

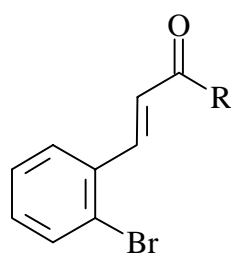
## 2. Synthese der $\alpha,\beta$ -ungesättigten Kupplungskomponenten

### 2.1. Allgemeine Anmerkungen

Die für die intermolekularen Heck-Reaktionen benötigten Modellverbindungen sind Arylhalogenide mit unterschiedlicher Funktionalität und Reaktivität. Als wichtige Syntheseschritte bieten sich Carbonylreaktionen der Schlüsselverbindungen 2-Brombenzaldehyd (**23**) und 2-Bromacetophenon (**24a**) bzw. 2-Iodacetophenon (**24b**) unter Generierung eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Systems an.

Für die Herstellung des substituierten Zimtaldehyds **25** und der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone **13**, **26**, **27** und **28** sind - ausgehend von dem als Elektrophil agierenden Aldehyd **23** - Umsetzungen im Sinne einer gekreuzten Aldol-Kondensation<sup>[9]</sup> oder Claisen-Schmidt-Kondensation die Reaktionen der Wahl. Entsprechend der als Nukleophil reagierenden zweiten Carbonylkomponente ist es erforderlich, die Regioselektivität der Addition der beiden Reaktionspartner z. B. durch den Einsatz eines vorher hergestellten Enolates zu steuern. Als Produkte dieser Reaktionen sind hauptsächlich *E*-Isomere zu erwarten.

Für die Herstellung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern aus Aldehyden oder Ketonen ist die Wadsworth-Emmons-Reaktion<sup>[16]</sup> ein geeignetes Verfahren. Die Synthese des 3-Aryl-substituierten Acrylsäureesters **29** und der 3-Aryl-substituierten Crotonsäureester **30**



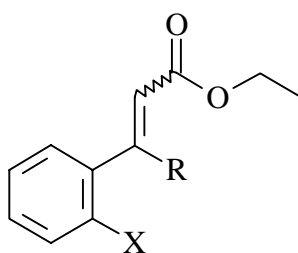
**25:** R = H

**13:** R = CH<sub>3</sub>

**26:** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

**27:** R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

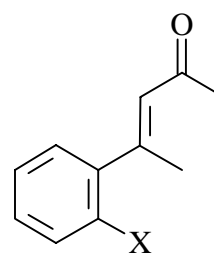
**28:** R = CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>



**29:** X = Br, R = H

**30a:** X = Br, R = CH<sub>3</sub>

**30b:** X = I, R = CH<sub>3</sub>



*E*-**32a:** X = Br

*E*-**32b:** X = I

**Abb. 2-1:** Übersicht über die eingesetzten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Kupplungskomponenten

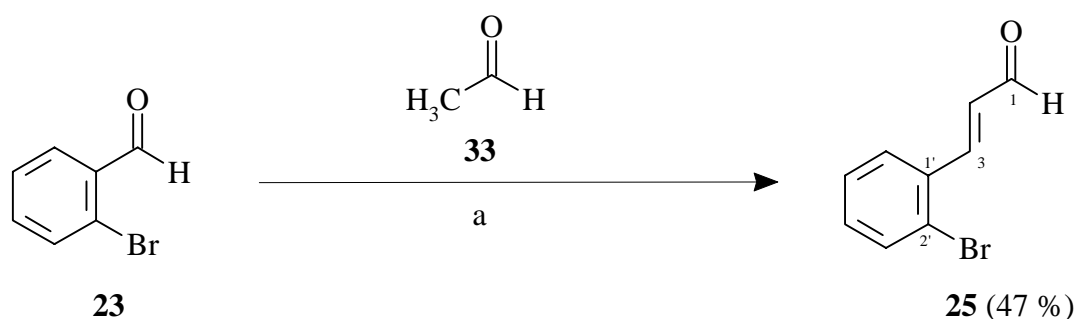
sollte deshalb ausgehend von den Carbonylverbindungen **23** bzw. **24** durch eine Umsetzung mit Triethylphosphonoacetat (**31**) in Gegenwart einer Base gelingen.

