 g, 1 eq.) wurde in Toluol (50 ml) suspendiert, mit Acetessigsäure-*t*-butylester **135** (12.2 ml, 12.3 g, 75.0 mmol, 10 eq.) versetzt und für 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wurde das Harz filtriert, gründlich mit MeOH (100 ml) und CH₂Cl₂ (100 ml) gewaschen und bei 55 °C im Vakuum getrocknet.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1742$ (Ester), 1718 (Keton) cm⁻¹.^[68]

4.5. Synthese von polymergebundenem Methylmalonat 143

Spacermodifiziertes Harz **6** (3 g, 1 eq.) wurde in trockenem CH₂Cl₂ (15 ml) suspendiert und mit NEt₃ (1.55 ml, 1.13 g, 11.2 mmol, 5 eq.) versetzt. Bei 0 °C gab man tropfenweise Malonsäuremethylesterchlorid **142** (1.21 ml, 1.54 g, 11.2 mmol, 5 eq.) hinzu und rührte für 3 Stunden bei 0 °C und für 1 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde das Harz filtriert, gründlich mit MeOH (50 ml) und CH₂Cl₂ (50 ml) gewaschen und bei 55 °C im Vakuum getrocknet.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1734$ (Ester) cm⁻¹.^[68]

4.6. Allylische Alkylierungen mit Allylacetaten an der festen Phase

4.6.1. 2,2-Diallyl-butan-1,3-diol 202

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg) mit Essigsäureallylester **199** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) erhielt man 31 mg (0.18 mmol, 88%) eines farblosen Öls.

R_f = 0.55 (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3350$ (OH), 3005, 2958 (CH), 1642 (C=C), 1451, 1378 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 233.5 (2.887) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 4-H₃), 1.92 (dd, $J = 14.1, 7.4$ Hz, 1 H, 1'-H_a), 2.19 (dd, $J = 14.1, 7.4$ Hz, 1 H, 1'-H_b), 2.28 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H, 1''-H), 2.35 (br.

s, 2 H, OH), 3.57 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, 1-H_a), 3.75 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, 1-H_b), 3.88 (q, $J = 6.2$ Hz, 1 H, 3-H), 5.08 (d, $J = 11.5$ Hz, 2 H, 3'-H_a, 3''-H_a), 5.12 (d, $J = 15.1$ Hz, 2 H, 3'-H_b, 3''-H_b), 5.86 (ddt, $J = 15.1, 11.5, 6.2$ Hz, 2 H, 2'-H, 2''-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.04$ (C-4), 36.14 (C-1', C-1''), 45.47 (C-2), 67.03 (C-1), 73.87 (C-3), 118.1 (C-3', C-3''), 133.9 (C-2', C-2'').

MS (DCI, NH₃): $m/z = 188$ [M+18], 205 [M+18+17].

C₁₀H₁₈O₂ (170.24)

4.6.2. 2,2-Diallyl-propan-1,3-diol 203

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Methylmalonat **143** (300 mg) mit Essigsäureallyl-ester **199** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) erhielt man 26 mg (0.16 mmol, 79%) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.50$ (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3384$ (OH), 2952, 2927 (CH), 1639 (C=C) cm^{-1} .

UV (CH₃CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 234.7 (2.934) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.08$ (d, $J = 7.0$ Hz, 4 H, 1'-H₂, 1''-H₂), 2.74 (br. s, 2 H, OH), 3.58 (s, 4 H, 1-H₂, 3-H₂), 5.07 (d, $J = 11.8$ Hz, 2 H, 3'-H_a, 3''-H_a), 5.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 2 H, 3'-H_b, 3''-H_b), 5.84 (ddt, $J = 15.6, 11.8, 7.0$ Hz, 2 H, 2'-H, 2''-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.04$ (C-1', C-1''), 42.05 (C-2), 68.13 (C-1, C-3), 118.1 (C-3', C-3''), 133.8 (C-2', C-2'').

MS (DCI, NH₃): $m/z = 174$ [M+18], 191 [M+18+17], 330 [2M+18].

C₉H₁₆O₂ (156.22)

4.6.3. (E)-2,2-Dibut-2-enyl-butan-1,3-diol 210

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (350 mg) mit (E/Z)-Essigsäure-but-2-enyl-ester **156** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) erhielt man 16 mg (0.082 mmol, 39%) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.65$ (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3374$ (OH), 3025, 2978 (CH), 1647 (C=C), 1449, 1376 (CH₃) cm^{-1} .

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 232.0 (3.056) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 4-H₃), 1.68 (d, J = 3.9 Hz, 6 H, 4'-H₃, 4''-H₃), 1.75-2.13 (m, 2 H, 1'-H₂), 2.18 (d, J = 5.5 Hz, 2 H, 1''-H₂), 2.54 (br. s, 2 H, OH), 3.52 (dd, J = 11.7, 4.3 Hz, 1 H, 1-H_a), 3.70 (dd, J = 11.7, 4.3 Hz, 1 H, 1-H_b), 3.85 (m_c, 1 H, 3-H), 5.41-5.64 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H, 2''-H, 3''-H).

¹³C-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 17.80 (C-4), 17.9 (C-4', C-4''), 34.04, 35.37 (C-1', C-1''), 43.9 (C-2), 67.68 (C-1), 73.54 (C-3), 126.5 (C-3', C-3''), 128.3 (C-2', C-2'').

MS (DCI, NH₃): m/z = 216 [M+18], 233 [M+18+17], 414 [2M+18].

C₁₂H₂₂O₂ (198.30)

4.6.4. 2,2-Bis-(2-methyl-allyl)-butan-1,3-diol 211

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (350 mg) mit Essigsäure-2-methylallylester **158** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) erhielt man 25 mg (0.12 mmol, 60%) eines farblosen Öls.

R_f = 0.70 (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3372 (OH), 2994, 2962 (CH), 1655 (C=C), 1448, 1377 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 228.0 (3.147) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3 H, 4-H₃), 1.83 (s, 3 H, 2'-CH₃), 1.86 (s, 3 H, 2''-CH₃), 2.00 (d, J = 13.6 Hz, 2 H, 1'-H_a, 1''-H_a), 2.42 (d, J = 13.6 Hz, 2 H, 1'-H_b, 1''-H_b), 2.56 (br. s, 2 H, OH), 3.76 (br. s, 2 H, 1-H₂), 4.14 (q, J = 6.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.79-4.96 (m, 4 H, 3'-H₂, 3''-H₂).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 18.29 (C-4), 24.19 (2'-CH₃, 2''-CH₃), 38.05 (C-1', C-1''), 44.59 (C-2), 67.12 (C-1), 71.96 (C-3), 115.0 (C-3', C-3''), 143.8 (C-2', C-2'').

MS (DCI, NH₃): m/z = 216 [M+18], 233 [M+18+17].

C₁₁H₂₂O₂ (198.30)

4.6.5. 2,2-Bis(2-methyl-allyl)-propan-1,3-diol 212

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Methylmalonat **143** (350 mg) mit Essigsäure-2-methylallylester **158** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Diethylether = 2 : 1) erhielt man 17 mg (0.092 mmol, 37%) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.60$ (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3372$ (OH), 3020, 2971 (CH), 1648 (C=C) cm^{-1} .

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 232.0 (3.254) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, C_6D_6): $\delta = 1.78$ (s, 6 H, 2'- CH_3 , 2''- CH_3), 2.18 (s, 4 H, 1'- H_2 , 1''- H_2), 3.54 (s, 4 H, 1- H_2 , 3- H_2), 4.84 (m, 2 H, 3'- H_2), 4.93 (m, 2 H, 3''- H_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, C_6D_6): $\delta = 25.43$ (2'-C, 2''-C), 41.00 (C-1', C-1''), 43.56 (C-2), 67.96 (C-1, C-3), 115.1 (C-3', C-3''), 143.33 (C-2', C-2'').

MS (DCI, NH_3): $m/z = 202$ [M+18], 219 [M+18+17].

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (184.27)

4.6.6. (*E*)-2-(3-Methyl-5-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-pent-2-enyl)-butan-1,3-diol **213**

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg) mit (*E*)-Essigsäure-5-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-3-methyl-pent-2-enylester **159** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) wurden 5 mg (0.02 mmol, 8%) eines klaren Öls erhalten.

$R_f = 0.30$ (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3381$ (OH), 2935 (CH), 1659, 1651 (C=C), 1455, 1378 (CH_3) cm^{-1} .

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 217.5 (3.958), 255.1 (3.541), 289.2 (3.487) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 4- H_3), 1.73 (br. s, 5 H, 3'- CH_3 , OH), 1.95-2.26 (m, 4 H, 1'- H_2 , 4'- H_2), 2.18 (s, 9 H, 8'- CH_3 , 11'- CH_3), 2.63-2.75 (m, 2 H, 5'- H_2), 3.57-3.83 (m, 3 H, 1- H_2 , 3-H), 3.64 (s, 3 H, OMe), 3.68 (s, 3 H, OMe), 5.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.03$ (9'-C), 12.71 (8'-C), 13.11 (11'-C), 16.56 (3'-C), 21.43 (C-1'), 22.58 (C-4), 26.09 (C-5'), 39.91 (C-4'), 50.63 (C-2), 59.87, 60.96 (OMe), 62.87 (C-1), 70.01 (C-3), 118.1 (C-2'), 127.1 (C-11'), 127.9 (C-8'), 128.3 (C-9'), 131.6 (C-6'), 142.4 (C-3'), 152.9 (C-7'), 153.0 (C-10').

MS (DCI, NH_3): $m/z = 351$ [M+1], 368 [M+18], 718 [2M+18].

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (350.49)

4.6.7. 2,2-Diallyl-4-phenyl-butan-1,3-diol 219

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Phenylacetoacetat **218** (300 mg) mit Essigsäureallylester **199** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) erhielt man 36 mg (0.15 mmol, 73%) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.75$ (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3376$ (OH), 2975 (CH), 1673, 1638 (C=C) cm^{-1} .

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 235.0 (2.565) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.85$ (dd, $J = 14.5, 7.7$ Hz, 1 H, 1'-H_a), 1.99 (dd, $J = 14.5, 7.7$ Hz, 1 H, 1'-H_b), 2.26 (dd, $J = 14.3, 7.4$ Hz, 1 H, 1'-H_a), 2.48 (dd, $J = 14.3, 7.4$ Hz, 1 H, 1''-H_b), 2.71 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H, OH), 3.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, OH), 3.52 (dd, $J = 11.4, 6.1$ Hz, 1 H, 3-H_a), 3.67 (dd, $J = 11.4, 6.1$ Hz, 1 H, 3-H_b), 4.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, 1-H), 4.95-5.27 (m_c, 4 H, 3'-H₂, 3''-H₂), 5.71-6.08 (m_c, 2 H, 2'-H, 2''-H), 7.28-7.45 (m, 5 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 35.69, 36.04$ (C-1'', C-1'''), 44.18 (C-2), 67.03 (C-3), 79.94 (C-1), 118.2, 118.3 (C-3'', C-3'''), 127.6 (C-4'), 127.6, 127.8 (C-3', C-5'), 127.7, 127.9 (C-2'', C-2'''), 134.0, 134.1 (C-2', C-6'), 140.9 (C-1').

MS (DCI, NH_3): $m/z = 250$ [M+18], 267 [M+18+17], 482 [2M+18].

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (232.31)

4.6.8. 2-Cyclohex-2-enyl-butan-1,3-diol 227

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg) mit Essigsäurecyclohex-2-enylester **175** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (4 g, Pentan : Essigester = 10 : 1) erhielt man 21 mg (0.12 mmol, 59%) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.50$ (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3377$ (OH), 2968, 2931 (CH), 1652 (C=C), 1453, 1378 (CH_3) cm^{-1} .

