

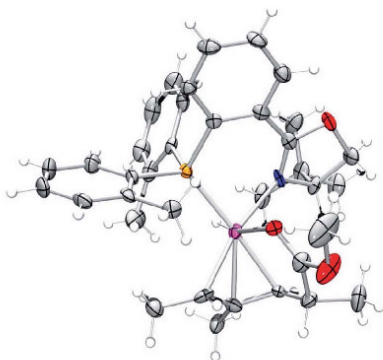


Andreas Schumacher (Autor)  
**Untersuchungen zur asymmetrischen,  
iridiumkatalysierten Hydrierung konjugierter Diene  
und Anwendungen in der Naturstoffsynthese**

Andreas Schumacher



UNTERSUCHUNGEN ZUR ASYMMETRISCHEN, IRIDIUM-  
KATALYSIERTEN HYDRIERUNG KONJUGIERTER DIENE  
UND ANWENDUNGEN IN DER NATURSTOFFSYNTHESE



Cuvillier Verlag Göttingen  
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/62>

Copyright:  
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,  
Germany  
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

## Einleitung

Die experimentelle Basis für die asymmetrische Synthese wurde bereits 1848 von Louis Pasteur durch die Entdeckung und Trennung von zwei nicht deckungsgleichen Formen des Natrium-Ammonium-Salzes der Weinsäure gelegt.<sup>[1]</sup> Die asymmetrische Synthese wurde allerdings erst 1904 in einer Veröffentlichung von Willy Marckwald definiert:

*„Asymmetrische Synthesen sind solche, welche aus symmetrisch konstituierten Verbindungen unter intermediärer Benutzung optisch aktiver Stoffe, [...], optisch aktive Substanzen erzeugen.“*<sup>[2]</sup>

Es dauerte weitere 60 Jahre, bis mittels verbesserter und verlässlicher experimenteller Methoden (GC, HPLC und später NMR) die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse in asymmetrischen Synthesen genau bestimmt werden konnten.<sup>[3]</sup> Zuvor wurde für die Bestimmung der Enantiomerenreinheit nahezu ausschliesslich die Polarimetrie verwendet. Da der maximale Drehwert einer Verbindung  $[\alpha]_{\max}$  oft nicht bekannt ist und nicht immer ein linearer Bezug zum *ee*-Wert besteht, ergibt dieser oft ein verfälschtes Bild der tatsächlichen Enantiomerenreinheit.

Für die Synthese eines enantiomerenreinen Zielmoleküls wird heute meist eine der drei folgenden methodischen Ansätze verwendet:

- *Chiral Pool* Synthese
- Chirale Auxiliare
- Enantioselektive Katalyse

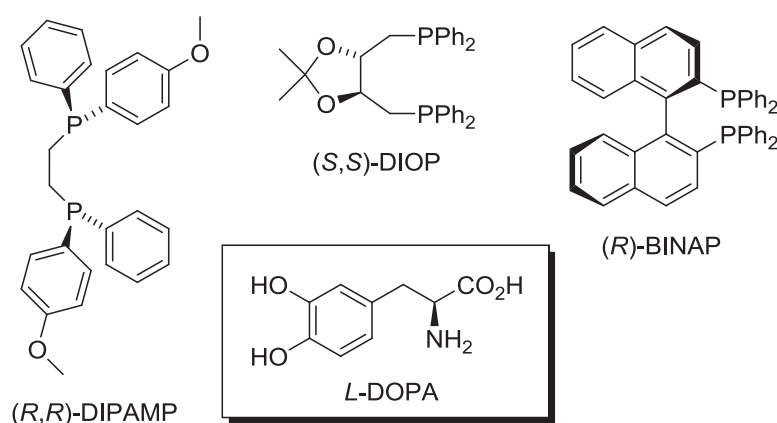
Der Begriff *Chiral Pool* steht für Substanzen, welche in ihrer enantiomerenreinen Form aus natürlichen Quellen erhalten werden können.<sup>[4]</sup> Dieser Zugang zu enantiomerenreinen Bausteinen ist somit auf bestimmte Verbindungen begrenzt und in vielen Fällen auch zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass in der Natur oft nur eines der beiden Enantiomere vorkommt.

Chirale Auxiliare bilden eine alternative Methode und werden kovalent an das Substrat angebunden.<sup>[5]</sup> Dadurch wird eine substratgesteuerte Diastereoselektivität erhalten. Der Nachteil dieser Methode ist, dass das meist teure Auxiliar in stöchiometrischen Mengen verwendet und am Ende wieder abgespalten werden muss.

Die eleganteste Methode in der asymmetrischen Synthese eines Zielmoleküls bildet jedoch die enantioselektive Katalyse. Diese erlaubt es, neue stereogene Zentren in hoher Selektivität zu erzeugen.<sup>[6]</sup> Die Verwendung eines Katalysators ermöglicht die Synthese einer gewünschten Verbindung, indem er eine Reaktion beschleunigt, ohne dabei verbraucht zu werden.<sup>[7]</sup> Zudem werden Reaktionen ermöglicht, welche ohne Verwendung eines Katalysators nicht durchführbar wären.

Heute steht eine Vielzahl von unterschiedlichsten Katalysatoren für die asymmetrische Katalyse zur Verfügung. Eine der bedeutendsten ist die durch Metallkomplexe katalysierte enantioselektive Hydrierung von Doppelbindungen,<sup>[8]</sup> welche durch die Verleihung des Nobelpreises für Chemie an William S. Knowles<sup>[9]</sup> und Ryoji Noyori<sup>[10]</sup> im Jahr 2001 gewürdigt wurde.