Es wird gezeigt werden, daß die Substitution an der Doppelbindung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Systems einen Einfluß auf die Reaktivität des aromatischen Halogenids hat. Deshalb erscheint für die beiden substituierten 4-Aryl-3-penten-2-one *E*-**32** die "Methylierung"<sup>[17]</sup> der Ester *E*-**30** mit Dimethyltitanocen und eine anschließende schonende Hydrolyse des intermediären Enolethers ein sinnvoller Synthesepfad. Diese Reaktionsführung bietet den Vorteil, daß dabei keine Isomerisierung der Doppelbindung und eine damit verbundene aufwendige Isomerentrennung zu erwarten ist.

Die Heck-Reaktion einiger Kupplungskomponenten mit Homoallylalkoholen führt zu Produkten, bei denen das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte System erhalten geblieben ist. Deshalb dienen diese Kupplungskomponenten als Vergleichsverbindungen und ihre spektroskopischen Daten werden ausführlich besprochen.

## 2.2. *E*-3-(2-Bromphenyl)-propenal (**25**)

Für die Herstellung des substituierten Zimtaldehyds **25** ist die basenkatalysierte Umsetzung von Aldehyd **23** mit Acetaldehyd (**33**) ein mögliches, wenn auch in Bezug auf Ausbeute und Umsatz ein recht unbefriedigendes Verfahren. Eigene orientierende Versuche zeigen, daß dem einfachen, einstufigen Syntheseweg der Vorzug zu geben ist. Die Synthese des substituierten Zimtaldehyds **25** gelingt in Gegenwart von 0.5 Äquiv. KOH durch Umsetzung einer Emulsion des Aldehyds **23** und einem Überschuß an Acetaldehyd



**Abb. 2-2:** Herstellung des Aldehyds **25**; a: 1.5 Äquiv. **33**, 0.5 Äquiv. KOH, H<sub>2</sub>O, Raumtemperatur, 16 h

(**33**) in Wasser. Der Zimtaldehyd **25** wird bei unvollständigem Umsatz in bis zu 47 % Ausbeute als gelblicher Feststoff mit Schmp. 66 °C isoliert. 38 % des eingesetzten Aldehyds **23** werden daher zurückgewonnen.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **25** wird geprägt von dem 1H-Dublett ( $J = 7.7$  Hz) bei  $\delta = 9.77$  ppm des Aldehydprotons 1-H und dem 1H-Dublett ( $J = 15.9$  Hz) bei  $\delta = 7.88$  ppm des olefinischen Protons 3-H. Beide Protonen bilden mit dem Proton 2-H bei  $\delta = 6.66$  ppm (dd,  $J = 15.9, 7.7$  Hz) jeweils ein AX-Spinsystem. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ist das Singulett bei  $\delta = 193.41$  ppm für den in Konjugation stehenden Aldehydkohlenstoff C-1 typisch. Das Dublett bei  $\delta = 150.52$  ppm wird dem olefinischen Kohlenstoff C-3 zugeordnet. Die beiden Singuletts bei  $\delta = 125.74$  ppm (C-2') und  $\delta = 133.87$  ppm (C-1') sind für die quartären, aromatischen Kohlenstoffe kennzeichnend. Im IR-Spektrum ist die intensive Bande bei  $\tilde{\nu} = 1677$  cm<sup>-1</sup> für die Carbonylgruppe charakteristisch. Das Molekölion wird im Massenspektrum mit 13 % relativer Intensität registriert. Die Abspaltung von Brom führt zum Basispeak.

### 2.3. Substituierte 1-Aryl-1-penten-3-one **26** und **27**

Allgemein bereiten basen- oder säurekatalysierte gekreuzte Aldol-Kondensationen mit aromatischen Aldehyden und symmetrischen Ketonen keine Schwierigkeiten. So ist das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **13** durch Umsetzung von Aldehyd **23** mit einem Überschuß an Aceton in Gegenwart von 20 Mol-% KOH in bis zu 72 % Ausbeute zugänglich<sup>[8], [18]</sup>. Das durch Reaktion von **13** mit einem zweiten Äquivalent Aldehyd **23** entstehende Nebenprodukt, das substituierte Dibenzalacetone **34**<sup>[19]</sup>, verbleibt im Rückstand und läßt sich so aufgrund der erheblich höheren molaren Masse relativ leicht durch einfache Destillation abtrennen.