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 234.0 (3.293) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ (d, $J = 5.9$ Hz, 3 H, 4-H₃), 1.34-1.84 (m, 6 H, 2-H, 1'-H, 5'-H₂, 6'-H₂), 1.99 (m_c, 2 H, 4'-H₂), 2.46 (br. s, 2 H, OH), 3.82 (m_c, 2 H, 1-H₂), 4.06-4.21 (m, 1 H, 3-H), 5.56-5.86 (m, 2 H, 2'-H, 3'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.00$ (C-4'), 22.57 (C-4), 24.90 (C-5'), 25.25 (C-6'), 34.65 (C-1'), 50.63 (C-2), 62.78 (C-1), 70.20 (C-3), 128.5, 128.6 (C-2', C-3').

MS (DCI, NH₃): m/z = 188 [M+18], 205 [M+18+17], 358 [2M+18].

C₁₀H₁₈O₂ (170.24)

4.6.9. 2-Cyclohex-2-enyl-propan-1,3-diol 228

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Methylmalonat **143** (350 mg) mit Essigsäure-cyclohex-2-enylester **175** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (4 g, Pentan : Essigester = 10 : 1) erhielt man 23 mg (0.14 mmol, 40%) eines gelben Öls.

R_f = 0.30 (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3350 (OH), 2927 (CH), 1650 (C=C) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 201.5 (4.653), 277.0 (2.574) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.30-1.87 (m, 6 H, 2-H, 1'-H, 5'-H₂, 6'-H₂), 1.93-2.12 (m, 3 H, 4'-H₂, OH), 2.31 (m_c, 1 H, 1'-H), 3.80-3.92 (m, 4 H, 1-H₂, 3-H₂), 5.54-5.83 (m, 2 H, 2'-H, 3'-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 21.87 (C-4'), 25.16 (C-5'), 26.15 (C-6'), 34.30 (C-1'), 46.54 (C-2), 64.45, 64.68 (C-1, C-3), 128.5, 129.4 (C-2', C-3').

MS (DCI, NH₃): m/z = 174 [M+18], 191 [M+18+17], 330 [2M+18].

C₉H₁₆O₂ (156.22)

4.6.10. 2-Cyclopent-2-enyl-butan-1,3-diol 229

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg) mit Essigsäure-cyclopent-2-enylester **176** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 10 : 1) erhielt man 16 mg (0.10 mmol, 49%) eines gelben Öls.

R_f = 0.38 (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3372 (OH), 3019, 2969 (CH), 1655 (C=C), 1458, 1377 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 235.0 (3.159) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H, 4-H₃), 1.57-1.97 (m, 3 H, 2-H, 5'-H₂), 2.21-2.55 (m, 5 H, 1'-H, 4'-H₂, OH), 3.45-4.18 (m, 3 H, 1-H₂, 3-H), 5.42-6.01 (m, 2 H, 2'-H, 3'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 21.94 (C-4), 27.76 (C-5'), 32.04 (C-4'), 41.12 (C-1'), 49.47 (C-2), 58.55 (C-1), 64.53 (C-3), 131.8, 132.1 (C-2', C-3').

MS (DCI, NH₃): m/z = 174 [M+18], 191 [M+18+17], 330 [2M+18].

C₉H₁₆O₂ (156.22)

4.6.11. 2-Cyclopent-2-enyl-propan-1,3-diol 230

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Methylmalonat **143** (300 mg) mit Essigsäure-cyclopent-2-enylester **176** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach Chromatographie an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 10 : 1) erhielt man 16 mg (0.11 mmol, 53%) eines gelben Öls.

R_f = 0.35 (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3355 (OH), 2934, 2889 (CH), 1652 (C=C) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 234.4 (3.314) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.45-1.65 (m, 1 H, 2-H), 1.67-1.85 (m, 1 H, 1'-H), 1.76 (m_c, 2 H, 5'-H₂), 2.17 (br.s, 2 H, OH), 2.31 (m_c, 2 H, 4'-H₂), 2.74 (m_c, 1 H, 1'-H), 3.71-3.95 (m, 4 H, 1-H₂, 3-H₂), 5.66-5.84 (m, 2 H, 2'-H, 3'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 27.76 (C-5'), 32.04 (C-4'), 44.02 (C-1'), 46.79 (C-2), 65.41, 65.53 (C-1, C-3), 131.8, 132.1 (C-2', C-3').

MS (DCI, NH₃): m/z = 160 [M+18], 176 [M+18+17], 302 [2M+18].

C₈H₁₄O₂ (142.19)

4.6.12. 2-(2-Methyl-cyclopent-2-enyl)-butan-1,3-diol 231

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg) mit Essigsäure-2-methyl-cyclopent-2-enylester **177** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 10 : 1) wurden 7 mg (0.04 mmol, 19%) eines farblosen Öls erhalten.

R_f = 0.44 (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3384 (OH), 3012, 2968 (CH), 1651 (C=C), 1450, 1375 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 229.0 (2.847) nm.

¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆): δ = 1.11 (d, J = 6.1 Hz, 3 H, 4-H₃), 1.43-1.94 (m, 3 H, 2-H, 5'-H₂), 1.60 (s, 3 H, 2'-CH₃), 2.05-2.23 (m, 4 H, 4'-H₂, OH), 2.57-2.74 (m, 1 H, 1'-H), 3.90-3.88 (m, 3 H, 1-H₂, 3-H), 5.20-5.39 (m, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, C₆D₆): δ = 22.58 (3'-CH₃), 23.80 (C-4), 25.95 (C-5'), 26.40 (C-1'), 31.42 (C-4'), 48.38 (C-2), 63.59 (C-1), 68.76 (C-3), 126.0 (C-2'), 140.7 (C-3').

MS (DCI, NH₃): m/z = 188 [M+18], 205 [M+18+17].

C₁₀H₁₈O₂ (170.24)

4.6.13. 2-(3-Methyl-cyclopent-2-enyl)-butan-1,3-diol 232

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg) mit Essigsäure-3-methyl-cyclopent-2-enylester **178** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 10 : 1) erhielt man 10 mg (0.060 mmol, 28%) eines farblosen Öls.

R_f = 0.40 (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3383 (OH), 2966, 2930 (CH), 1711 (C=C), 1454, 1377 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 225.0 (2.777) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, 4-H₃), 1.50-2.03 (m, 3 H, 2-H, 5'-H₂), 1.75 (s, 3 H, 3'-CH₃), 2.13-2.50 (m, 4 H, 4'-H₂, OH), 2.99 (m_c, 1 H, 1'-H), 3.72-4.29 (m, 3 H, 1-H₂, 3-H), 5.65-5.85 (m, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 16.75 (C-4), 22.41 (C-3', CH₃), 24.40 (C-5'), 34.34 (C-1'), 37.61 (C-4'), 50.53 (C-2), 61.27 (C-1), 69.17 (C-3), 126.9 (C-2'), 141.7 (C-3').

MS (DCI, NH₃): m/z = 188 [M+18], 205 [M+18+17].

C₁₀H₁₈O₂ (170.24)

4.6.14. 2-(3-Methyl-cyclopent-2-enyl)-propan-1,3-diol 233

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Methylmalonat **143** (300 mg) mit Essigsäure-3-methyl-cyclopent-2-enylester **178** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 10 : 1) erhielt man 5 mg (0.03 mmol, 14%) eines farblosen Öls.

R_f = 0.35 (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3365 (OH), 2970, 2957 (CH), 1642 (C=C) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 227.1 (3.258) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.45-1.98 (m, 3 H, 2-H, 5'-H₂), 1.73 (s, 3 H, 3'-CH₃), 2.01-2.42 (m, 4 H, 4'-H₂, OH), 2.67 (m_c, 1 H, 1'-H), 3.66-4.01 (m, 4 H, 1-H₂, 3-H₂), 5.56-5.70 (m, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 16.75 (C-4), 22.41 (C-3', CH₃), 24.40 (C-5'), 34.34 (C-1'), 37.61 (C-4'), 46.53 (C-2), 65.23 (C-1, C-3), 126.9 (C-2'), 141.7 (C-3').

MS (DCI, NH₃): m/z = 174 [M+18], 191 [M+18+17], 330 [2M+18].

C₉H₁₆O₂ (156.22)

4.6.15. (*E*)-2,2-Bis(3-phenylallyl)-butan-1,3-diol **239**

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg) mit (*E*)-Essigsäure-3-phenylallylester **160** 4 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) wurden 35 mg (0.11 mmol, 52%) einer klaren Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.60 (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3372 (OH), 3034, 2970 (CH), 1651 (C=C), 1448, 1378 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 202.5 (4.510), 252.0 (4.409), 283.5 (3.472), 293.0 (3.255) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 3 H, 4-H₃), 2.09 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1 H, 1'-H_a), 2.37 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1 H, 1'-H_b), 2.46 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 1''-H₂), 2.86 (br. s, 2 H, OH), 3.65 (d, J = 10.7 Hz, 1 H, 1-H_a), 3.83 (d, J = 10.7 Hz, 1 H, 1-H_b), 3.97 (q, J = 6.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.25 (dt, J = 15.5, 7.5 Hz, 1 H, 2'-H), 6.33 (dt, J = 15.5, 7.5 Hz, 1 H, 2''-H), 6.46 (d, J = 15.5 Hz, 1 H, 3'-H), 6.48 (d, J = 15.5 Hz, 1 H, 3''-H), 7.15-7.42 (m, 10 H, Ph-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 18.09 (C-4), 34.63, 36.19 (C-1', C-1''), 45.04 (C-2), 67.65 (C-1), 73.62 (C-3), 125.8, 126.0 (C-3', C-3''), 126.0 (C-5', C-9', C-5'', C-9''), 127.1, 127.2 (C-2', C-2''), 128.5, 128.5 (C-7', C-7''), 133.1 (C-6', C-8', C-6'', C-8''), 137.3, 137.3 (C-4', C-4'').

MS (DCI, NH₃): m/z = 338 [M+18], 355 [M+18+17], 658 [2M+18].

C₂₂H₂₆O₂ (320.44)

4.6.16. (*E*)-2,2-Bis(3-phenylallyl)-propan-1,3-diol 240

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Methylmalonat **143** (300 mg) mit (*E*)-Essigsäure-3-phenylallylester **160** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) erhielt man 37 mg (0.12 mmol, 57%) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.55$ (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3384$ (OH), 3026, 2925 (CH), 1651 (C=C), 744, 693 (monosubst. Aromat) cm^{-1} .

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 202.0 (4.550), 251.5 (4.420), 283.5 (3.481), 293.0 (3.273) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.28$ (d, $J = 7.4$ Hz, 4 H, $1'\text{-H}_2$, $1''\text{-H}_2$), 2.56 (br. s, 2 H, OH), 3.68 (s, 4 H, 1-H_2 , 3-H_2), 6.27 (dt, $J = 15.7$, 7.4 Hz, 2 H, $2'\text{-H}$, $2''\text{-H}$), 6.48 (d, $J = 15.7$, 2 H, $3'\text{-H}$, $3''\text{-H}$), 7.15-7.41 (m, 10 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 35.38$ (C- $1'$, C- $1''$), 43.34 (C-2), 68.23 (C-1, C-3), 125.4 (C- $2'$, C- $2''$), 126.0 (C- $5'$, C- $9'$, C- $5''$, C- $9''$), 127.1 (C- $3'$, C- $3''$), 128.5 (C- $6'$, C- $8'$, C- $6''$, C- $8''$), 133.1 (C- $7'$, C- $7''$), 137.2 (C- $4'$, C- $4''$).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 326$ [M+18].

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (308.41)

4.6.17. (*E*)-2,2-Bis(3-(4-dimethylaminophenyl)-allyl)-butan-1,3-diol 241

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg) mit (*E*)-Essigsäure-3-(4-dimethylaminophenyl)-allylester **179** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) wurden 32 mg (0.071 mmol, 34%) eines klaren Öls erhalten.

$R_f = 0.65$ (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3376$ (OH), 2924, 2887 (CH), 1610 (C=C), 1479, 1352 (CH_3) cm^{-1} .

