

**C-C-Verknüpfende Transformationen chiraler Benzylbor-
Verbindungen: Methodenentwicklung und Anwendung zur
übergangsmetallkatalysierten Synthese von Naturstoffen**

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Thorsten Fey

aus

Köln

Köln 2004

Berichterstatter:

Prof. Dr. H.-G. Schmalz

Prof. Dr. A. Berkessel

Tag der mündlichen Prüfung:

01. Februar 2005

Meinem Großvater

*Im Lichte bereits
erlangter Erkenntnis
erscheint das glücklich
Erreichte fast wie selbstverständlich.*

A. Einstein

Vorwort

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Januar 2001 bis Dezember 2004 am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln unter Anleitung von Prof. Dr. H.-G. Schmalz angefertigt.

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. H.-G. Schmalz für die interessante und herausfordernde Themenstellung, die Bereitstellung ausgezeichneter Arbeitsbedingungen sowie seine zahlreichen Anregungen, die diese Arbeit bereichert haben.

Herrn Prof. Dr. A. Berkessel danke ich für die Begutachtung der vorliegenden Arbeit.

Für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren und Hilfestellungen bei der Interpretation möchte ich Herrn Dr. H. Schmickler, Herrn Dr. N. Schlörer, Frau I. Hoven und Frau K. König danken. Bei Herrn Dr. M. Schäfer und Herrn M. Neihls bedanke ich mich für die Anfertigung der Massenspektren, bei Herrn Dr. J. Lex und Herrn Dr. J. Neudörfel für die Messung der Röntgenstrukturanalysen. Herrn Dipl.-Ing. A. Adler gilt mein Dank für seine Hilfe bei Fragen zur HPLC-, GC- und GC-MS-Analytik.

Darüber hinaus danke ich allen nicht-wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts herzlich für die stets freundliche Atmosphäre und große Hilfsbereitschaft. Hervorheben möchte ich dabei Frau A. Bitners, Herrn D. Rutsch sowie die Mitarbeiter der Feinmechanik-Werkstatt.

Besonderer Dank gilt meinen Kollegen Frau Dr. S. Krause, Herrn Dr. M. Jachmann, Herrn Dipl.-Chem. J. Zamminer, Herrn Dipl.-Chem. A. Lanver und Herrn Dipl.-Chem. C. Hirschhäuser, die 311 zum nettesten Labor gemacht haben. Für das Korrekturlesen bin ich Frau Dipl.-Chem. F. Schmidt, Herrn Dipl.-Chem. J. Zamminer und Herrn Dipl.-Chem. A. Lanver sehr dankbar.

Allen Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe sowie der Arbeitsgruppe Berkessel möchte ich für die angenehme Zusammenarbeit und die schönen Erlebnisse auch außerhalb des Labors danken.

Für die finanzielle Unterstützung meiner Arbeit durch Stipendien bedanke ich mich beim Verband der Chemischen Industrie sowie bei der Kurt-Alder-Stiftung.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
2 Kenntnisstand	3
2.1 Nichtkatalytische Verfahren zum asymmetrischen Aufbau benzyli- scher Chiralitätszentren	3
2.2 Katalytische Verfahren zum asymmetrischen Aufbau benzyli- scher Chiralitätszentren	7
2.3 Die katalytisch-asymmetrische Hydroborierung von Styrolen	12
2.4 Die Rhodium-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition	16
2.5 Die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung	18
2.6 α -Curcumen	23
2.7 <i>Tanzawaic Acid A</i>	26
3 Aufgabenstellung und Konzeption	30
3.1 Allgemeine Aufgabenstellung	30
3.2 Motivation	30
3.3 Synthesekonzeption	31
3.3.1 Einsatz der Hydroborierungsprodukte in der 1,4-Addition	31
3.3.2 Einsatz der Hydroborierungsprodukte in der Suzuki-Kupplung	32
3.3.3 Retrosynthetischer Zugang zu <i>Tanzawaic Acid A</i>	33
4 Durchführung	35
4.1 Versuche zur C-C-Verknüpfung <i>in-situ</i> generierter Benzylbor-Verbindungen	35
4.1.1 Experimente zur C-C-Verknüpfung durch 1,4-Addition	35
4.1.2 Experimente zur C-C-Verknüpfung durch Suzuki-Kupplung	37
4.2 C-C-Verknüpfungen mit isolierten Benzylbor-Derivaten	39
4.2.1 Darstellung der isolierbaren Hydroborierungsprodukte	39
4.2.2 Kupplungsreaktionen unter Verwendung des Diethanolaminboronsäureesters	40
4.2.3 Kupplungsreaktionen unter Verwendung des Kaliumtrifluorborats	42
4.2.4 Kupplungsreaktionen unter Verwendung des Borabicyclononan-Derivats	48