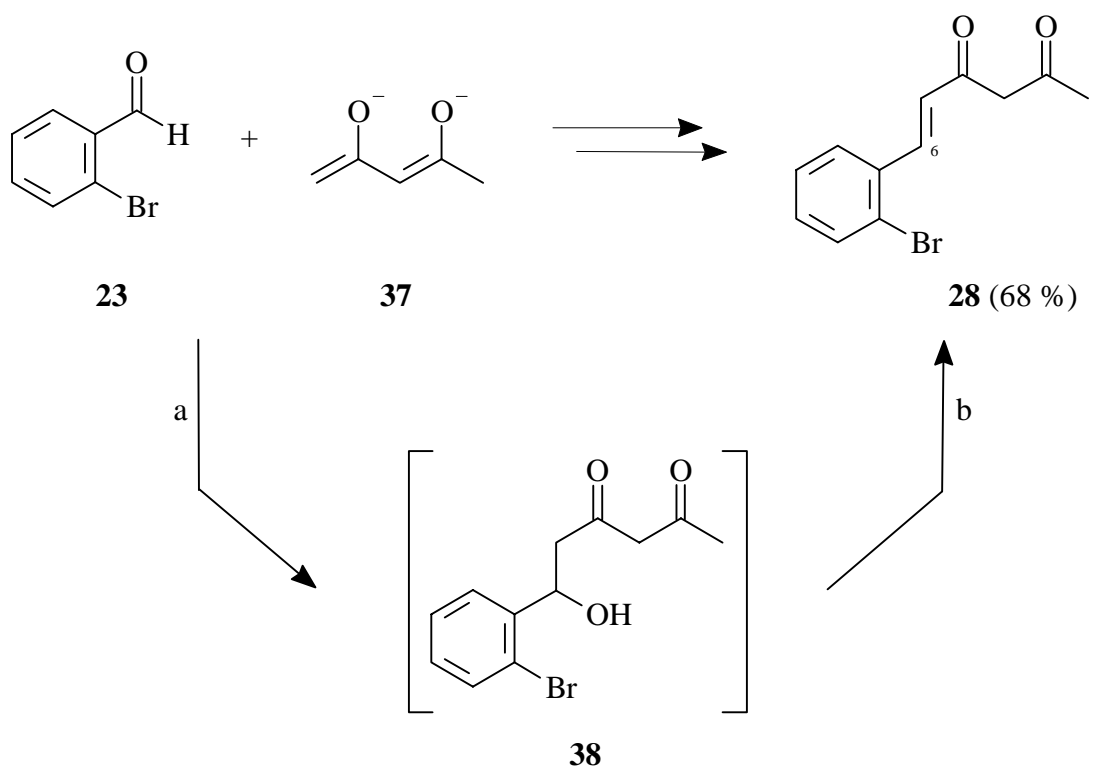
Bei gekreuzten Aldol-Kondensationen mit unsymmetrischen Methylketonen wie z. B. 2-Butanon (**36a**) gilt, daß Basenkatalyse (z. B. mit NaOH oder KOH) bevorzugt zu einer Reaktion an der Methylposition im Vergleich zur Methylenposition führt<sup>[20]</sup>. Eigene Befunde zeigen, daß die Umsetzung von Aldehyd **23** mit Methylketon **36a** unter diesen Bedingungen nicht zur Herstellung von **26** geeignet ist. Neben dem im Überschuß vorliegenden Keton **26** wird eine weitere Verbindung gebildet, bei der es sich vermutlich um das durch Reaktion an der Methylenposition von **36a** entstandene Keton **35** handelt, das säulenchromatographisch oder destillativ nur sehr schwer abgetrennt werden kann. Deshalb wird für die Herstellung von **26** eine durch das System Co(OAc)<sub>2</sub>/2,2'-Bipyridin



fekt<sup>[23]</sup> der zusätzlichen Methylgruppe an Kohlenstoff C-4 ist im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Carbonylkohlenstoff C-3 bei **27** im Vergleich zu **26** um  $\Delta\delta = 2.81$  ppm entschirmt und wird als Singulett bei  $\delta = 203.47$  ppm beobachtet. Die zur Carbonylgruppe  $\beta$ -ständigen Kohlenstoffe C-1 werden dagegen bei annähernd gleicher Verschiebung als Dublett bei  $\delta = 140.62$  ppm (**26**) bzw. bei  $\delta = 140.78$  (**27**) registriert.