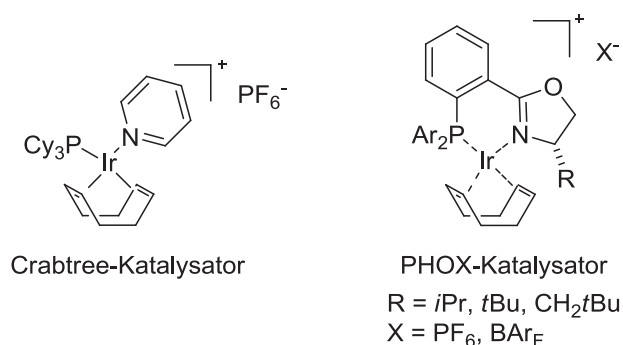
Vor mehr als vierzig Jahren führte die Entwicklung chiraler Rhodium-Diphosphan-Komplexe von Knowles und Sabacky<sup>[11]</sup> sowie Horner *et al.*<sup>[12]</sup> zum Durchbruch der homogenen, asymmetrischen Hydrierung. Wenig später entwickelte Kagan *et al.* den  $C_2$ -symmetrischen DIOP-Liganden, bei dem erstmals die stereogenen Zentren im Kohlenstoffrückgrat und nicht mehr am metallgebundenen Phosphor lagen.<sup>[13]</sup> In der Folge gelang es der Gruppe Knowles unter Verwendung des Rh-DIPAMP-Katalysators das Anti-Parkinson-Mittel *L*-DOPA in einer industriell nutzbaren Route mit einem *ee*-Wert von bis zu 96% herzustellen.<sup>[14]</sup> Mit dem  $C_2$ -symmetrischen BINAP-Liganden mit axialer Chiralität trugen Noyori *et al.* zu einer Fortentwicklung und Vergrößerung des Anwendungsbereiches der homogenen, enantioselektiven Hydrierung bei.<sup>[15]</sup>



Alle diese Katalysatorsysteme ermöglichen zwar gute Ergebnisse bei der enantioselektiven Hydrierung funktionalisierter Olefine,<sup>[16]</sup> allerdings konnten entsprechende unfunktionalisierte Alkene mit solchen Rh- oder Ru-Katalysatoren nicht oder nicht mit ausreichender Enantio-

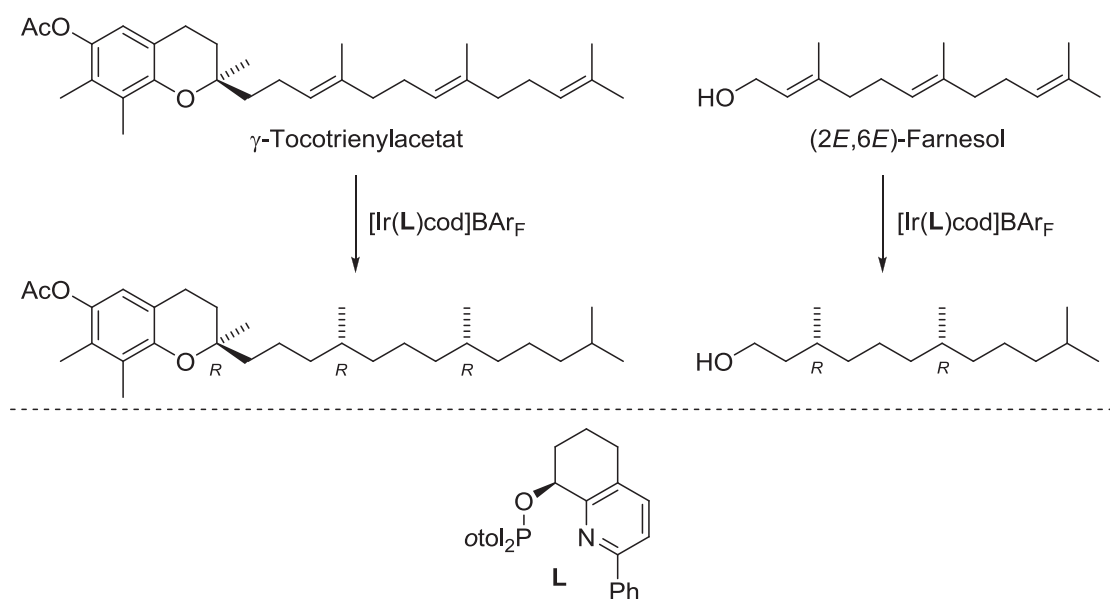
selektivität reduziert werden.<sup>[17]</sup> Die Forschung auf diesem Gebiet wurde von Kagan *et al.* weiterverfolgt. Mit Hilfe chiraler Titanocen-Komplexe konnten terminale, unfunktionalierte Olefine mit geringen Enantiomerenüberschüssen ( $ee = 14\%$ ) hydriert werden.<sup>[18]</sup> Dieses Konzept wurde später von anderen Gruppen wieder aufgegriffen und so konnten hohe Enantiomerenüberschüsse in der Hydrierung von unfunktionalierten Olefinen mit Titanocen-Komplexen erhalten werden.<sup>[19]</sup> Allerdings fanden diese Katalysatorsysteme aufgrund ihrer hohen Empfindlichkeit gegenüber Luft und Feuchtigkeit, den nötigen hohen Katalysatorbeladungen, der langen Reaktionszeiten und den hohen Drücken in der Hydrierung keine nennenswerte Anwendung.