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 200.5 (4.559), 295.5 (1.441) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 4-H_3), 2.06 (dd, $J = 13.8$, 6.9 Hz, 1 H, $1'\text{-H}_a$), 2.34 (dd, $J = 13.8$, 6.9 Hz, 1 H, $1'\text{-H}_b$), 2.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H, $1''\text{-H}_2$), 2.76-2.90 (m, 2 H, OH), 2.95 (s, 12 H, NCH_3), 3.64 (dd, $J = 11$, 5.2 Hz, 1 H, 1-H_a), 3.82 (dd, $J = 11$, 5.2 Hz, 1 H, 1-H_b), 3.98 (m_c , 1 H, 3-H), 6.08 (dt, $J = 15.4$, 6.4 Hz, 1 H, $2'\text{-H}$), 6.09 (dt, $J = 15.4$, 6.4 Hz, 1 H, $2''\text{-H}$), 6.38 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, $3'\text{-H}$), 6.40 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H, $3''\text{-H}$).

H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 4 H, 6'-H, 8'-H, 6''-H, 8''-H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 4 H, 5'-H, 9'-H, 5''-H, 9''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.10$ (C-4), 34.38, 36.25 (C-1', C-1''), 43.48, 43.51 (NCH₃), 45.12 (C-2), 67.51 (C-1), 73.54 (C-3), 113.1, 113.2 (C-6', C-8', C-6'', C-8''), 124.3 (C-4', C-4''), 125.7, 126.0 (C-3', C-3''), 127.0, 127.1 (C-5', C-9', C-5'', C-9''), 127.2, 127.3 (C-2', C-2''), 137.3, 143.5, 143.7 (C-7', C-7'').

MS (DCI, NH₃): $m/z = 426$ [M+18], 443 [M+18+17].

C₂₆H₃₆N₂O₂ (408.57)

4.6.18. (*E*)-2,2-Bis(3-(4-dimethylaminophenyl)-allyl)-propan-1,3-diol **242**

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Methylmalonat **143** (300 mg) mit (*E*)-Essigsäure-3-(4-dimethylaminophenyl)-allylester **179** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) wurden 15 mg (0.037 mmol, 18%) eines klaren Öls erhalten.

R_f = 0.60 (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3372$ (OH), 2989, 2958 (CH), 1602 (C=C) 812 (*p*-subst. Aromat) cm^{-1} .

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 201.7 (4.021), 294.3 (2.044) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.18$ (br. s, 2 H, OH), 2.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 4 H, 1'-H₂, 1''-H₂), 2.94 (s, 12 H, NCH₃), 3.67 (s, 4 H, 1-H₂, 3-H₂), 6.07 (dt, $J = 15.1, 7.5$ Hz, 2 H, 2'-H, 2''-H), 6.39 (d, $J = 15.1$ Hz, 2 H, 3'-H, 3''-H), 6.63-6.74 (m, 4 H, 6'-H, 8'-H, 6''-H, 8''-H), 7.23-7.32 (m, 4 H, 5'-H, 9'-H, 5''-H, 9''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 34.67$ (C-1', C-1''), 40.69, 40.82 (4*NCH₃), 45.75 (C-2), 67.56, 67.60 (C-1, C-3), 112.6, 112.8 (C-6', C-8', C-6'', C-8''), 126.9, 129.9 (C-2', C-3', C-2'', C-3''), 132.7 (C-5', C-9', C-5'', C-9''), 149.8 (C-7', C-7'').

MS (DCI, NH₃): $m/z = 395$ [M+1], 412 [M+18].

C₂₅H₃₄N₂O₂ (394.55)

4.6.19. (*E*)-2,2-Bis(3-(3-methoxyphenyl)-allyl)-butan-1,3-diol **243**

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg) mit (*E*)-Essigsäure-3-(3-methoxyphenyl)-allylester **180** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) wurden 17 mg (0.044 mmol, 23%) eines klaren Öls erhalten.

$R_f = 0.30$ (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3356$ (OH), 3026, 2937 (CH), 1599, 1579 (C=C), 1454, 1377 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 216.0 (4.934), 257.0 (4.450), 294.5 (3.804) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.31$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H, 4-H₃), 2.09 (dd, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1 H, 1'-H_a), 2.38 (dd, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1 H, 1'-H_b), 2.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H, 1''-H₂), 2.68 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 3-OH), 2.77 (br. s, 1 H, 1-OH), 3.65 (dd, $J = 11.3, 5.1$ Hz, 1 H, 1-H_a), 3.80 (s, 6 H, OMe), 3.83 (dd, $J = 11.3, 5.1$ Hz, 1 H, 1-H_b), 3.97 (m_c, 1 H, 3-H), 6.24 (dt, $J = 15.5, 7.6$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.28 (dt, $J = 15.5, 7.6$ Hz, 1 H, 2''-H), 6.44 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H, 3'-H), 6.45 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H, 3''-H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, 7'-H, 7''-H), 6.88 (s, 2 H, 5'-H, 5''-H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, 9'-H, 9''-H), 7.22 (t, $J = 8.2$ Hz, 2 H, 8'-H, 8''-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.01$ (C-4), 34.51 (C-1'), 36.15 (C-1''), 44.88 (C-2), 55.22 (2*OMe), 65.16 (C-1), 73.57 (C-3), 111.5 (C-5', C-5''), 112.6 (C-7', C-7''), 118.7 (C-9', C-9''), 126.3 (C-3', C-3''), 129.5 (C-2', C-2''), 132.9 (C-8', C-8''), 138.8 (C-4', C-4''), 159.7 (C-6', C-6'').

MS (DCI, NH₃): $m/z = 400$ [M+18], 782 [2M+18].

C₂₄H₃₀O₄ (382.49)

4.6.20. (*E*)-2-(3-(3-Methoxyphenyl)-allyl)-propan-1,3-diol **244**

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Methylmalonat **143** (300 mg) mit (*E*)-Essigsäure-3-(3-methoxyphenyl)-allylester **180** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) wurden 11 mg (0.050 mmol, 24%) eines klaren Öls erhalten.

$R_f = 0.25$ (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3374$ (OH), 2931 (CH), 1598, 1579 (C=C), 1454, 1383 (CH₃), 774, 690 (*m*-disubst. Aromat) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 215.5 (4.346), 254.4 (4.056), 294.0 (3.376) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.85$ -2.06 (m, 3 H, 2-H, OH), 2.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H, 1'-H₂), 3.67-3.94 (m, 7 H, 1-H₂, 3-H₂, OCH₃), 6.19 (dt, $J = 16.0, 7.1$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.41 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 3'-H), 6.72-6.98 (m, 3 H, 5'-H, 7'-H, 9'-H), 7.16-7.25 (m, 1 H, 8'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 31.60$ (C-1'), 42.24 (C-2), 55.21 (OMe), 65.87 (C-1, C-3), 111.3 (C-2''), 112.7 (C-5'), 118.6 (C-7), 128.2 (C-2'), 129.5 (C-3'), 131.7 (C-8'), 138.7 (C-4'), 159.7 (C-6').

MS (DCI, NH₃): $m/z = 240$ [M+18], 257 [M+18+17].

C₁₃H₁₈O₃ (222.28)**4.6.21. (E)-2-(1-Ethyl-3-phenylallyl)-butan-1,3-diol 246**

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg) mit (*E*)-Essigsäure-1-ethyl-3-phenylallylester **161** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 10 : 1) erhielt man 13 mg (0.056 mmol, 27%) eines farblosen Öls.

R_f = 0.60 (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3346 (OH), 3012, 2968 (CH), 1623 (C=C), 1448, 1378 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 202.8 (4.421), 251.2 (4.428), 282.4 (3.671), 291.0 (3.267) nm.

¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆): δ = 0.80-1.89 (m, 9 H, 2-H, 4-H₃, 1''-H₂, 2''-H₃), 2.20-2.40 (m, 1 H, 1'-H), 3.72 (m_c, 2 H, 1-H₂), 3.90 (m_c, 1 H, 3-H), 5.93 (dd, J = 15.6, 7.3 Hz, 1 H, 2'-H), 6.31 (d, J = 15.6, 1 H, 3'-H), 6.19-7.34 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, C₆D₆): δ = 12.21 (C-2''), 22.07 (C-4), 24.95 (C-1''), 32.25 (C-1'), 49.63 (C-2), 67.55 (C-1), 73.58 (C-3), 125.7 (C-3'), 126.1 (C-5', C-9'), 127.1 (C-2'), 128.6 (C-7'), 133.2 (C-6', C-8'), 137.3 (C-4').

MS (DCI, NH₃): m/z = 235 [M+1], 252 [M+18].

C₁₅H₂₂O₂ (234.33)**4.6.22. (E)-2,2-Bis(3-furan-3-yl-allyl)-butan-1,3-diol 251**

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg) mit Essigsäure-1-furan-3-yl-allylester **190** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) wurden 15 mg (0.051 mmol, 23%) eines säureempfindlichen Öls erhalten.

R_f = 0.60 (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3320 (OH), 3047, 2978 (CH), 1612 (C=C), 1451, 1380 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 222.9 (3.546), 297.9 (3.105) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, 4-H₃), 2.03 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 1 H, 1'-H_a), 2.31 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 1 H, 1'-H_b), 2.39 (d, J = 7.2 Hz, 1''-H₂), 2.55 (br. s, 2 H, OH), 3.62 (d, J = 10.6 Hz, 1 H, 1-H_b), 3.94 (q, J = 6.9 Hz, 3 H, 3-H), 5.96 (dt, J = 15.7, 7.5 Hz, 1 H, 2'-H), 6.02 (dt, J = 15.7, 7.5 Hz, 1 H, 2''-H), 6.31 (d, J = 15.8 Hz, 1 H, 3'-H),

6.33 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H, 3''-H), 6.47-6.55 (m_c, 2 H, 8'-H, 8''-H), 7.33-7.43 (m, 4 H, 5'-H, 7'-H, 5''-H, 7''-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.07$ (C-4), 34.54, 36.08 (C-1', C-1''), 44.83 (C-2), 67.61 (C-1), 73.57 (C-3), 107.4 (C-8', C-8''), 122.7 (C-3', C-3''), 124.2 (C-4', C-4''), 125.3 (C-2', C-2''), 139.7 (C-5', C-5''), 143.7 (C-7', C-7'').

MS (DCI, NH₃): $m/z = 320$ [M+18], 337 [M+18+17].

C₁₈H₂₂N₂O₄ (302.36)

4.6.23. (E)-2,2-Bis(3-furan-3-yl-allyl)-propan-1,3-diol 252

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Methylmalonat **143** (300 mg) mit Essigsäure-1-furan-3-yl-allylester **190** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) erhielt man 12 mg (0.042 mmol, 20%) eines säureempfindlichen Öls.

$R_f = 0.50$ (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3345$ (OH), 2926 (CH), 1713 (C=C) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 225.0 (3.834), 297.0 (3.449) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.72$ (br. s, 2 H, OH), 2.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 4 H, 1'-H₂, 1''-H₂), 3.66 (s, 4 H, 1-H₂, 3-H₂), 5.97 (dt, $J = 15.1, 7.1$ Hz, 2 H, 2'-H, 2''-H), 6.33 (d, $J = 15.1, 2$ H, 3'-H, 3''-H), 6.52 (m_c, 2 H, 8'-H, 8''-H), 7.33-7.42 (m, 4 H, 5'-H, 7'-H, 5''-H, 7''-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 35.40$ (C-1', C-1''), 43.15 (C-2), 68.53 (C-1, C-3), 107.4 (C-8', C-8''), 121.4 (C-3', C-3''), 124.1 (C-4', C-4''), 124.9 (C-2', C-2''), 139.7 (C-5', C-5''), 143.4 (C-7', C-7'').

MS (DCI, NH₃): $m/z = 306$ [M+18], 323 [M+18+17].

C₁₇H₂₀O₄ (288.33)

4.6.24. (E)-2,2-Bis(3-thiophen-2-yl-allyl)-butan-1,3-diol 253

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg) mit Essigsäure-1-thiophen-2-yl-allylester **191** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) erhielt man 14 mg (0.042 mmol, 20%) eines säureempfindlichen Öls.