#### 2.4. *E*-6-(2-Bromphenyl)-5-hexen-2,4-dion (**28**)

Der Schlüsselschritt für die Herstellung des substituierten Dions **28** ist die Umsetzung von Aldehyd **23** mit dem Dienolat von Penta-2,4-dion (**37**). Dieses ist durch sukzessive Deprotonierung, zuerst mit NaH an C-3 und schließlich mit der stärkeren Base *n*-Butyllithium an C-1<sup>[24]</sup>, zugänglich. Nach Dehydratisierung des Intermediates **38** mit *p*TsOH in Benzol am Wasserabscheider wird **28** durch Flash-Chromatographie in 68 % Ausbeute als gelber Feststoff mit Schmp. 88 °C erhalten.



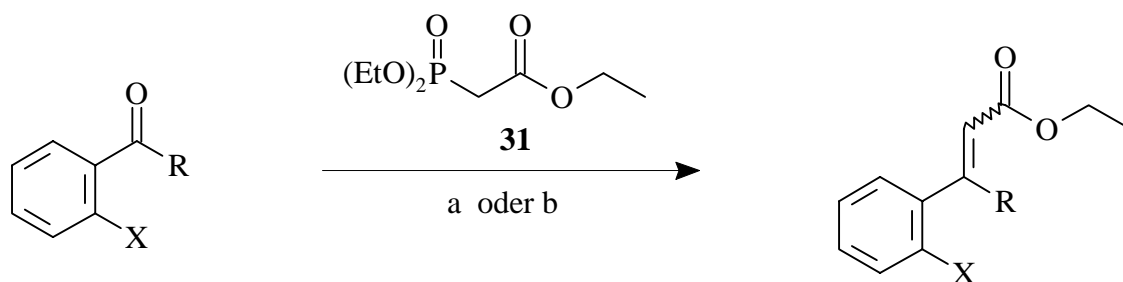
**Abb. 2-4:** Herstellung von Dion **28**; a: THF, Raumtemperatur, 1 h; b: *p*TsOH, Benzol, Wasserabscheider, Rückfluß, 40 h

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  als Lösungsmittel liegt **28** in einer Enol-Form vor, für die das 1H-Singulett des Methinprotons 3-H bei  $\delta = 5.68$  ppm und das breite 1H-Singulett der Hydroxylgruppe bei  $\delta = 15.23$  ppm typisch sind. Die beiden Protonen des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Systems werden jeweils als Dubletts ( $J = 15.8$  Hz) bei  $\delta = 6.40$  ppm (5-H) und  $\delta = 7.94$  ppm (6-H) registriert. Für die Methylgruppe ist das 3H-Singulett bei  $\delta = 2.18$  ppm charakteristisch.

Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bestätigt das Vorliegen einer Enol-Form durch das Dublett bei  $\delta = 101.46$  ppm des Kohlenstoffes C-3. Der Kohlenstoff C-1 der Methylgruppe wird als Quartett bei  $\delta = 27.30$  ppm beobachtet. Den Carbonylkohlenstoffen des enolisierten Diens werden jeweils die Singulett bei  $\delta = 175.97$  ppm (C-4) und  $\delta = 198.51$  ppm (C-2) zugeordnet.