Pfaltz und Mitarbeiter erkannten, dass chirale Varianten des in der Hydrierung von unfunktionalierten Olefinen sehr aktiven Crabtree-Katalysators<sup>[20]</sup> eingesetzt werden können.<sup>[21]</sup> So konnten unter Verwendung der chiralen PHOX-Liganden bei tiefer Katalysatorbeladung und milden Reaktionsbedingungen unfunktionalierte Olefine erstmals mit sehr hohen Enantioselektivitäten hydriert werden.<sup>[21]</sup>



Durch die Entwicklung neuer chiraler P,N-Liganden konnte in der Folge die Effizienz und der Anwendungsbereich noch deutlich erweitert werden.<sup>[22]</sup>

Das Potential solcher Ir-Komplexe in der asymmetrischen Hydrierung unfunktionalisierter Olefine konnte in der stereoselektiven Hydrierung von  $\gamma$ -Tocotrienylacetat, einem Vorläufer des Vitamin E, eindrucksvoll demonstriert werden.<sup>[23]</sup>



Das gewünschte  $(R,R,R)$ -Isomer von  $\gamma$ -Tocopherylacetat konnte in hoher Enantio- und Diastereomerenreinheit erhalten werden.<sup>[23]</sup> Ein weiteres Beispiel, in welchem mehrere Doppelbindungen in einem Reaktionsschritt stereoselektiv hydriert wurden, bildet die enantio- und diastereoselektive Hydrierung verschiedener Farnesol-Derivate.<sup>[24]</sup>

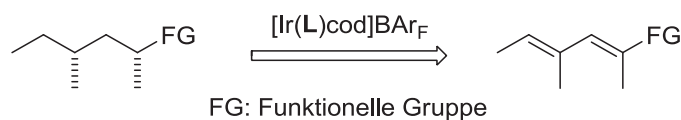
Diese Ergebnisse verdeutlichten die Möglichkeiten, welche durch die Ir-katalysierte Hydrierung geboten werden. Dennoch gibt es eine Vielzahl von Herausforderungen, die es zu bewältigen gilt. Dazu gehört unter anderem der Wunsch nach einfacher zugänglichen und billigeren Katalysatoren sowie die Umsetzung von einigen schwierigen Substraten, z. B. konjugierten Dienen.

## Ziel dieser Arbeit

Das primäre Ziel der hier vorliegenden Arbeit war die Weiterentwicklung der enantio- und diastereoselektiven Hydrierung von Systemen mit mehreren Doppelbindungen zur Einführung multipler stereogener Zentren.

Ausgehend von Arbeiten von Burgess *et al.* zur asymmetrischen, Ir-katalysierten Hydrierung konjugierter Diene mit Carben/Oxazolin-Liganden sollten auf diesem Gebiet Untersuchungen mit den in der Arbeitsgruppe Pfaltz etablierten P,N-Liganden durchgeführt werden.<sup>[25]</sup> Die Hydrierung dieser Verbindungen ist vielversprechend, da sie den selektiven Aufbau von mehreren Stereozentren in einem Reaktionsschritt ermöglicht. Dadurch können die Voraus-

setzungen für einen eleganten und schnellen Zugang zu den wichtigen und in der Naturstoffsynthese anwendbaren Desoxypolyketidbausteinen geschaffen werden.



Im Rahmen dieser Arbeit sollten hohe Enantio- und Diastereoselektivitäten in der Hydrierung von solchen Dienen erzielt sowie ein besseres mechanistisches Verständnis erlangt werden. Dies sollte an funktionalisierten Modellsubstraten erfolgen, da diese besser in Totalsynthesen eingesetzt werden können.

Die Verwendung von tetrasubstituierten Olefinen als Substrate in der asymmetrischen Hydrierung bildet eine weitere Möglichkeit zur Einführung multipler stereogener Zentren. Diese Methode erlaubt die selektive Einführung vicinaler Stereozentren und wurde in der Gruppe Pfaltz mit Ir-Katalysatoren weiterentwickelt.<sup>[26]</sup> Ausgehend von diesen Arbeiten und meiner Masterarbeit<sup>[27]</sup> sollte eine Anwendung für diese Methode gefunden und an einem Beispiel durchgeführt werden.

Im zweiten Teil der hier vorliegenden Arbeit sollte für die Anwendung in der Totalsynthese von Naturstoffen die Hydrierung von Substraten zur Synthese von Desoxypolyketidbausteinen durchgeführt werden. Die aus einer Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen stammenden Verbindungen sind herausfordernde und funktionalisierte Substrate, welche in der enantio- und diastereoselektiven Ir-katalysierten Hydrierung eingesetzt werden sollten.

Die Entwicklung von effektiveren, selektiveren und einfacher zugänglichen Katalysatoren ist eine weitere wichtige Herausforderung auf dem Gebiet der asymmetrischen Hydrierung un-funktionalisierter Olefine. Daher war ein zusätzlicher Schwerpunkt der Arbeit die Herstellung neuer Iridiumkomplexe, beziehungsweise die Optimierung der entsprechenden Synthesen sowie die anschließende Untersuchung der katalytischen Eigenschaften der erhaltenen Katalysatoren in der Hydrierung.

## Literaturverzeichnis

- [1] Pasteur, L.; *C. R. Acad. Sci. Paris* **1848**, *26*, 535–538.
- [2] Marckwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 349–354.
- [3] Kagan, H. B.; Gopalaiah, K. *New. J. Chem.* **2011**, *35*, 1933–1937.
- [4] (a) Seebach, D.; Kalinowski, H.-O. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1976**, *24*, 415–418; (b) Blaser, H.-U.; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935–952.
- [5] Gnas, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, *12*, 1899–1930.
- [6] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [7] *Catalysis from A-Z* (Hrsg. Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Schlögl, R.; Wong, C.-H.), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [8] *Handbook of Homogeneous Hydrogenation* (Hrsg. de Vries, J. G.; Elsevier, C. J.), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [9] Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007.
- [10] Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2108–2022.
- [11] Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445–1446.
- [12] Horner, L.; Siegel, H.; Bueche, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942.
- [13] Dang, T. P.; Kagan, H. B. *Chem. Commun.* **1971**, 481.
- [14] (a) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. *J. J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952; (b) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106–112.
- [15] (a) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934; (b) Noyori, R. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187–208; (c) Noyori, R. *Science* **1990**, *248*, 1194–1199; (d) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345–350.
- [16] Brown, J. M. *Hydrogenation of Functionalized Carbon-Carbon Double Bonds; Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg. Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, Y.), Springer, Berlin, **1999**; Vol. I, Kapitel 5.1.
- [17] Halterman, R. L. *Hydrogenation of Non-Functionalized Carbon-Carbon Double Bonds; Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg. Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, Y.), Springer, Berlin, **1999**; Vol. I, Kapitel 5.2.
- [18] Cesarotti, E.; Ugo, R.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 779–780.
- [19] (a) Halterman, R. L.; Vollhardt, K. P. C.; Welker, M. E.; Bliser, D.; Boese, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8105–8107; (b) Halterman; R. L.; Vollhardt, K. P. C. *Organometallics* **1988**, *7*, 883–892; (c) Broene, R. D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem.*