$R_f = 0.55$ (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3417$ (OH), 2979, 2930 (CH), 1710, 1660 (C=C), 1437, 1380 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 237.7 (3.907), 280.4 (3.939) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.30$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, 4-H₃), 2.06 (d, $J = 14.1, 7.9$ Hz, 1 H, 1'-H_a), 2.34 (dd, $J = 14.1, 7.9$ Hz, 1 H, 1'-H_b), 2.42 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H, 1''-H₂), 2.49-2.69 (m_c, 2 H, OH), 3.64 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1 H, 1-H_a), 3.82 (dd, $J = 10.4, 4.7$ Hz, 1 H, 1-H_b), 3.96 (m_c, 1 H, 3-H), 6.07 (dt, $J = 15.7, 6.1$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.08 (dt, $J = 15.7, 6.1$ Hz, 1 H, 2''-H), 6.59 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H, 3'-H), 6.61 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H, 3''-H), 6.85-7.00 (m, 4 H, 7'-H, 8'-H, 7''-H, 8''-H), 7.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H, 6'-H, 6''-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.12$ (C-4), 34.47 (C-1', C-1''), 45.09 (C-2), 67.52 (C-1), 73.50 (C-3), 123.5 (C-5', C-5''), 124.7 (C-3', C-3''), 125.5 (C-6', C-6''), 126.4 (C-7', C-7''), 127.3 (C-2', C-2''), 142.5 (C-4', C-4'').

MS (DCI, NH₃): $m/z = 352$ [M+18], 369 [M+18+17].

C₁₈H₂₂O₂S₂ (334.49)

4.6.25. (E)-2,2-Bis(3-thiophen-2-yl-allyl)-propan-1,3-diol 254

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Methylmalonat **143** (300 mg) mit Essigsäure-1-thiophen-2-yl-allylester **191** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) erhielt man 10 mg (0.029 mmol, 14%) eines säureempfindlichen Öls.

R_f = 0.65 (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3372$ (OH), 2996, 2970 (CH), 1621 (C=C) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 240.2 (3.605), 278.4 (3.158) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.04$ (br. s, 2 H, OH), 2.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 1'-H, 1''-H), 3.67 (s, 4 H, 1-H₂, 3-H₂), 6.09 (dt, $J = 15.6, 7.5$ Hz, 2 H, 2'-H, 2''-H), 6.60 (d, $J = 15.6$ Hz, 2 H, 3'-H, 3''-H), 6.87-6.98 (m, 4 H, 6'-H, 7'-H, 6''-H, 7''-H), 7.12 (d, $J = 4.7$ Hz, 2 H, 5'-H, 5''-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 34.47$ (C-1', C-1''), 43.09 (C-2), 68.52 (C-1, C-3), 123.5 (C-5', C-5''), 124.7 (C-3', C-3''), 125.5 (C-6', C-6''), 126.4 (C-7', C-7''), 127.3 (C-2', C-2''), 142.5 (C-4', C-4'').

MS (DCI, NH₃): $m/z = 338$ [M+18], 355 [M+18+17].

C₁₇H₂₀O₂S₂ (320.47)

4.7. Verwendung von Allylcarbonaten

4.7.1. 2,2-Diallyl-butan-1,3-diol 202

Gemäß AAV 7 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg) mit Allyl-ethyl-carbonat **196** 5 h bei Raumtemperatur gerührt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) erhielt man 24 mg (0.14 mmol, 68%) eines farblosen Öls.

Spektroskopische Daten siehe 4.6.1.

4.7.2. (*E*)-2,2-Bis(3-phenylallyl)-butan-1,3-diol 239

Gemäß AAV 7 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg) mit (*E*)-3-Phenylallyl-ethyl-carbonat **198** 5 h bei Raumtemperatur gerührt und gemäß AAV 8 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) wurden 51 mg (0.16 mmol, 75%) eines farblosen Öls erhalten.

Spektroskopische Daten siehe 4.6.15.

4.8. Verwendung von Allylchloriden

4.8.1. 2-(2-Methyl-allyl)-propan-1,3-diol 257 und 2,2-Bis(2-methyl-allyl)-propan-1,3-diol 212

Polymergebundenes Methylmalonat **143** (500 mg) wurde in trockenem THF (4 ml) gequollen und die Suspension entgast, indem 1 h lang Argon durch die Reaktionsmischung geleitet wurde. Bei 0 °C gab man *n*-Butyllithium (0.24 ml, 0.37 mmol, 15% in Hexan, 1 eq.) zu, ließ auf Raumtemperatur kommen und rührte für 15 min. Anschließend wurden 3-Chlor-2-methylprop-1-en **255** (0.36 ml, 0.33 g, 3.7 mmol, 10 eq.) und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (86 mg, 0.075 mmol, 20 mol%) hinzugefügt und für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde abfiltriert, das Harz mit THF (20 ml), DMF (20 ml), THF (20 ml), MeOH (20 ml) und CH₂Cl₂ (20 ml) gewaschen und bei 55 °C im Vakuum getrocknet.

Gemäß AAV 8 wurde die polymergebundene Verbindung von der festen Phase abgespalten. Nach Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Diethylether = 1 : 1) erhielt man 14 mg (0.10 mmol, 28%) **257** und 7 mg (0.04 mmol, 10%) **212** als klare Öle.

R_f (**257**) = 0.25 (Diethylether).

R_f (**212**) = 0.70 (Diethylether).

Spektroskopische Daten der Verbindung **212** siehe 4.6.5.

257:

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3358 (OH), 3031, 2977 (CH), 1634 (C=C), 1451, 1381 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 231.0 (3.149) nm.

¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆): δ = 1.65 (s, 3 H, 2'-CH₃), 1.91 (m_c, 3 H, 2-H, 1'-H₂), 3.53 (dd, J = 10.0, 4.9 Hz, 2 H, 1-H_a, 3-H_a), 3.67 (dd, J = 10.0, 4.9 Hz, 2 H, 1-H_b, 3-H_b), 4.80 (d, J = 7.3 Hz, 2 H, 3-H₂).

¹³C-NMR (75.5 MHz, C₆D₆): δ = 22.24 (2'-CH₃), 36.76 (C-1'), 40.18 (C-2), 65.14 (C-1, C-3), 112.2 (C-3'), 143.7 (C-2').

MS (DCI, NH₃): m/z = 148 [M+18], 165 [M+18+17].

C₇H₁₄O₂ (130.18)

4.9. Verwendung von Bisallyltemplaten

4.9.1. 2,2-Bis-(4-acetoxybut-2-enyl)-1,3-diacetoxy-butan 280

Gemäß AAV 8 wurde der polymergebundene Allylalkohol **274** (250 mg) von der festen Phase abgespalten. Anschließend wurde gemäß AAV 3 mit Essigsäureanhydrid (4 eq.) acetyliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 10 : 1) erhielt man 20 mg (0.052 mmol, 30%) eines farblosen Öls.

R_f = 0.30 (Pentan : Essigester = 10 : 1).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2984, 2946 (CH), 1739 (C=O), 1659 (C=C), 1441, 1373 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 234.4 (3.259), 257.4 (3.547) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 4-H₃), 2.06 (s, 12 H, COCH₃), 2.12-2.28 (m, 4 H, 1'-H₂, 1''-H₂), 3.86-4.11 (m, 3 H, 1-H₂, 3-H), 4.52 (d, J = 6.3 Hz, 4 H, 4'-H₂, 4''-H₂), 5.53-5.87 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H, 2''-H, 3''-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 16.12 (C-4), 21.12, 21.23, 21.36, 22.11 (1-CO₂CH₃, 3-CO₂CH₃, 4'-CO₂CH₃, 4''-CO₂CH₃), 32.13, 32.29 (C-1', C-1''), 37.89 (C-2), 68.12 (C-1), 70.55, 70.84 (C-4', C-4''), 76.45 (C-3), 128.2, 128.3 (C-3', C-3''), 129.4, 129.6 (C-2', C-2''), 171.0, 171.0, 171.1, 171.2 (C=O).

MS (DCI, NH₃): m/z = 416 [M+18].

C₂₀H₃₀O₈ (398.45)

4.9.2. Synthese von polymergebundenem (*E*)-2,2-Bis(4-Acetoxy-but-2-enyl)-acetoacetat **281**

Gemäß AAV 7 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (500 mg) mit (*Z*)-Ethyl-4-hydroxybut-2-encarbonat **275** (5 eq.) 15 h bei Raumtemperatur gerührt und in Anlehnung an AAV 3 das erhaltene Produkt mit Essigsäureanhydrid (10 eq.) acetyliert.

4.9.3. (*E*)-2,12-Diacetyl-7-methoxycarbonyl-tridec-4,9-diendisäure-dimethylester **285**

In Anlehnung an AAV 6 wurde polymergebundenes Allylacetat **281** (250 mg) mit Methylacetoacetat **205** (20 eq.) 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 9 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 3 : 1) erhielt man 35 mg (0.081 mmol, 50%) eines farblosen Öls.

R_f = 0.15 (Pentan : Essigester = 3 : 1).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2955 (CH), 1737 (C=O), 1437, 1361 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 233.5 (3.914), 260.0 (3.609) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.07-2.46 (m, 5 H, 6-H₂, 7-H, 8-H₂), 2.21 (s, 6 H, COCH₃), 2.54 (m_c, 4 H, 3-H₂, 11-H₂), 3.47 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, 2-H, 12-H), 3.64 (s, 3 H, 2-CO₂CH₃), 3.73 (s, 6 H, 1-OCH₃, 13-OCH₃), 5.31-5.45 (m, 4 H, 4-H, 5-H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 29.10, 29.14 (COCH₃), 31.10, 31.14 (C-3, C-11), 34.33, 34.49 (C-6, C-8), 45.33 (C-7), 51.47, 52.43 (OCH₃), 128.11, 128.2 (C-5, C-9), 129.9, 129.9 (C-4, C-10), 169.7 (C-1, C-13), 175.1 (7-C=O), 202.4 (2-C=O, 12-C=O).

MS (DCI, NH₃): m/z = 428 [M+18].

C₂₁H₃₀O₈ (410.45)

4.9.4. (E)-2,7,12-Trismethoxycarbonyl-tridec-4,9-diendisäure-dimethylester 286

In Anlehnung an AAV 6 wurde polymergebundenes Allylacetat **281** (250 mg) mit Dimethylmalonat **282** (20 eq.) 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 9 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 3 : 1) erhielt man 31 mg (0.070 mmol, 40%) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.10$ (Pentan : Essigester = 3 : 1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2955$ (CH), 1732 (C=O), 1438, 1341 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 237.4 (3.148), 259.4 (3.015) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.11$ -2.53 (m, 5 H, 6-H₂, 7-H, 8-H₂), 2.58 (m_c, 4 H, 3-H₂, 11-H₂), 3.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H, 2-H, 12-H), 3.65 (s, 3 H, 7-CO₂CH₃), 3.73 (s, 12 H, 1-OCH₃, 2-CO₂CH₃, 12-CO₂CH₃, 13-OCH₃), 5.39-5.48 (m, 4 H, 4-H, 5-H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 31.80$ (C-3, C-11), 34.28, 34.47 (C-6, C-8), 45.27 (C-7), 51.44, 51.75 (C-2, C-12), 52.49, 52.56 (OCH₃), 126.9, 128.0 (C-5, C-9), 130.1, 130.2 (C-4, C-10), 169.2 (C-1, C-13, 2-C=O, 12-C=O), 175.0 (7-C=O).

MS (DCI, NH₃): $m/z = 460$ [M+18].

C₂₁H₃₀O₁₀ (442.45)

4.9.5. (E)-6-Hydroxy-2-(4-hydroxybut-2-enyl)-hexen-4-ensäure-methylester 288

Gemäß AAV 9 wurde der polymergebundene Allylalkohol **281** (200 mg) von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 3 : 1) erhielt man 14 mg (0.067 mmol, 48%) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.05$ (Pentan : Essigester = 1 : 1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3358$ (OH), 3010, 2980 (CH), 1739 (C=O), 1638 (C=C) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 224.0 (2.687) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.18$ -2.57 (m, 5 H, 2-H, 3-H₂, 1'-H₂), 3.35 (br. s, 2 H, OH), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 4.06 (d, $J = 4.1$ Hz, 4 H, 6-H₂, 4-H₂), 5.58-5.69 (m, 4 H, 4-H, 5-H, 2'-H, 3'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 34.16$ (C-3', C-1'), 45.07 (C-2), 51.63 (OCH₃), 63.24 (C-6, C-4'), 128.8 (C-5, C-3'), 131.5 (C-4, C-2'), 175.3 (C=O).