## 2.5. 3-Arylsubstituierte $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **29** und **30**

Die Stereoselektivität der Wadsworth-Emmons-Reaktion unter anderem von dem Gegenion der eingesetzten Base als auch vom Substrat abhängig. Für eine überwiegende Bildung des *E*-Isomers sind Lithiumionen im Reaktionsgemisch essentiell<sup>[25]</sup>. Der substituierte Acrylsäureester **29** ist durch Umsetzung von Aldehyd **23** mit Phosphonoessigsäureester **31** in Gegenwart von  $\text{LiOH}$ <sup>[26]</sup> als Base innerhalb von 3 h bei Raumtemperatur stereoselektiv in 94 % Ausbeute als *E*-Isomer zugänglich. Die Reaktion der Acetophenone **24a** bzw. **24b** mit Phosphonoessigsäureester **31** verläuft langsamer, auch ist eine Änderung der Reaktionsbedingungen notwendig. Durch Umsetzung des durch Deprotonierung mit *n*-Butyllithium zugänglichen Anions von **31** bei gleichzeitiger Verlängerung der Reaktionszeit auf 2 d bei Raumtemperatur werden die substituierten Crotonsäureester **30a** und **30b** jeweils im *E/Z*-Verhältnis 2:1 in 91 % bzw. 89 % Ausbeute erhalten. Für die angestrebten Heck-Reaktionen werden insbesondere die *E*-Isomere benötigt (vgl. 5.). Deshalb ist ein Erhitzen des Reaktionsgemisches zur Beschleunigung der Reaktion in Anbetracht einer Verschlechterung des Isomerenverhältnisses nicht sinnvoll. So wird nach 5 h unter Rückfluß bei etwa 80 % Umsatz im Fall von **30a** im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ein *E/Z*-Verhältnis von lediglich 1:1 beobachtet.



**23:** X = Br, R = H

**24a:** X = Br, R = CH<sub>3</sub>

**24b:** X = I, R = CH<sub>3</sub>

**29:** X = Br, R = H

**30a:** X = Br, R = CH<sub>3</sub>

**30b:** X = I, R = CH<sub>3</sub>

| Aldehyd/<br>Acetophenon | Reaktions-<br>bedingungen | Ester      | Ausbeute<br>[%] | Isomerenverhältnis<br>[ <i>E/Z</i> ] |
|-------------------------|---------------------------|------------|-----------------|--------------------------------------|
| <b>23</b>               | a                         | <b>29</b>  | 94              | nur <i>E</i>                         |
| <b>24a</b>              | b                         | <b>30a</b> | 91              | 2:1                                  |
| <b>24b</b>              | b                         | <b>30b</b> | 89              | 2:1                                  |

a: LiOH Monohydrat, THF, Raumtemperatur, 3 h

b: nBuLi, THF abs., Raumtemperatur, 2 d

**Abb. 2-5:** Herstellung des substituierten Acrylsäureesters **29** und der substituierten Crotonsäureester **30**

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **29** werden die beiden Protonen des α,β-ungesättigten Systems jeweils als 1H-Dubletts bei δ = 6.37 ppm (2-H) und δ = 8.03 ppm (3-H) beobachtet. Die Kopplungskonstante von *J* = 15.9 Hz weist auf ein *E*-Isomer hin. Beim Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Ester **30** mit dem des Esters **29** ist auffällig, daß während die Protonen der Ethoxygruppe der *E*-Isomere ähnliche Verschiebungen wie die des Esters **29** aufweisen, diese Protonen bei den *Z*-Isomeren hochfeldverschoben sind (Tab. 2-1). Bei den α,β-ungesättigten Estern wird zwischen den Protonen der Ethoxygruppe im allgemeinen eine vicinale Kopplungskonstante von *J* = 7.1 Hz beobachtet.

|                       | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
|-----------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>29</b>             | 1.33                            | 4.26                            |
| <i>E</i> - <b>30a</b> | 1.31                            | 4.22                            |
| <i>E</i> - <b>30b</b> | 1.32                            | 4.22                            |
| <i>Z</i> - <b>30a</b> | 1.04                            | 3.96                            |
| <i>Z</i> - <b>30b</b> | 1.04                            | 3.97                            |

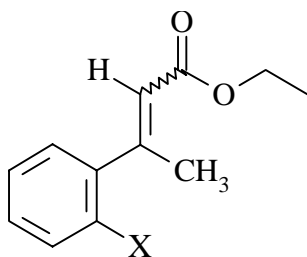
**Tab. 2-1:** Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Daten(CDCl<sub>3</sub>) der Protonen der Ethoxygruppe der Ester **29** und **30**; δ [ppm]

Die Substitution an der olefinischen Doppelbindung der Ester **30a** lässt sich durch <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-NOE-Differenzmessungen bestätigen. Die Protonen der an die Doppelbindung gebundenen Methylgruppe von *E*-**30a** bei δ = 2.48 ppm werden Spin-gesättigt; dadurch erhöht sich die Intensität des Signals der Methylenprotonen der Ethoxygruppe um +0.9 % und bei dem olefinischen Proton 2-H um +1.0 %. Entsprechend erreicht man durch Einstrahlen mit der Resonanzfrequenz der vinyliischen Methylprotonen von *Z*-**30a** bei δ = 2.14 ppm eine Intensitätssteigerung des Protons 2-H um +5.0 %.

Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **29** wird geprägt von dem Quartett des Methylkohlenstoffes bei δ = 14.31 ppm und dem Triplett bei δ = 60.69 ppm des Methylenkohlenstoffes der Ethylgruppe. Die Dubletts der beiden olefinischen Kohlenstoffe werden bei δ = 121.18 ppm (C-2) und δ = 142.91 ppm (C-3) beobachtet. Für den Carboxylkohlenstoff C-1 ist das Singulett bei δ = 166.37 ppm typisch.

In den <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der Ester **30** ist bedingt durch einen sterischen γ-Effekt<sup>[27]</sup> die Abschirmung des Methylkohlenstoffes an der olefinischen Doppelbindung beim *E*-Isomer im Vergleich zum *Z*-Isomer besonders signifikant: So wird dieser Kohlenstoff bei *E*-**30a** als Quartett bei δ = 20.32 ppm registriert, während bei *Z*-**30a** das Quartett bei δ = 25.94 ppm kennzeichnend ist. Bei den isomeren Estern **30c** ist dieses Phänomen noch ausgeprägter. Im folgenden werden durch die unterschiedlichen Verschiebungen dieser Methylgruppe die Isomere der Crotonsäureesterderivate identifiziert.





**30a:** X = Br

**30b:** X = I

**30c:** X = H

|                       | $\delta$ [ppm]       |
|-----------------------|----------------------|
| <i>E</i> - <b>30a</b> | 20.32                |
| <i>E</i> - <b>30b</b> | 20.68                |
| <i>E</i> - <b>30c</b> | 17.9 <sup>[28]</sup> |
| <i>Z</i> - <b>30a</b> | 25.94                |
| <i>Z</i> - <b>30b</b> | 26.13                |
| <i>Z</i> - <b>30c</b> | 27.1 <sup>[28]</sup> |

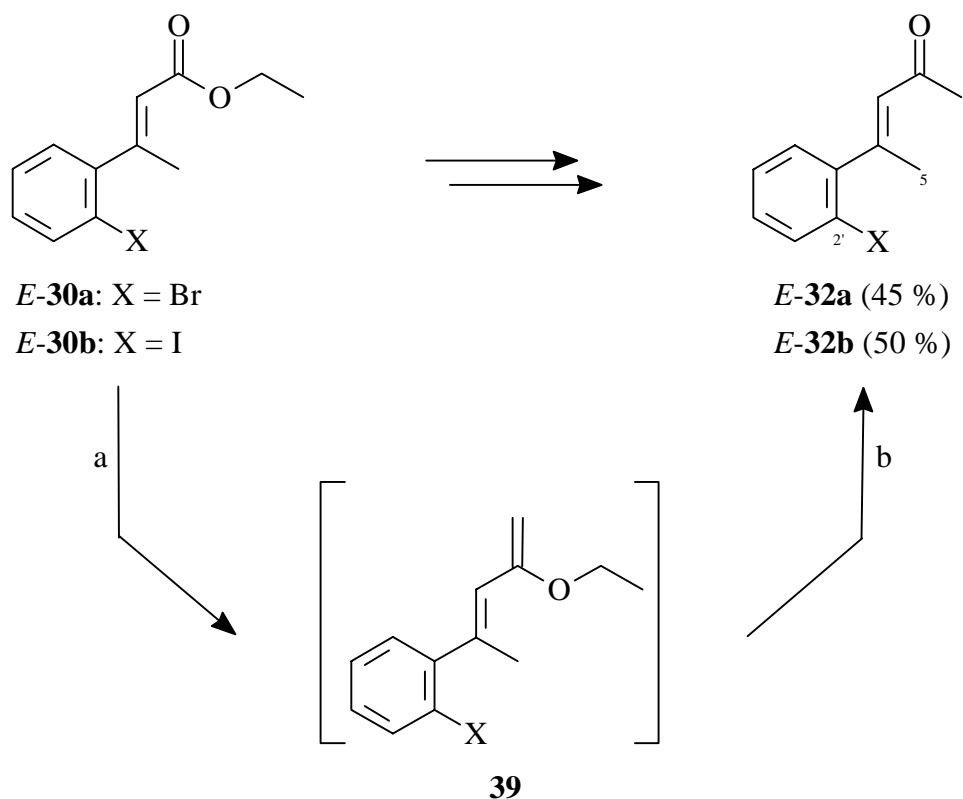
**Tab. 2-2:** Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen ( $\text{CDCl}_3$ ) der vinylicen Methylkohlenstoffe der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **30**