- Soc.* **1993**, *115*, 12569–12570; (d) Troutman, M. V.; Appella, D. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4916–4917; (e) Paquette, L. A.; Sivik, M. R.; Bzowej, E. I.; Stanton, K. J. *Organometallics* **1995**, *14*, 4865–4878; (f) Paquette, L. A.; McKinney, J. A.; McLaughlin, M. L.; Rheingold, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5599–5602; (g) Waymouth, R.; Pino, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4911–4914; (h) Cesarotti, E.; Ugo, R.; Vittiglio, R. *J. Mol. Catal.* **1981**, *12*, 63–69.
- [20] Crabtree, R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331–337.
- [21] (a) Schnider, P.; Dissertation, Universität Basel, **1996**; (b) Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897–2899.
- [22] (a) Pfaltz, A.; Blankenstein, J.; Hilgraf, R.; Hörmann, E.; McIntyre, S.; Menges, F.; Schönleber, M.; Smidt, S. P.; Wüstenberg, B.; Zimmermann, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 33–43; (b) Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402–1411.
- [23] Bell, S.; Wüstenberg, B.; Kaiser, S.; Menges, F.; Netscher, T.; Pfaltz, A. *Science* **2006**, *311*, 642–644.
- [24] Wang, A.; Wüstenberg, B.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2298–2300.
- [25] Zhou, J.; W. Ogle, J.; Fan, Y.; Banphavichit, V.; Zhu, Y.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7162–7170.
- [26] (a) Schrems, M. G.; E. Neumann, Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8274–8276; (b) Schrems, M. G. *Dissertation*, Universität Basel **2009**.
- [27] Schumacher, A. *Masterarbeit*, Universität Basel **2008**.







# Kapitel 1

## Asymmetrische, Iridium-katalysierte Hydrierung konjugierter Diene

*Dieses Kapitel befasst sich mit der Suche nach geeigneten Liganden für die asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung von konjugierten Dienen. Nebst der Neuentwicklung von Ligandsystemen wurden diverse Substrate eingesetzt, wodurch einige interessante Entdeckungen auf diesem Gebiet gemacht werden konnten.*





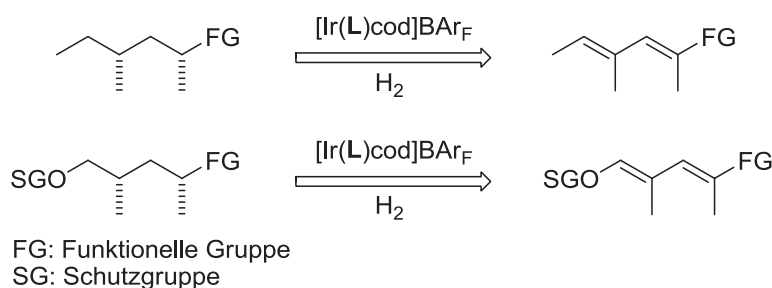
# 1 Asymmetrische, Iridium-katalysierte Hydrierung konjugierter Diene

## 1.1 Einleitung

### 1.1.1 Konjugierte Diene als Substrate in der asymmetrischen Hydrierung

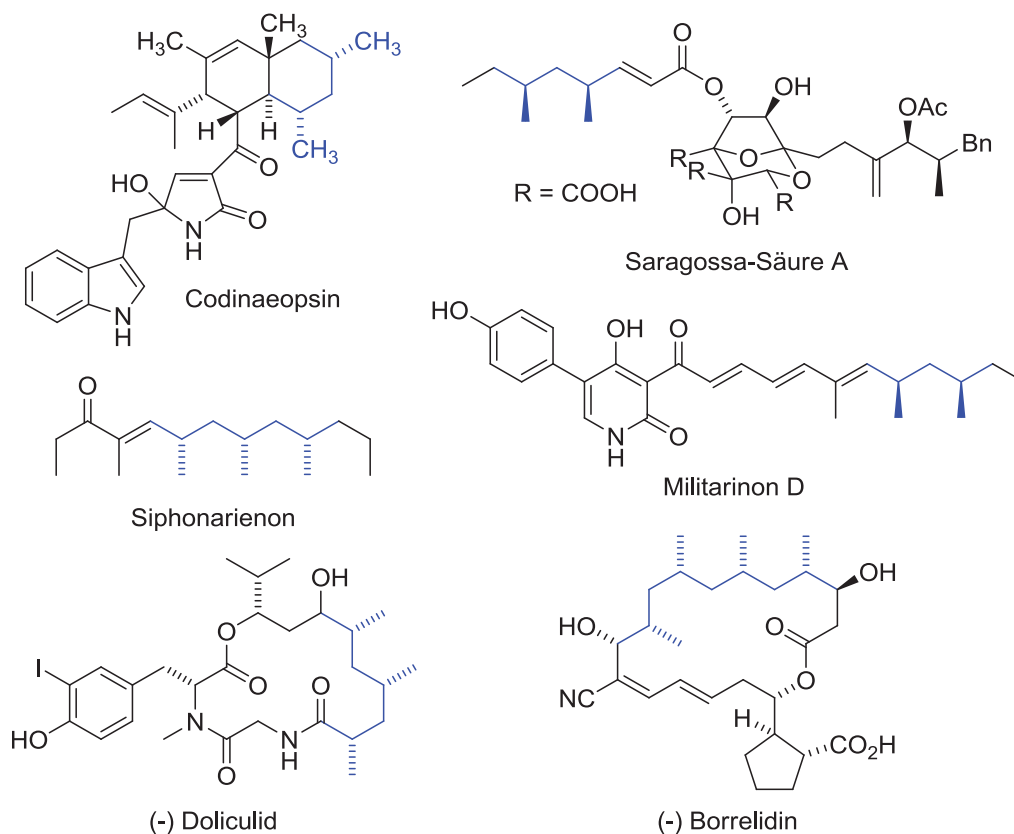
Konjugierte Diene bilden interessante Substratmotive für die asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung. So können, ähnlich wie bei der eingangs beschriebenen Hydrierung von  $\gamma$ -Tocotrienylacetat,<sup>[1]</sup> zwei stereogene Zentren in einem Reaktionsschritt gebildet werden. Weitere Substrate, welche durch eine asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung die selektive und simultane Ausbildung von zwei stereogenen Zentren ermöglichen, sind tetrasubstituierte Olefine (siehe Kapitel 2).<sup>[2]</sup>