MS (DCI, NH₃): $m/z = 232$ [M+18], 446 [2M+18].

C₁₁H₁₈O₄ (214.25)

4.10. Variation der Abspaltungsbedingungen

4.10.1. 2,2-Diallyl-malonsäure-dimethylester 262

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Methylmalonat **143** (300 mg) mit Essigsäureallylester **199** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 9 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 25 : 1) erhielt man 18 mg (0.086 mmol, 41%) eines säureempfindlichen Öls.

$R_f = 0.50$ (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2970, 2961$ (CH), 1732 (C=O), 1648 (C=C), 1445, 1380 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 226.0 (3.843) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.64$ (d, $J = 7.5$ Hz, 4 H, 1'-H₂, 1''-H₂), 3.72 (s, 6 H, OMe), 5.07 (d, $J = 11.7$ Hz, 2 H, 3'-H_a, 3''-H_a), 5.14 (d, $J = 15.3$ Hz, 2 H, 3'-H_b, 3''-H_b), 5.64 (ddd, $J = 15.3, 11.7, 7.5$ Hz, 2 H, 2'-H, 2''-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 36.94$ (C-1', C-1''), 52.38 (2*OMe), 57.64 (C-2), 119.2 (C-3', C-3''), 132.2 (C-2', C-2''), 171.1 (C=O).

MS (DCI, NH₃): $m/z = 213$ [M+1], 230 [M+18], 247 [M+18+17].

C₁₁H₁₆O₄ (212.24)

4.10.2. (E)-5-Phenyl-2-(3-phenylallyl)-pent-4-ensäure-methylester 263

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg) mit (E)-Essigsäure-3-phenylallylester **160** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 9 das erhaltene Produkt von der festen Phase abgespalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (5 g, Pentan : Essigester = 25 : 1) erhielt man 34 mg (0.11 mmol, 53%) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.55$ (Pentan : Essigester = 5 : 1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3029, 2953$ (CH), 1728 (C=O), 1651 (C=C) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 249.0 (3.815), 282.5 (2.772), 292.0 (2.924) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.37$ -2.75 (m, 5 H, 2-H, 3-H₂, 1'-H₂), 3.68 (s, 3 H, OMe), 6.08 (dt, $J = 15.5, 6.9$ Hz, 2 H, 4-H, 2'-H), 6.45 (d, $J = 15.5$ Hz, 2 H, 5-H, 3'-H), 7.16-7.40 (m, 10 H, Ph-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 35.51$ (C-3, C-1'), 45.80 (C-2), 51.09 (OCH₃), 126.5 (C-7, C-11, C-5', C-9'), 127.1 (C-4, C-2'), 128.7 (C-8, C-10, C-6', C-8'), 129.0 (C-9, C-7'), 132.7 (C-5, C-3'), 137.8 (C-6, C-4'), 174.7 (C=O).

MS (DCI, NH₃): m/z = 307 [M+1], 324 [M+18], 341 [M+18+17].

C₂₁H₂₂O₂ (306.39)

4.10.3. 2-Allyl-pent-4-ensäure 264

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (200 mg) mit Essigsäureallylester **199** 5 h am Rückfluß erhitzt und gemäß AAV 9 das erhaltene Produkt unter Zusatz eines Tropfen Wassers von der festen Phase abgespalten. Man erhielt 11 mg (0.074 mmol, 56%) eines farblosen Öls.

R_f = 0.55 (Pentan : Essigester = 5 : 1).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3080, 2981 (CH), 1710 (C=O), 1643 (C=C) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 234.3 (3.181) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.31-2.65 (m, 6 H, 2-H, 3-H₂, 1'-H₂, OH), 5.07 (d, *J* = 11.3 Hz, 2 H, 5-H_a, 3'-H_a), 5.11 (d, *J* = 15.4 Hz, 2 H, 5-H_b, 3'-H_b), 5.80 (ddt, *J* = 15.4, 11.3, 6.5 Hz, 2 H, 4-H, 2'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 35.14 (C-3, C-1'), 45.10 (C-2), 118.3 (C-5, C-3'), 139.1 (C-4, C-2'), 178.4 (C=O).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 140 (10) [M⁺], 99 (95) [M⁺-Allyl], 95 (100) [M⁺-CO₂H], 41 (90) [Allyl].

C₈H₁₂O₂ (140.18)

4.10.4. N,N'-Dibenzylmalonamid 266

Polymergebundenes Methylmalonat **143** (300 mg, 1 eq.) wurde in trockenem THF (5 ml) gequollen, mit Benzylamin (0.452 g, 4.2 mmol, 20 eq.) versetzt und für 14 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Harz filtriert und mit MeOH (20 ml) und CH₂Cl₂ (20 ml) gewaschen. Die aus der Waschlösung auskristallisierende Zielverbindung wurde abfiltriert, mit Et₂O (5 ml) gewaschen und bei 55 °C 1 h im Vakuum getrocknet. Man erhielt 29 mg (0.10 mmol, 48%) **266** als weißes Pulver.

R_f = 0.15 (Pentan : Essigester = 3 : 1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.07 (br. s, 2 H, NH), 3.24 (s, 2 H, 2-H₂), 4.45 (s, 4 H, 1'-H₂, 1''-H₂), 7.13-7.41 (m, 10 H, Ph-H).

C₁₇H₁₈O₂N₂ (282.33)

4.11. Heck-Reaktionen an der festen Phase

4.11.1. (*E*)-2,2-Bis(3-phenylallyl)-butan-1,3-diol **239**

Polymergebundenes 2,2-Diallylacetoacetat **200** (300 mg, 1 eq.) wurde in trockenem MeCN (4 ml) gequollen und die Suspension entgast, indem 1 h lang Argon durch die Reaktionsmischung geleitet wurde. Man fügte Iodbenzol (0.25 ml, 0.45 g, 2.2 mmol, 10 eq.), Triethylamin (0.091 ml, 0.066 g, 0.66 mmol, 3 eq.) und Palladiumacetat (10 mg, 0.045 mmol, 20 mol%) hinzu und erhitze für 7 h auf 80 °C. Anschließend wurde abfiltriert, das Harz mit DMF (20 ml), THF (20 ml), MeOH (20 ml) und CH₂Cl₂ (20 ml) gewaschen und bei 55 °C im Vakuum getrocknet.

Gemäß AAV 8 wurde die Zielverbindung von der festen Phase abgespalten und man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (4 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) 43 mg (0.13 mmol, 64%) **239** als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten siehe 4.6.15.

4.11.2. (*E*)-2,2-Bis(3-(3-methoxyphenyl)-allyl)-butan-1,3-diol **243**

Polymergebundenes 2,2-Diallylacetoacetat **200** (300 mg, 1 eq.) wurde in trockenem THF (4 ml) gequollen und die Suspension entgast, indem 1 h lang Argon durch die Reaktionsmischung geleitet wurde. Man fügte 3-Iodanisol (0.52 ml, 0.52 g, 2.2 mmol, 10 eq.), Triethylamin (0.091 ml, 0.066 g, 0.66 mmol, 3 eq.) und Palladiumacetat (10 mg, 0.045 mmol, 20 mol%) hinzu und erhitze 5 h auf 80 °C. Anschließend wurde abfiltriert, das Harz mit DMF (20 ml), THF (20 ml), MeOH (20 ml) und CH₂Cl₂ (20 ml) gewaschen und bei 55 °C im Vakuum getrocknet.

Gemäß AAV 8 wurde die Zielverbindung von der festen Phase abgespalten und man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (4 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) 42 mg (0.11 mmol, 53%) **243** als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten siehe 4.6.19.

4.11.3. (*E*)-2,2-Bis(3-(3-methoxyphenyl)-allyl)-propan-1,3-diol **302**

Polymergebundenes 2,2-Diallyl-methylmalonat **201** (300 mg, 1 eq.) wurde in trockenem MeCN (4 ml) gequollen und die Suspension entgast, indem 1 h lang Argon durch die Reakti-

onsmischung geleitet wurde. Man fügte 3-Iodanisol (0.52 ml, 0.52 g, 2.2 mmol, 10 eq.), Triethylamin (0.091 ml, 0.066 g, 0.66 mmol, 3 eq.) und Palladiumacetat (10 mg, 0.045 mmol, 20 mol%) hinzu und erhitzte für 7 h auf 80 °C. Anschließend wurde abfiltriert, das Harz mit DMF (20 ml), THF (20 ml), MeOH (20 ml) und CH₂Cl₂ (20 ml) gewaschen und bei 55 °C im Vakuum getrocknet.

Gemäß AAV 8 wurde die Zielverbindung von der festen Phase abgespalten und man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (4 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) 33 mg (0.090 mmol, 43%) **302** als farbloses Öl.

$R_f = 0.30$ (Diethylether).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3376$ (OH), 3012, 2968 (CH), 1601 (C=C), 774, 685 (*m*-disubst. Aromat) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 213.7 (4.048), 260.8 (3.895), 291.5 (3.998) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.76$ (br. s, 2 H, OH), 2.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 4 H, 1'-H₂, 1''-H₂), 3.79 (s, 4 H, 1-H₂, 3-H₂), 3.82 (s, 6 H, OMe), 6.28 (dt, $J = 16.9, 6.30$ Hz, 2 H, 2'-H, 2''-H), 6.46 (d, $J = 16.9$ Hz, 2 H, 3'-H, 3''-H), 6.74-7.01 (m, 6 H, 5'-H, 7'-H, 9'-H, 5''-H, 7''-H, 9''-H), 7.12-7.25 (m, 2 H, 8'-H, 8''-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 35.36$ (C-1', C-1''), 43.35 (C-2), 55.21 (OMe), 68.14 (C-1, C-3), 111.5 (C-5', C-5''), 112.6 (C-7', C-7''), 118.7 (C-9', C-9''), 125.9 (C-2', C-2''), 129.5 (C-8', C-8''), 133.1 (C-3', C-3''), 138.8 (C-4', C-4''), 159.7 (C-6', C-6'').

MS (DCI, NH₃): $m/z = 386$ [M+18], 403 [M+18+17].

C₂₃H₂₈O₄ (368.46)

4.11.4. (*E*)-2,2-Bis(3-phenylallyl)-butan-1,3-diol **239**

Polymergebundenes 2,2-Diallylacetoacetat **200** (300 mg, 1 eq.) wurde in trockenem DMF (4 ml) gequollen und die Suspension entgast, indem 1 h lang Argon durch die Reaktionsmischung geleitet wurde. Man fügte Brombenzol (0.23 ml, 0.34 g, 2.2 mmol, 10 eq.), KOAc (65 mg, 0.66 mmol, 3 eq.), Tetrabutylammoniumchlorid (61 mg, 0.22 mmol, 1 eq.), Palladiumacetat (10 mg, 0.045 mmol, 20 mol%) und Triphenylphosphan (23 mg, 0.088 mmol, 40 mol%) hinzu und erhitzte für 22 h auf 100 °C. Anschließend wurde abfiltriert, das Harz mit DMF (20 ml), THF (20 ml), MeOH (20 ml) und CH₂Cl₂ (20 ml) gewaschen und bei 55 °C im Vakuum getrocknet.

Gemäß AAV 8 wurde die Zielverbindung von der festen Phase abgespalten und man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (4 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) 40 mg (0.12 mmol, 60%) **239** als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten siehe 4.6.15.

4.11.5. (*E*)-2,2-Bis(3-(3-methoxyphenyl)-allyl)-butan-1,3-diol **243**

Polymergebundenes 2,2-Diallylacetoacetat **200** (300 mg, 1 eq.) wurde in trockenem DMF (4 ml) gequollen und die Suspension entgast, indem 1 h lang Argon durch die Reaktionsmischung geleitet wurde. Man fügte 3-Bromanisol (0.27 ml, 0.41 g, 2.2 mmol, 10 eq.), Tributylamin (0.15 ml, 0.12 g, 0.66 mmol, 3 eq.), Palladiumacetat (10 mg, 0.045 mmol, 20 mol%) und Triphenylphosphan (23 mg, 0.088 mmol, 40 mol%) hinzu und erhitzte für 24 h auf 100 °C. Anschließend wurde abfiltriert, das Harz mit DMF (20 ml), THF (20 ml), MeOH (20 ml) und CH₂Cl₂ (20 ml) gewaschen und bei 55 °C im Vakuum getrocknet.