Im IR-Spektrum der Ester **30** ist die intensive Bande der Carboxylgruppen und die etwas schwächere Bande des olefinischen Systems für die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester kennzeichnend. Die Absorption der Carboxylgruppe wird bei den *Z*-Isomeren bei größerer Wellenzahl beobachtet als bei den *E*-Isomeren. So absorbiert bei *Z*-**30a** die Carboxylgruppe bei  $\tilde{\nu} = 1723 \text{ cm}^{-1}$ , während bei *E*-**30a** das Signal bei  $\tilde{\nu} = 1715 \text{ cm}^{-1}$  beobachtet wird.

In den Massenspektren der Ester **30** werden die Molekülionen mit geringer relativer Intensität bzw. im Fall des Esters *Z*-**30a** gar nicht beobachtet. Die Fragmentierung beginnt entweder mit der Abspaltung der Ethoxygruppe oder des Halogens. Das Basision entsteht durch Abspaltung sowohl des Halogens als auch von Ethylen.

## 2.6. Substituierte 4-Aryl-3-penten-2-one **32**

Die Synthese der substituierten Pentenone **32** gelingt stereoselektiv durch Umsetzung der Ester *E*-**30a** und *E*-**30b** mit Dimethyltitanocen gefolgt von einer schonenden sauren Hydrolyse des intermediären Vinylethers **39** bei Raumtemperatur mit 1M HCl. Die Ketone *E*-**32a** und *E*-**32b** werden bei unvollständigem Umsatz in 45 % bzw. 50 % Ausbeute isoliert. Weitere Reaktionsprodukte werden nicht beobachtet.



**Abb. 2-6:** Herstellung der Ketone **32**; a: 1.5 Äquiv. Dimethyltitanocen, THF, N<sub>2</sub>, Rückfluß, 64 h; b: 1 M HCl, Raumtemperatur, 1 h

Die beiden Ketone *E-32a* und *E-32b* weisen ähnliche spektroskopische Daten auf. So bilden bei *E-32a* das 1H-Quartett des olefinischen Protons bei  $\delta = 6.18$  ppm und das 3H-Dublett der Methylprotonen 5-H bei  $\delta = 2.44$  ppm ein AX-Spinsystem ( $J = 1.4$  Hz). Das 3H-Singulett bei  $\delta = 2.27$  ppm wird den Methylprotonen 1-H zugeordnet. Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von *E-32b* wird geprägt durch das Singulett bei  $\delta = 95.35$  ppm des iodsubstituierten aromatischen Kohlenstoffes C-2' und durch das Singulett bei  $\delta = 198.79$  ppm des Carbonylkohlenstoffes C-2. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von *E-32a* ist das Quartett bei  $\delta = 32.03$  ppm für den Kohlenstoff C-1 eines Methylketons typisch. Das Quartett bei  $\delta = 20.73$  ppm ist für den an die Doppelbindung gebundenen Methylkohlenstoff C-5 charakteristisch. Der bromsubstituierte aromatische Kohlenstoff C-2' wird bei  $\delta = 120.75$  ppm festgestellt. Im IR-Spektrum von *E-32b* sind mehrere intensive Banden bei  $\tilde{\nu} = 1688$  cm<sup>-1</sup> und  $\tilde{\nu} = 1613$  cm<sup>-1</sup> für das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylsystem kennzeichnend. Die beiden Signale bei  $m/z = 240$  und bei  $m/z = 238$  mit den relativen Intensitäten von 7 % sind im Massenspektrum von *E-32a* für das Molekülion des

Bromids charakteristisch. Die Abspaltung des Halogens führt wie bei *E*-**32b** zum Basispeak. Weiterhin ist in den Massenspektren der beide Ketone **32** das Fragment mit  $m/z = 43$  [ $\text{CH}_3\text{CO}^+$ ] für ein Methylketon typisch.