Auch für die Naturstoffsynthese sind konjugierte Diene interessante Ausgangsstoffe, so können im Falle der in Schema 1.1.1.1 dargestellten 1,3-konjugierten Diene Desoxypolyketide als interessante Struktur motive stereoselektiv erhalten werden. Die grösste Herausforderung dieser Substrate bildet ihre, im Gegensatz zu Polyenen mit isolierten Doppelbindungen, sehr grosse Empfindlichkeit im Bezug auf die Stereoselektivität, da während der Hydrierung eine Isomerisierung der Doppelbindung sehr leicht möglich ist. Wie in der Hydrierung von Polyenen könnte eine Substratkontrolle die Diastereoselektivität signifikant beeinflussen. Wenn diese Probleme gelöst werden, könnten über konjugierte Diene einfach und effizient relevante Strukturen für die Naturstoffsynthese aufgebaut werden.



**Schema 1.1.1.1** Stereoselektive Synthese von Desoxypolyketiden.

Die meisten desoxypolyketidartigen Naturstoffe enthalten nur eine einzelne Desoxypolyketid-einheit. Daneben gibt es nur eine kleine Anzahl an Naturstoffen, welche zwei oder drei solche aneinanderhängende Einheiten enthalten (Schema 1.1.2.3).<sup>[3]</sup>

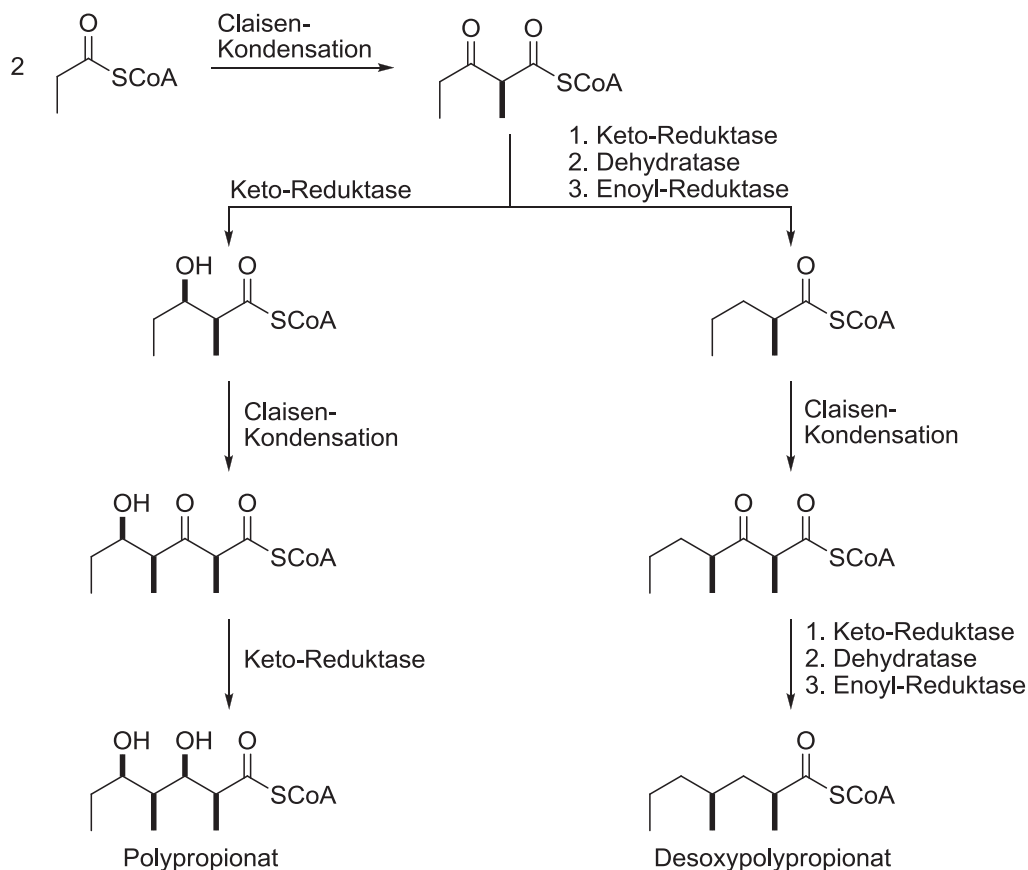


**Schema 1.1.1.2** Representative Beispiele von Naturstoffen mit einer, zwei oder drei benachbarten Desoxypropionat-Einheiten.<sup>[3]</sup>

Bis auf wenige Ausnahmefälle weisen die natürlich vorkommenden Desoxypolyketide ausschliesslich eine durchgehende *syn*-Konfiguration der alternierenden Methylgruppen auf.<sup>[3a]</sup>