Gemäß AAV 8 wurde die Zielverbindung von der festen Phase abgespalten und man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (4 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) 44 mg (0.11 mmol, 55%) **243** als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten siehe 4.6.19.

4.11.6. (*E*)-2,2-Bis(3-phenylallyl)-propan-1,3-diol **240**

Polymergebundenes 2,2-Diallyl-methylmalonat **201** (300 mg, 1 eq.) wurde in trockenem DMF (4 ml) gequollen und die Suspension entgast, indem 1 h lang Argon durch die Reaktionsmischung geleitet wurde. Man fügte Brombenzol (0.23 ml, 0.34 g, 2.2 mmol, 10 eq.), KOAc (65 mg, 0.66 mmol, 3 eq.), Tetrabutylammoniumchlorid (61 mg, 0.22 mmol, 1 eq.), Palladiumacetat (10 mg, 0.045 mmol, 20 mol%) und Triphenylphosphan (23 mg, 0.088 mmol, 40 mol%) hinzu und erhitzte für 20 h auf 100 °C. Anschließend wurde abfiltriert, das Harz mit DMF (20 ml), THF (20 ml), MeOH (20 ml) und CH₂Cl₂ (20 ml) gewaschen und bei 55 °C im Vakuum getrocknet.

Gemäß AAV 8 wurde die Zielverbindung von der festen Phase abgespalten und man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (4 g, Pentan : Essigester = 5 : 1) 35 mg (0.11 mmol, 55%) **240** als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten siehe 4.6.16.

4.12. Synthesen am Wang-Harz

4.12.1. 3-Allylhex-5-en-2-on 290

Gemäß AAV 6 wurde polymergebundenes Acetoacetat **289** (300 mg) mit Essigsäureallylester **199** 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Harz 1 h bei Raumtemperatur in einer 20%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan gerührt, das Harz abfiltriert und mit 30 ml Dichlormethan gewaschen. Nach dem Einengen des Filtrats im Vakuum erhielt man 30 mg (0.72 mmol, 72%) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.75$ (Pentan : Essigester = 3 : 1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3034, 2972$ (CH), 1712 (C=O), 1642 (C=C) cm^{-1} .

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 225.0 (2.974) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.09$ (s, 3 H, 1- H_3), 2.11-2.38 (m, 4 H, 4- H_2 , 1'- H_2), 2.55 (m_c, 1 H, 3-H) 5.03 (d, $J = 11.8$ Hz, 2 H, 6- H_a , 3'- H_a), 5.07 (d, $J = 15.5$ Hz, 2 H, 6- H_b , 3'- H_b), 5.81 (ddd, $J = 15.5, 11.8, 7.0$ Hz, 2 H, 5-H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.61$ (C-1), 35.18 (C-4, C-1'), 52.06 (C-3), 117.0 (C-6, C-3'), 135.2 (C-5, C-2'), 210.3 (C-2).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 156$ [M+18], 173 [M+18+17].

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$ (138.21)

4.12.2. (*E*)-Phenyl-3-(3-phenylallyl)-hex-5-en-2-on 291

Gemäß AAV 7 wurde polymergebundenes Acetoacetat **289** (300 mg) mit (*E*)-3-Phenylallyl-ethyl-carbonat **198** 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Harz 1 h bei Raumtemperatur in einer 20%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan gerührt, das Harz abfiltriert und mit 30 ml Dichlormethan gewaschen. Nach dem Einengen des Filtrats im Vakuum erhielt man 35 mg (0.60 mmol, 60%) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.55$ (Pentan : Essigester = 10 : 1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3358$ (OH), 3031, 2958 (CH), 1712 (C=O), 1598 (C=C), 1448, 1378 (CH_3) cm^{-1} .

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 206.0 (4.587), 257.0 (4.474), 280.4 (3.014), 291.1 (3.548) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.10$ (s, 3 H, 1- H_3), 2.11-2.83 (m, 3 H, 3-H, 4- H_2 , 1'- H_2), 6.03 (dt, $J = 15.1, 7.0$ Hz, 1 H, 4-H), 6.13 (dt, $J = 15.1, 7.0$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.41 (d, $J = 15.1$ Hz, 1 H, 6-H), 6.48 (d, $J = 15.1$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.11-7.43 (m, 10 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.90$ (C-1), 34.47 (C-4, C-2'), 52.69 (C-3), 126.0 (C-8, C-12, C-5', C-9'), 126.2 (C-10, C-7'), 127.2 (C-4, C-2'), 128.4 (C-9, C-11, C-6', C-8'), 132.3 (C-6, C-3'), 137.1 (C-7, C-5'), 210.1 (C-2).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 291$ [M+1], 308 [M+18], 325 [M+18+17].

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}$ (290.40)

4.12.3. (*E*)-2,7,12-Triacetyl-tridec-4,9-diensäure-dimethylester 295

Gemäß AAV 7 wurde polymergebundenen Acetoacetat **289** (300 mg) mit (*Z*)-Ethyl-4-hydroxybut-2-encarbonat **275** (5 eq.) 15 h bei Raumtemperatur gerührt und in Anlehnung an AAV 3 das erhaltene Produkt mit Essigsäureanhydrid (10 eq.) acetyliert. In Anlehnung an AAV 6 wurde das polymergebundene Allylacetat **292** mit Methylacetoacetat **205** (20 eq.) 5 h am Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Harz 1 h bei Raumtemperatur in einer 20%iger Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan gerührt, das Harz abfiltriert und mit 30 ml Dichlormethan gewaschen. Nach dem Einengen des Filtrats im Vakuum erhielt man 53 mg (0.66 mmol, 66%) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.15$ (Pentan : Essigester = 3 : 1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2980, 2963$ (CH), 1736 (Ester), 1709 (Keton), 1648 (C=C) cm^{-1} .

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 236.0 (4.015) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.05$ -2.39 (m, 5 H, 6- H_2 , 7-H, 8- H_2), 2.20 (s, 3 H, 7- COCH_3), 2.22 (s, 6 H, 2- COCH_3 , 12- COCH_3), 2.55 (m_c , 4 H, 3- H_2 , 11- H_2), 3.50 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H, 2-H, 12-H), 3.65 (s, 6 H, 1- OCH_3 , 13- OCH_3), 5.20-5.51 (m, 4 H, 4-H, 5-H, 9-H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.17$ (COCH_3), 31.07 (C-3, C-11), 33.68 (C-6, C-8), 52.39 (C-2), 52.39 (C-2), 52.44 (OCH_3), 128.2, 128.3 (C-5, C-9), 129.9, 129.9 (C-4, C-10), 169.6 (C-1, C-13), 202.4 (2-C=O, 12-C=O), 211.3 (7-C=O).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 416$ [M+18].

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (398.49)

5. Festphasensynthese von Pyrazolonen

5.1.1. 3-Methyl-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazol-5-on 316

Gemäß AAV 10 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg, 1 eq.) mit 4-Trifluoromethyl-phenylhydrazin **311** (10 eq.) umgesetzt. Man erhielt 52 mg (0.21 mmol, 96%) der Zielverbindung als gelbliche Kristalle.

$R_f = 0.65$ (Et₂O).

IR (Pille): $\tilde{\nu} = 3025, 2922$ (CH), 1737, 1719 (C=O), 1602 (C=C), 1165 (CF₃), 820 (*p*-disubst. Aromat) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 199.5 (3.874), 228.1 (3.277), 367.5 (3.572) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.23$ (s, 3 H, 3-CH₃), 3.48 (s, 2 H, 4-H₂), 7.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 8.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.02$ (3-CH₃), 43.10 (C-4), 118.03 (C-2', C-6'), 120.1 (CF₃), 125.9 (C-3', C-5'), 126.5 (C-4'), 141.3 (C-1'), 156.9 (C-3), 170.7 (C-5).

MS (70 eV): m/z (%) = 242 (100) [M⁺], 223 (15) [M⁺-F], 173 (20) [M⁺-CF₃], 145 (70) [M⁺-C₆H₄CF₃].

C₁₁H₉F₃N₂O (242.19)

Ber. 242.0667

Gef. 242.0667 (HRMS)

5.1.2. 3-Methyl-1-(4-methansulfonyl-phenyl)-pyrazol-5-on 317

Gemäß AAV 10 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg, 1 eq.) mit 4-Methansulfonyl-phenylhydrazin **312** (10 eq.) umgesetzt. Es wurden 54 mg (0.21 mmol, 94%) der Titelverbindung als gelbliche Kristalle erhalten.

$R_f = 0.35$ (Et₂O).

IR (Pille): $\tilde{\nu} = 2920$ (CH), 1716 (C=O), 1598 (C=C), 1451, 1360 (CH₃), 820 (*p*-disubst. Aromat) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 201.5 (3.415), 221.5 (3.457), 358.5 (3.447) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.23$ (s, 3 H, 3-CH₃), 3.06 (s, 3 H, SO₂CH₃), 3.50 (s, 2 H, 4-H₂), 7.93 (d, $J = 9.4$ Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 8.15 (d, $J = 9.4$ Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 17.02 (3-CH₃), 43.08 (C-4), 44.59 (SO₂CH₃), 118.1 (C-2', C-6'), 128.3 (C-3', C-5'), 135.4 (C-4'), 142.2 (C-1'), 157.5 (C-3), 170.9 (C-5).

MS (70 eV): m/z (%) = 252 (100) [M⁺], 237 (15) [M⁺-CH₃], 173 (15) [M⁺-SO₂CH₃], 155 (20) [M⁺-C₆H₄SO₂CH₃].

C₁₁H₁₂N₂O₃S (252.29)

Ber. 252.0569

Gef. 252.0569 (HRMS)

5.1.3. 3-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-pyrazol-5-on 318

Gemäß AAV 10 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg, 1 eq.) mit 4-Nitrophenylhydrazin **313** (10 eq.) umgesetzt. Man erhielt 24 mg (1.09 mmol, 52%) der gewünschten Verbindung als leicht gelbe Kristalle.

R_f = 0.45 (Et₂O).

IR (Pille): $\tilde{\nu}$ = 3033, 2960 (CH), 1625 (C=O), 1597, 1580 (C=C), 1429, 1367 (CH), 1505, 1367 (NO₂), 822 (*p*-disubst. Aromat) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 196.5 (3.563), 223.0 (3.237), 342.5 (3.282) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.25 (s, 3 H, 3-CH₃), 3.50 (s, 2 H, 4-H₂), 8.12 (d, *J* = 9.4 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.26 (d, *J* = 9.4 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 17.12 (3-CH₃), 41.69 (C-4), 121.4 (C-2', C-6'), 123.5 (C-3', C-5'), 144.3 (C-4'), 146.9 (C-1'), 157.4 (C-3), 170.9 (C-5).

MS (70 eV): m/z (%) = 219 (100) [M⁺], 173 (5) [M⁺-NO₂], 122 (30) [C₆H₄NO₂⁺].

C₁₀H₉N₃O₃ (219.19)

Ber. 219.0644

Gef. 219.0643 (HRMS)

5.1.4. 1-(2-Chloro-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl)-3-methyl-pyrazol-5-on 319

Gemäß AAV 10 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg, 1 eq.) mit 2-Chloro-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-yl-hydrazin **314** (10 eq.) umgesetzt. Es wurden 31 mg (0.12 mmol, 54%) der Titelverbindung als gelbliche-rote Kristalle erhalten.

R_f = 0.30 (Et₂O).