## 1.1.2 Biosynthese von Desoxypolyketiden

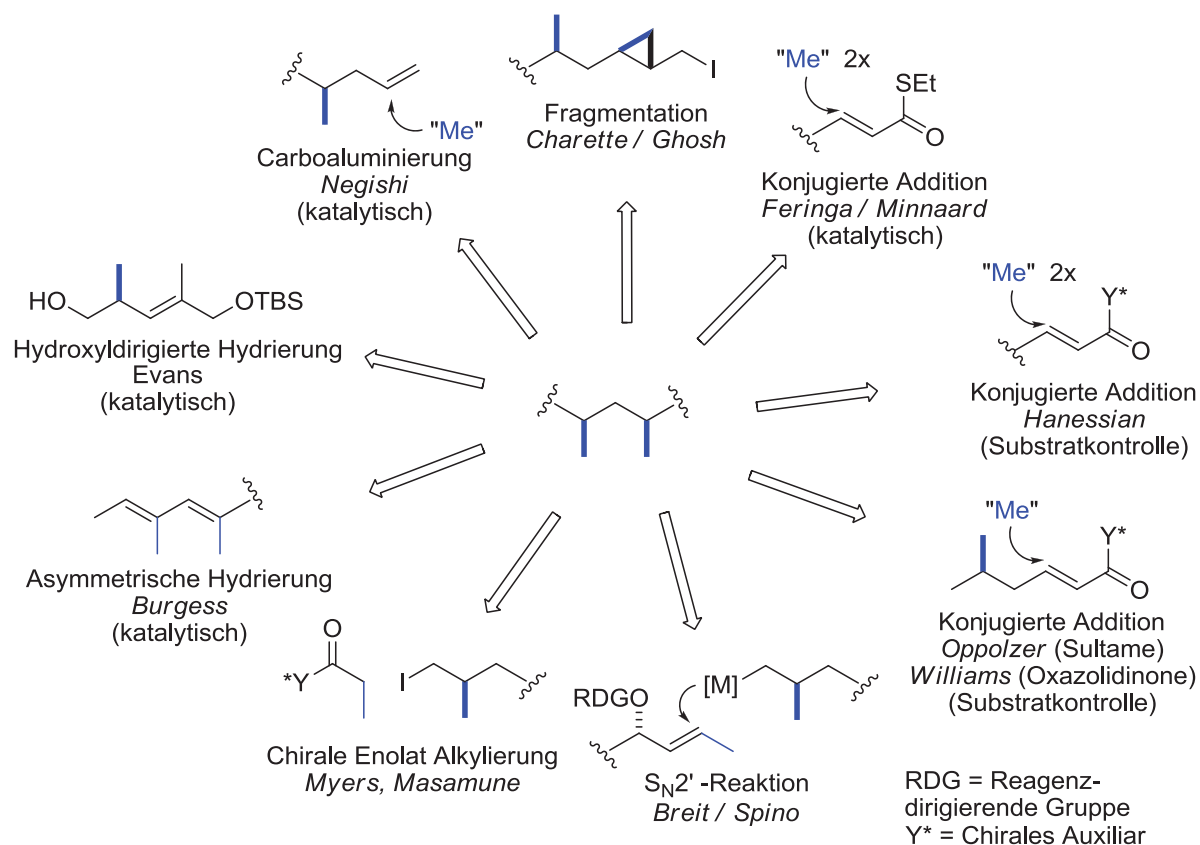
Desoxypolyketide werden in der Natur von Bakterien, Pilzen und Pflanzen synthetisiert.<sup>[4]</sup> Die Biosynthese der Polyketide (Polypropionate) verläuft über die Polymerisation von Propionyl-CoA-Bausteinen über eine Claisen-Kondensation, gefolgt von einer Reduktion der Keto-Gruppe. Dieser Bauplan resultiert in Molekülbausteinen mit einer kontinuierlichen Methyl-Hydroxy-Methyl-Iteration. Abhängig von der in der Biosynthese eingesetzten Synthasen kann das erhaltene Keton nach der Reduktion zur Hydroxylgruppe durch eine Dehydratase Wasser eliminieren. Die nachfolgende Einwirkung einer Enoyl-Reduktase bildet den Methyl-2-methylpentanoat-Synthesebaustein, welcher nach einer zweiten Iteration zum Desoxypolypropionat umgesetzt wird (Schema 1.1.2.1).<sup>[4]</sup>



**Schema 1.1.2.1** Biosynthese von Polypropionat- und Desoxypolypropionat-Bausteinen.<sup>[4]</sup>

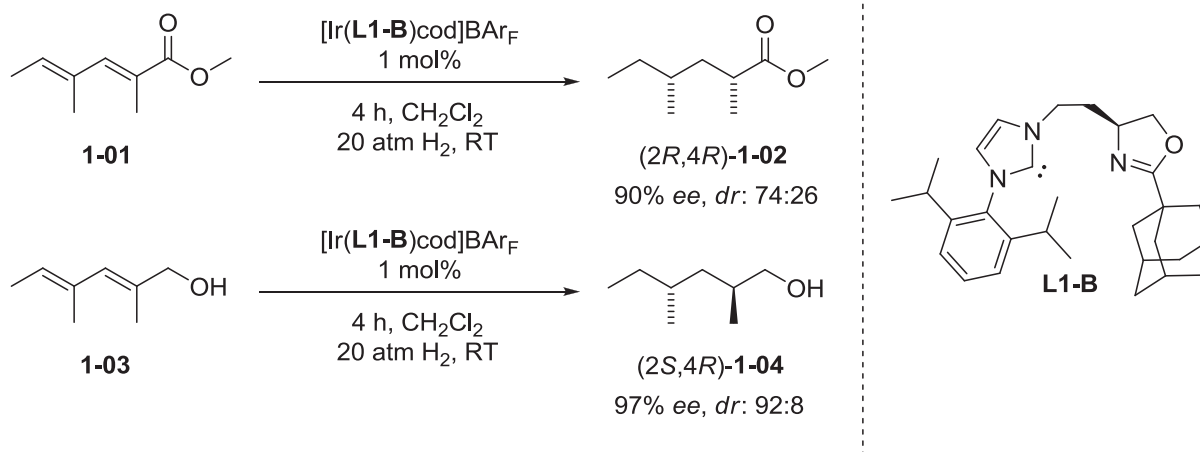
### 1.1.3 Synthesemethoden zu acyclischen Desoxypolyketiden