IR (Pille): $\tilde{\nu}$ = 2972, 2926 (CH), 1635 (C=O) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 197.5 (3.808), 225.0 (3.783), 243.5 (3.759), 290.5 (3.952) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), OH-Form: δ = 2.22 (br. s, 4 H, 3-CH₃, OH), 2.72-3.03 (m, 2 H, 6'-H₂), 3.04 (t, J = 7.8 Hz, 2 H, 7'-H₂), 3.41 (d, J = 7.8 Hz, 2 H, 5'-H₂), 5.45 (s, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ = 13.49 (3-CH₃), 23.19 (C-7'), 31.72 (C-6'), 35.38 (C-5'), 43.31 (C-4), 124.0 (C-7_a'), 154.8 (C-3'), 154.9 (C-3), 164.5 (C-1'), 170.9 (C-5), 182.9 (C-4_a').

MS (DCI): m/z (%) = 251 [M⁺+1], 268 [M⁺+18].

C₁₁H₁₁ClN₄O₂ (250.68)

Ber. 250.0621

Gef. 250.0621 (HRMS)

5.1.5. 3-Methyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-pyrazol-5-on 320

Gemäß AAV 10 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg, 1 eq.) mit 2,2,2-Trifluoroethylhydrazin **315** (10 eq.) umgesetzt. Man erhielt 19 mg (1.05 mmol, 94%) der gewünschten Verbindung als leicht gelbe Kristalle.

R_f = 0.50 (Et₂O).

IR (Pille): $\tilde{\nu}$ = 3010, 2933 (CH), 1635 (C=O), 1600 (C=C), 1458, 1403 (CH₃), 1154 (CF₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 241.5 (3.049) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.14 (s, 3 H, 3-CH₃), 3.26 (s, 2 H, 4-H₂), 4.23 (q, J = 8.9 Hz, 2 H, 1'-H₂).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 17.01 (3-CH₃), 41.52 (C-4), 58.57 (q, J = 30.0 Hz, C-1'), 110.4 (q, J = 278.8 Hz, C-2'), 157.4 (C-3), 170.1 (C-5).

MS (70 eV): m/z (%) = 180 (100) [M⁺], 161 (15) [M⁺-F], 111 (60) [M⁺-CF₃], 69 (45) [CF₃⁺].

C₆H₇F₃N₂O (180.12)

Ber. 180.0510

Gef. 180.0510 (HRMS)

5.1.6. 3-Methyl-1-(2-nitrophenyl)-pyrazol-5-on 323

In Anlehnung an AAV 10 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg, 1 eq.) mit 2-Nitrophenylhydrazin **321** (10 eq.) umgesetzt. Die Abspaltung der Titelverbindung vom polymeren Träger erfolgte durch Erwärmen der Harzes in einer 1%igen Lösung von TFA in Toluol auf 80 °C für 5 h. Man erhielt 26 mg (1.19 mmol, 57%) der gewünschten Verbindung als leicht rötliche Kristalle.

$R_f = 0.40$ (Et₂O).

IR (Pille): $\tilde{\nu} = 3033, 2960$ (CH), 1625 (C=O), 1597, 1580 (C=C), 1429, 1367 (CH), 1505, 1367 (NO₂) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 198.2 (3.015), 253.60 (3.685), 348.5 (3.287) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.20$ (s, 3 H, 3-CH₃), 3.42 (s, 2 H, 4-H₂), 7.39-7.48 (m, 1 H, 4'-H), 7.64-7.69 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H), 7.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 3'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.07$ (3-CH₃), 41.74 (C-4), 125.1 (C-6'), 126.0 (C-3'), 127.4 (C-4'), 129.7 (C-1'), 133.3 (C-5'), 143.4 (C-2'), 157.6 (C-3), 170.8 (C-5).

MS (DCI, NH₃): $m/z = 237$ [M+18].

C₁₀H₉N₃O₃ (219.19)

Ber. 219.0643

Gef. 219.0643 (HRMS)

5.1.7. 1-(2,4-Difluorophenyl)-3-methyl-pyrazol-5-on 327

2,4-Difluorophenylhydrazin **324** wurde durch Waschen mit ges. NaHCO₃-Lösung (5 ml) aus dem entsprechenden Hydrochlorid freigesetzt. Die wäßrige Phase extrahierte man mit Essigester (dreimal 3 ml), wusch die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung, trocknete über Na₂SO₄ und engte im Vakuum ein.

Gemäß AAV 10 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg, 1 eq.) mit 2,4-Difluorophenylhydrazin **324** (10 eq.) umgesetzt. Es wurden 22 mg (1.05 mmol, 50%) der gewünschten Verbindung als leicht gelbe Kristalle erhalten.

$R_f = 0.45$ (Et₂O).

IR (Pille): $\tilde{\nu} = 3082, 2962$ (CH), 1731 (C=O), 1673 (C=C), 1437, 1370 (CH₃), 851 (unsym. trisubst. Aromat) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 233.5 (3.914), 260.0 (3.609) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.19$ (s, 3 H, 3-CH₃), 3.41 (s, 2 H, 4-H₂), 6.90-7.02 (m, 2 H, 3'-H 5'-H), 7.34-7.49 (m, 1 H, 6'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.09$ (3-CH₃), 41.40 (C-4), 105.1 (dd, $J = 26.3, 23.6$ Hz, C-3'), 111.6 (dd, $J = 22.3, 3.4$ Hz, C-5'), 121.0 (C'-1), 128.2 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, C-6'), 156 (dd, $J = 43.1, 7.1$ Hz, C-2'), 164.3 (C-4').

MS (70 eV): m/z (%) = 210 (100) [M⁺], 127 (65) [C₆H₃F₂N⁺], 113 (35) [C₆H₃F₂⁺].

C₁₀H₈F₂N₂O (210.18)

Ber. 194.1419

Gef. 194.1419 (HRMS)

5.1.8. 3-Methyl-1-(1-phenylethyl)-pyrazol-5-on **328**

1-Phenylethylhydrazin **325** wurde durch Waschen mit ges. NaHCO₃-Lösung (5 ml) aus dem entsprechenden Hydrochlorid freigesetzt. Die wäßrige Phase extrahierte man mit Essigester (dreimal 3 ml), wusch die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung, trocknete über Na₂SO₄ und engte im Vakuum ein.

Gemäß AAV 10 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg, 1 eq.) mit 1-Phenylethylhydrazin **325** (10 eq.) umgesetzt. Es wurden 26 mg (1.32 mmol, 63%) der Titelverbindung als rötliches Öl erhalten. **328** liegt nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung als 2.5 : 1 -Gemisch aus OH- und Keto-Tautomer vor.

R_f = 0.25 (Et₂O).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3034, 2985 (CH), 1672 (C=O), 1453, 1370 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 252.5 (3.422) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), OH-Tautomer: δ = 1.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 3 H, 1'-CH₃), 2.12 (s, 3 H, 3-CH₃), 5.46 (s, 1 H, 4-H), 5.65 (q, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 1'-H), 7.19-7.43 (m, 5 H, Ph-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), Keto-Tautomer: δ = 1.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 3 H, 1'-CH₃), 2.08 (s, 3 H, 3-CH₃), 3.18 (s, 2 H, 4-H₂), 5.42 (q, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 1'-H), 7.19-7.43 (m, 5 H, Ph-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃), OH-Tautomer: δ = 11.61 (3-CH₃), 18.00 (1'-CH₃), 55.19 (C-1'), 91.06 (C-4), 121.0 (C-1), 126.6 (C-3', C-7'), 128.3 (C-5'), 128.75 (C-4', C-6'), 138.3 (C-5), 146.6 (C-2'), 158.3 (C-3).

MS (70 eV): *m/z* (%) = 202 (30) [M⁺], 187 (45) [M⁺-CH₃], 105 (100) [M⁺-C₆H₅CH₂CH₃], 77 (35) [C₆H₅⁺].

C₁₂H₁₄N₂O (202.25)

Ber. 202.1106

Gef. 202.1106 (HRMS)

5.1.9. 3-Methyl-1-(2-methyl-cyclohexyl)-pyrazol-5-on **329**

2-Methyl-cyclohexylhydrazin **326** wurde durch Waschen mit ges. NaHCO₃-Lösung (5 ml) aus dem entsprechenden Hydrochlorid freigesetzt. Die wäßrige Phase extrahierte man mit Essigester (dreimal 3 ml), wusch die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung, trocknete über Na₂SO₄ und engte im Vakuum ein.

Gemäß AAV 10 wurde polymergebundenes Acetoacetat **138** (300 mg, 1 eq.) mit 2-Methyl-cyclohexylhydrazin **326** (10 eq.) umgesetzt. Es wurden 18 mg (0.94 mmol, 45%) der Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten. **329** liegt nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung als 2 : 1 -Gemisch aus OH- und Keto-Tautomer vor.

R_f = 0.25 (Et₂O).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2935 (CH), 1674 (C=O), 1448, 1385 (CH₃) cm⁻¹.

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 254.5 (3.367) nm.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), OH-Tautomer: δ = 0.85 (d, J = 7.1 Hz, 3 H, 2'-CH₃), 1.28-2.05 (m, 8 H, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂, 6'-H₂), 2.23 (s, 3 H, 3-CH₃), 2.28-2.40 (m, 1 H, 2'-H), 4.42 (dt, J = 13.2, 4.3 Hz, 1 H, 1'-H), 5.60 (s, 1 H, 4-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), Keto-Tautomer: δ = 0.91 (d, J = 7.6 Hz, 3 H, 2'-CH₃), 1.28-2.05 (m, 8 H, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂, 6'-H₂), 2.23 (s, 3 H, 3-CH₃), 2.28-2.40 (m, 1 H, 2'-H), 3.21 (s, 2 H, 4-H₂), 4.18 (dt, J = 8.4, 4.3 Hz, 1 H, 1'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃), OH-Tautomer: δ = 11.56 (3-CH₃), 12.13 (2'-CH₃), 19.14 (C-5'), 23.47 (C-4'), 25.80 (C-6'), 31.39 (C-3'), 32.37 (C-2'), 60.06 (C-1'), 91.08 (C-4), 145.5 (C-5), 157.6 (C-3).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃), Keto-Tautomer: δ = 14.35 (2'-CH₃), 17.30 (3-CH₃), 19.08 (C-5'), 21.42 (C-4'), 26.56 (C-6'), 31.16 (C-3'), 33.20 (C-2'), 41.75 (C-4), 54.65 (C-1'), 154.1 (C-3), 171.03 (C-5).

MS (DCI): m/z (%) = 195 [M⁺+1], 212 [M⁺+18].

C₁₁H₁₈N₂O (194.27)

Ber. 194.1419

Gef. 194.1419 (HRMS)

6. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
ber.	berechnet
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamid
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
dppe	1,2-(Bis(diphenylphosphino))-ethan
ee	Enantiomerenüberschuß
gef.	gefunden
ges.	gesättigt(e)
h	Stunde
Kat.	Katalysator
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	Molar
MS	Massenspektroskopie
Nu	Nucleophil
org.	organisch(e)
Py	Pyridin
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
wäbr.	wäßrig(e)

7. Literaturverzeichnis

- [1] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137-170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131-164; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.
- [2] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285-307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *32*, 259-281.
- [3] B. Kutscher, *Bioforum* **1996**, *19*, 17-23.
- [4] a) R. B. Silverman, J. Seydel, „*Medizinische Chemie*“, VCH, Weinheim, **1994**;
b) „*Medicinal Chemistry of the 21st Century*“ (Hrsg.: C.G. Wermuth), Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1992**.
- [5] F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436-2502; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288-2354.
- [6] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2153.
- [7] Übersichtsartikel zu Peptid-Bibliotheken: a) C. Pinilla, S. Blondelle, C. Dooley, B. Dorner, J. Eichler, J. Ostresh, R. A. Houghten, *Biopolymers (Pept. Sci.)* **1995**, *37*, 221-248; b) G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 375-412; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 367-408; c) W. J. Dower, S. P. A Fodor, *Annu. Rep. Med. Chem.* 1991, *26*, 271-299.
Übersichtsartikel zu Oligonucleotid-Bibliotheken: a) L. Gold, B. Polisky, O. Uhlenbeck, M. Yarus, *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, *64*, 763-801; b) D. J. Ecker, T. A. Vickers, R. Hanecak, V. Driver, K. Anderson, *Nucleic Acids Res.* **1993**, *21*, 1853-1869; c) L. C. Bock, L. C. Griffin, J. A. Latham, E. H. Vermaas, J. J. Toole, *Nature* **1992**, *355*, 564-570.
- [8] J. M. Fréchet, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 663-679.
- [9] C. C. Leznoff, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 327-335.
- [10] M. A. Gallop, W. L. Fitch, *Current Opinions in Chemical Biology* **1997**, *1*, 94-121.
- [11] a) W. L. Fitch, G. Detre, C. P. Holmes, J. N. Shoolery, P. A. Kiefer, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7955-7956; b) P. A. Kiefer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1558-1560.
- [12] C. L. Brummel, J. C. Vickerman, S. A. Carr, M. E. Hemling, G. D. Roberts, W. Johnson, J. Weinstock, D. Gaitanopoulos, S. J. Benkovic, N. Winograd, *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 237-240.
- [13] J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19-43; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *107*, 17-40.
- [14] a) A. Steinmetz, *Dissertation* **1997**, Göttingen; b) L. F. Tietze, A. Steinmetz, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 682-683; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 651-652.