In den vergangenen drei Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von Synthesemethoden zur Konstruktion von Desoxypolyketiden entwickelt.<sup>[3a]</sup> Die Triebkraft für diese Entwicklung liegt in der Tatsache begründet, dass solche Desoxypolyketideinheiten in vielen Naturstoffen vorhanden sind. Die meisten dieser Methoden basieren auf der selektiven, iterativen Einführung von Methyl-Substituenten in *syn*- oder *anti*-Konfiguration und können in katalytische und nicht-katalytische Strategien unterteilt werden. Alle diese Strategien sind zur Übersicht in Schema 1.1.3.1 dargestellt.



**Schema 1.1.3.1** Desoxypolyketidsynthesen in der Übersicht.

Zu den stöchiometrischen Strategien gehören die chirale Enolat-Alkylierung nach Myers<sup>[5]</sup> und Masamune,<sup>[6]</sup> die substratkontrollierte konjugierte Addition nach Hanessian,<sup>[7]</sup> sowie die mittels Organocupraten initiierte konjugierte Addition nach Oppolzer<sup>[8a]</sup> und Williams<sup>[8b,c]</sup> und der S<sub>N</sub>2'-Austausch eines über Menthon erhaltenen Allylcarbonates nach Spino und Allan.<sup>[9]</sup> Des Weiteren wird eine solche S<sub>N</sub>2'-Reaktion auch von Breit und Herber verwendet.<sup>[10]</sup> Hierbei ist die dirigierende Gruppe allerdings eine im enantiomerenreinen Substrat enthaltene Estergruppe und die C-Methyl Gruppe wird über ein Organocuprat eingeführt. Schliesslich können solche Desoxypolyketid-Einheiten auch über eine Fragmentierung nach Ghosh<sup>[11]</sup> erhalten werden. Zu den katalytischen Methoden gehören die Zr-katalysierte asymmetrische Carboaluminierung von Alkenen nach Negishi,<sup>[12]</sup> die konjugierte Addition von Methyl-Grignard Reagenzien an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Thioester nach Feringa,<sup>[13]</sup> die hydroxydirigierte Hydrierung nach Evans<sup>[14]</sup> sowie die asymmetrische, Ir-katalysierte Hydrierung nach Burgess.<sup>[15]</sup> Diese erfolgt unter Verwendung des *N*-heterocyclischen Carben-(NHC)/Oxazolin-Liganden **L1-B** und ist in Schema 1.1.3.2 ausführlich dargestellt.



**Schema 1.1.3.2** Hydrierung von konjugierten Dienen nach Burgess *et al.*<sup>[15]</sup>

Gegenüber den anderen katalytischen Methoden in diesem Bereich liegen die Vorteile der katalytischen Hydrierung mit homogenen, asymmetrischen Katalysatoren in der grösseren Sicherheit der Reagenzien, den tiefen Katalysatorbeladungen, der höheren Effizienz und der deutlich besseren Atomökonomie.

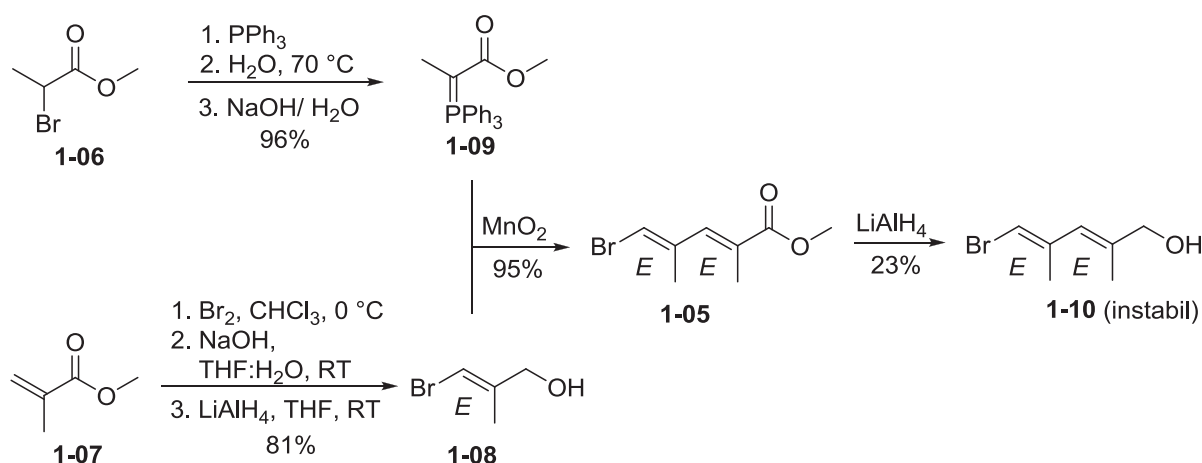
### 1.1.4 Ziel dieser Arbeit

Die asymmetrische Hydrierung konjugierter Diene als Methode zur stereoselektiven Herstellung von Desoxypolyketiden ist eine effiziente und atomökonomische Strategie.<sup>[16]</sup> Die von Burgess *et al.* publizierte,<sup>[15]</sup> geringe Diastereoselektivität für das in der Natur vorkommende *syn*-Desoxypolyketid (dr: 74:26, ee: 90%) birgt jedoch viel Potenzial für eine Verbesserung. Auch die hierfür verwendeten, synthetisch aufwendigen NHC/Oxazolin-Liganden erscheinen suboptimal. Es sollte zusätzlich der Frage nachgegangen werden, ob die Stereoselektivität in der Synthese solcher Desoxypolyketide durch eine Ir-katalysierte Hydrierung unter Verwendung eines P,N-Liganden aus der Gruppe Pfaltz erhöht werden kann.