- [15] a) „*Combinatorial Solid Phase Organic Chemistry*“, Advanced ChemTech Handbook, Louisville, USA, **1998**; b) NovaBioChem, „*Handbook and Catalog*“, **1999**.
- [16] S. Mazur, P. Jayalekshmy, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 677-680.
- [17] N. K. Terrett, M. Gardner, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steele, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8135-8187.
- [18] C. James, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4855-4946.
- [19] L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9333-9336.
- [20] a) G. W. Kenner, J. R. McDermott, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 636-637; b) B. J. Backes, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11171-11172.
- [21] M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6006-6007.
- [22] a) I. Hughes, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7599-7603; b) B. A. Bunin, M. J. Plunkett, J. A. Ellman in „*Combinatorial Peptide and Non-Peptide Libraries - A Handbook*“ (Ed. G. Jung), VCH, Weinheim, **1996**, 405-415.
- [23] C. P. Holmes, D. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2318-2319.
- [24] a) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555-602; b) J. Alper, *Science* **1994**, *264*, 1399-1412; c) M. A. Gallop, R. W. Barret, W. J. Dower, S. P. A. Fordor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1232-1280; d) M. R. Pavia, T. K. Sawyer, W. H. Moos, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 387-403, e) R. C. D. Brown, *J. Chem. Soc., Perkin, Trans. 1* **1998**, 3293-3320.
- [25] a) S. Cheng, D. D. Comer, J. P. Williams, P. L. Myers, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2567-2569; b) M. C. Pirrung, J. H.-L. Chau, J. Chen, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 621-623; c) T. Carell, E. A. Wintner, A. Bashir-Hashemi, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1994**, *107*, 2159-2160; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2159-2160; d) T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7842-7846.
- [26] A. Furka, F. Sebestyen, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37*, 487-492.
- [27] a) A. R. Brown, P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Synlett* **1998**, 817-827; b) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5643-5678.
- [28] Persönliche Mitteilung, BMBF-Projektgruppentreffen „Kombinatorische Chemie“, Juni 1999.
- [29] M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3306-3308.
- [30] G. C. Look, J. R. Schullek, C. P. Holmes, J. P. Chinn, E. M. Gordon, M. A. Gallop, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 707-712.
- [31] E. Mutschler, „*Arzneimittelwirkungen*“, WVG, Stuttgart, **1997**.

- [32] C. Watson, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2025-2031; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1903-1908.
- [33] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. R. V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181-2187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2097-2103.
- [34] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, F. Murphy, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2677-22680; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2534-2537.
- [35] a) L. F. Tietze, A. Steinmetz, *Synlett* **1996**, 667-668; b) L. F. Tietze, A. Steinmetz, F. Balkenhohl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1303-1310.
- [36] a) J. E. Bäckvall, B. Akermark, S. O. Ljunggeren, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2411-2423; b) J. E. Bäckvall, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 335-342; c) I. Tsuji, *Synthesis* **1984**, 369-381.
- [37] a) R. Mozingo, *Org. Syn., Coll. Vol 3* **1955**, 685-735; b) L. F. Fieser, M. Fieser, „*Reagents for Organic Synthesis*“, Wiley & Sons, New York, **1962**, 778-821; c) N. A. Cortese, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3985-4005.
- [38] J.-L. Malleron, J.-C. Fiaud, J.-Y. Legros, „*Handbook of Palladium-Catalyzed Organic Reactions*“, Academic Press, San Diego, **1997**.
- [39] J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387-4388.
- [40] a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. b) C. G. Frost, J. Howath, J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089. c) J. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361; d) S. A. Godleski in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4* (Hrsg. B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, 585-661.
- [41] a) T. Hayashi in „*Catalytic Asymmetric Synthesis*“ (Hrsg. I. Ojima), Verlag Chemie, Weinheim, **1993**, 325-365; b) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 355-364.
- [42] a) T. Yamamoto, M. Akimoto, O. Saito, A. Yamamoto, *Organometallics* **1986**, *5*, 1559-1561; b) H. Kurosawa, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 243-253.
- [43] J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907-1911.
- [44] „Hard-Soft-Acid-Base“- (HSAB)-Prinzip: T. L. Ho, „*Hard and soft acids and bases principle in organic chemistry*“, Academic Press, New York, **1977**.
- [45] Die *syn-anti*-Nomenklatur bezieht sich auf die endständigen Substituenten und das Wasserstoffatom in 2-Position.
- [46] J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140-145.
- [47] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5520.
- [48] Übersichten: a) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York **1985**; b) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473-2506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379-2412; c) J. Tsuji, *Palladium*

- Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, New York **1995**;
- d) E.-I. Negishi, C. Copéret, S. Ma, S.-Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365-393; e) S. Bräse, A. de Meijere in „*Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*“ (Hrsg. F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim **1998**, S. 99-166; f) W. Capri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2-12.
- [49] R. McCrindle, G. Ferguson, G. J. Arsenault, A. J. McAlees, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 571-572.
- [50] a) W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989-1992; *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844-1846; b) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Broßmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992-1993; *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1846-1847; c) W. A. Herrmann, C. Broßmer, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, K. Öfele, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357-1359; d) M. Beller, T. H. Riermeier, C.-P. Reisinger, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2073-2074.
- [51] G. P. C. M. Decker, C. J. Elsevier, K. Vrieze, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1992**, *11*, 1598-1603.
- [52] C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028-11029.
- [53] A. Ashimori, T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6949-6951.
- [54] a) T. Nöbel, *Dissertation* **1998**, Göttingen; b) L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2385-2386; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2370-2371.
- [55] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1199-1201; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1188-1190.
- [56] B. M. Trost, R. Madsen, S. D. Guile, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1707-1710.
- [57] a) H. Schirok, *Dissertation* **1999**, Göttingen; b) L. F. Tietze, H. Schirok, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1159-1160; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1148-1149.
- [58] H. Laatsch, „*Die Technik der organischen Trennungsanalyse*“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1988**.
- [59] a) T. Hippe, *Diplomarbeit* **1996**, Göttingen; b) L. F. Tietze, T. Hippe, A. Steinmetz, *Synlett* **1996**, 1043-1044.
- [60] J. S. Witzeman, W. D. Nottingham, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1713-1716.
- [61] B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143-1145.
- [62] Die Synthese von **218** erfolgte durch Erhitzen von spacermodifiziertem Merrifield-Harz **6** mit 4-Phenylacetessigsäure-ethylester für 24 Stunden am Rückfluß in Toluol. Für die Überlassung der Verbindung **218** danke ich Frau Dipl.-Chem. Nadège Labuche.

-
- [63] „Organikum“, Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1990**, 477.
- [64] „Organikum“, Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1990**, 416.
- [65] „*The Chemistry of Heterocyclic Compounds*“, Vol. 20, R. H. Wiley and P. Wiley, „*Pyrazolones, Pyrazolidones and Derivatives*“, Interscience Publishers, New York, **1964**.
- [66] Für die freundliche Überlassung der Hydrazine danke ich Herrn Dr. Markus Menges, BASF-AG.
- [67] a) T. Eicher, S. Hauptmann, „*Chemie der Heterocyclen*“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**, 187 und dort zitierte Literatur; b) Eluguero, Marzin, Katritzky, Linda, „*The Tautomerism of Heterocycles*“, Academic Press, New York, **1976**, 314.
- [68] Es sind nur die der polymergebundenen Verbindung eindeutig zugewiesenen Signale angegeben. Ansonsten wird das bandenreiche Spektrum des Polystyrol-Grundkörpers beobachtet (siehe Kapitel 2.1.).
- [69] Für die freundliche Überlassung des entsprechenden Allylalkohols danke ich Herrn Dipl.-Chem. Jürgen Seibel.
- [70] Für die freundliche Überlassung des entsprechenden Allylalkohols danke ich Frau Katja Heitmann.

8. Danksagungen

Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich Herrn R. Machinek stellvertretend für die NMR-Abteilung des Instituts. Herrn Dr. G. Remberg und Frau G. Udvarnoki möchte ich für die Aufnahme der Massenspektren und Herrn M. Beller für die Durchführung der Elementaranalysen danken. Mein besonderer Dank gilt Frau E. Pfeil für die Aufnahme der zahlreichen IR- und UV-Spektren.

Der gesamten Abteilung von Prof. L. F. Tietze danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die stete Hilfsbereitschaft. Dies gilt insbesondere für die alte Besatzung von „434“, den Herrn Dipl.-Chem. Wolf Hees sowie den Herren Dr. Christian Janßen, Thomas Nöbel und Christian Wulff. Für die nette Aufnahme als „Dienstältesten“ in meinem neuen Labor „402“ danke ich den Damen Katja Heitmann und Katja Schäfer sowie den Herren Dipl.-Chem. Thomas Buck, Ulrich Griëßbach, Rudi Krahnert, Lars Lücke, Oliver Meyer, Klaus Schrader und Christoph Tappertshofen.

Für das engagierte Korrekturlesen meiner Arbeit danke ich den Herren Dipl.-Chem. Ulrich Griëßbach, Christoph Tappertshofen, Enno Töpke, Ludwig Völkel und Michael Wöhrmann.

Danken möchte ich auch dem Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie (BMBF-Projekt „Kombinatorische Chemie“, Förderkennzeichen 03 D0056 2) und der BASF AG, Ludwigshafen, für finanzielle Unterstützung.

Last, but not least gilt mein ganz besonderer Dank Nadège für ... einfach alles.

Meine akademischen Lehrer waren u. a. die Herren Professoren und Dozenten J. Belzner, H. Gründig, W. Hack, G. F. Kahl, H. Laatsch, K. Luther, A. de Meijere, A. Meller, G. von Minnigerode, E. Puschmann, H. W. Roesky, J. Schröder, E. Schwarzmann, L. F. Tietze, D. Treციok, H. G. Wagner.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Thomas Hippe
Geburtsdatum/-ort: 29.10.1970 in Göttingen
Eltern: Dr. Hans Hippe, Mikrobiologe
Edeltraut Hippe, geb. Peters, Lehrerin

Schulausbildung

1977 - 1981 Adolf-Reichwein-Schule, Göttingen
1981 - 1983 Bert-Brecht-Schule, Göttingen
1983 - 1990 Felix-Klein-Gymnasium, Göttingen
28.05.1990 Schulabschluß mit der Allgemeinen Hochschulreife

Wehrdienst

1990 - 1991 Grundwehrdienst im Panzergrenadierbataillon 43, Göttingen

Studium

Oktober 1991 Beginn des Studiums der Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen
08.07.1994 Diplom-Chemiker-Vorprüfung
Januar 1996 - September 1996 Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität Göttingen im Arbeitskreis von Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze über „*Festphasensynthese von 3,4-Dihydro-2H-pyranen und ihre Anwendung in der Kombinatorischen Chemie*“
01.11.1996 Diplom-Chemiker-Hauptprüfung
Januar 1997 - September 1999 Dissertation am Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität Göttingen im Arbeitskreis von Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze über „*Palladium-katalysierte allylische Alkylierung und Synthese von Pyrazolonen auf der festen Phase*“
02.11.1999 Tag der mündlichen Prüfung