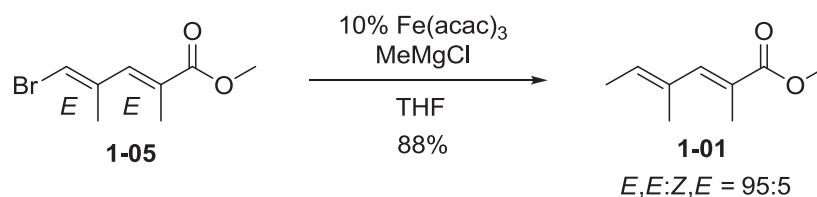
## 1.2 Stereoselektive Synthese konjugierter Diene

Zu Beginn dieses Projektes sollten zuerst *E,E*-konfigurierte, konjugierte Diene als Modellsubstrate hergestellt werden. Diese sollten idealerweise als Ausgangsmaterial für verschiedene Naturstoffe dienen können. Damit eine möglichst grosse Variabilität bestehen bleibt, sollte ein 1,3-Dimethylbuta-1,3-dien-Baustein, welcher von zwei unterschiedlichen funktionellen Gruppen flankiert ist, entwickelt werden. Diese Anforderungen erfüllt Bromdienester **1-05**, welcher nach einer Syntheseroute von Nicolaou *et al.* erhalten werden konnte.<sup>[17]</sup> Als Ausgangsmaterialien wurden Methyl-2-brompropanat **1-06** und Methylmethacrylat **1-07** verwendet. In wenigen Reaktionsschritten konnten die Verbindungen **1-08** und **1-09** hergestellt werden, welche zur MnO<sub>2</sub>-Oxidation/Wittig Olefinierung zum Dienoat **1-05** benötigt wurden (Schema 1.2.1). Durch eine Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> konnte der Allylkohol **1-10** erhalten werden, welcher sich allerdings als instabil erwies und sich bereits bei 0 °C innert weniger Stunden zersetzte.



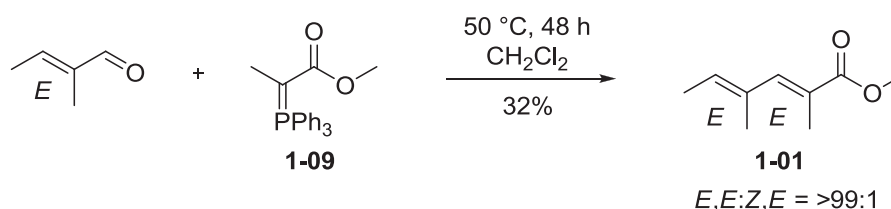
**Schema 1.2.1** Synthese zu variablen *E,E*-konfigurierten, konjugierten Dienen.

Zum direkten Vergleich mit den von Burgess *et al.* publizierten Daten<sup>[15]</sup> sollte nun ausgehend von Bromdienoat **1-05** das Dienoat **1-01** hergestellt werden. Nach einem Protokoll von Cahiez und Avedissian sollte die Methylgruppe Fe-katalysiert selektiv eingeführt werden.<sup>[18]</sup> Mit dieser Methode konnte allerdings nur eine ungenügende Stereoselektivität in einem Verhältnis von 95:5 zugunsten des *E,E*-konfigurierten Dienoats erhalten werden (Schema 1.2.2).



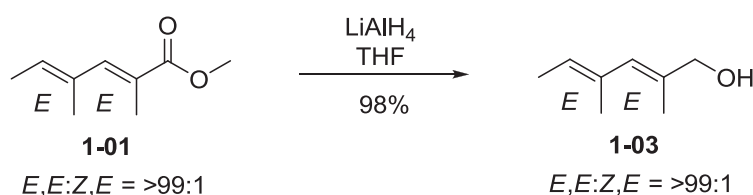
**Schema 1.2.2** Fe-katalysierte Synthese von Dienoat **1-01**.

Aufgrund der nicht ausreichenden Stereoselektivität in der Synthese des konjugierten Diens **1-01** ausgehend von Bromdienoat **1-05** musste ein alternativer Syntheseweg gewählt werden. Hierzu wurde auf die von Burgess *et al.* verwendete Route zurückgegriffen.<sup>[19]</sup> Ausgehend von (*E*)-2-Methylbut-2-enal und dem Wittig-Reagenz **1-09** konnte das *E,E*-konfigurierte Dienoat in Ausbeuten von bis zu 70% erhalten werden (Schema 1.2.3).



**Schema 1.2.3** Synthese des *E,E*-konfigurierten Dienoat **1-01**.<sup>[19]</sup>

Dienoat **1-01** ist das Ausgangsmaterial für weitere, in dieser Arbeit verwendete Modellsubstrate, insbesondere die vom Alkohol **1-03** abgeleiteten Derivate. Die Synthese des Alkohols **1-03** ist in Schema 1.2.4 dargestellt.



**Schema 1.2.4** Synthese des *E,E*-konfigurierten Dienoat **1-03**.<sup>[15]</sup>

Schliesslich konnte hier keine allgemeine und flexible Strategie für die Synthese beliebiger konjugierter Diene entwickelt werden. Dennoch wurden zwei relevante und als Ausgangsmaterial in der Naturstoffsynthese einsetzbare (siehe Kapitel 3 und 5) Verbindungen hergestellt.