4.3	C-C-Verknüpfungen mit homologisierten Benzylbor-Derivaten	50
4.3.1	Darstellung der homologisierten Kupplungssubstrate	50
4.3.2	Kupplungsreaktionen unter Verwendung des homologisierten Borabicyclo- nonans	52
4.3.3	Kupplungsreaktionen unter Verwendung der homologisierten Pinakolboro- nate	53
4.4	Die Totalsynthese von α -Curcumen	55
4.4.1	Darstellung des Racemats	55
4.4.2	Die asymmetrische Darstellung des Naturstoffs	57
4.5	Die formale Totalsynthese von <i>Tanzawaic Acid A</i>	59
4.5.1	Experimente zur Darstellung einer cyclisierbaren <i>Tanzawaic Acid A</i> -Vor- stufe	59
4.5.2	Darstellung des bicyclischen Grundgerüsts mit dem Testsystem	63
4.5.3	Darstellung der angestrebten bicyclischen <i>Tanzawaic Acid A</i> -Vorstufe	66
5	Zusammenfassung und Ausblick	68
5.1	Zusammenfassung der erzielten Ergebnisse	68
5.2	Ausblick	74
6	Experimenteller Teil	76
6.1	Allgemeine experimentelle Bedingungen	76
6.1.1	Reagenzien	76
6.1.2	Wasserfreie Lösungsmittel	76
6.1.3	Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre	77
6.1.4	Chromatographie	77
6.1.5	Analytik	77
6.2	Hydroborierung von Styrol und Styrolderivaten	80
6.2.1	Allgemeine Versuchsvorschrift zur racemischen Hydroborierung	80
6.2.2	Allgemeine Versuchsvorschrift zur asymmetrischen Hydroborierung	80
6.2.3	(<i>R</i> *)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(1-phenylethyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (rac-55)	81
6.2.4	(<i>R</i>)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(1-phenylethyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (55)	82
6.3	Synthese der benzylichen Organobor-Kupplungssubstrate	83
6.3.1	(<i>R</i> *)-2-(1-Phenylethyl)-[1,3,6,2]-dioxaboracyclooctan (rac-128)	83
6.3.2	(<i>R</i>)-2-(1-Phenylethyl)-[1,3,6,2]-dioxaboracyclooctan (128)	84

6.3.3	(<i>R</i> *)-Kalium-(1-phenylethyl)trifluoroborat (rac-68)	85
6.3.4	(<i>R</i>)-Kalium-(1-phenylethyl)trifluoroborat (68)	87
6.3.5	Allgemeine Versuchsvorschrift zur Darstellung von BBN-Kupplungs-substraten	88
6.3.6	(<i>R</i> *)-9-(1-Phenylethyl)-9-borabicyclo[3.3.1]nonan (rac-59)	88
6.3.7	(<i>R</i>)-9-(1-Phenylethyl)-9-borabicyclo[3.3.1]nonan (59)	89
6.4	Synthese von Aryl- und Vinylsubstraten	90
6.4.1	Allgemeine Versuchsvorschrift zur Darstellung von Aryltriflaten aus Phenolen	90
6.4.2	(<i>E</i>)-3-Brom-2-methylacrylsäuremethylester (144)	90
6.4.3	(<i>E</i>)-1-Brom-3,3-dimethoxy-2-methylpropen (151)	92
6.4.4	2-Bromacrylsäuremethylester (176)	93
6.5	Benzyliche Kupplungsprodukte	94
6.5.1	Allgemeine Versuchsvorschrift zur Kupplung unter Verwendung des Diethanolaminoboronats (128)	94
6.5.2	Allgemeine Versuchsvorschrift zur Kupplung unter Verwendung des Kaliumtrifluoroborats (68)	95
6.5.3	Allgemeine Versuchsvorschrift zur Kupplung unter Verwendung von BBN-Substraten	96
6.5.4	(<i>R</i> *)-1-[4-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (rac-135)	96
6.5.5	(<i>R</i>)-1-[4-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (135)	98
6.5.6	(<i>R</i> *)-1-[4-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (rac-135)	99
6.5.7	(<i>R</i> *)-1-[4-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (rac-135)	100
6.5.8	(<i>R</i>)-1-[4-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (135)	101
6.5.9	(<i>R</i> *)-1-[4-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (rac-135)	102
6.5.10	(<i>R</i>)-1-[4-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (135)	103
6.5.11	(<i>R</i> *)-1-[3-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (rac-139)	104
6.5.12	(<i>R</i> *)-3-(1-Phenylethyl)-anisol (rac-123)	105
6.5.13	(<i>R</i> *)-3-(1-Phenylethyl)-anisol (rac-123)	106
6.5.14	(<i>R</i> *)-4-(1-Phenylethyl)-benzonnitril (rac-131)	107
6.5.15	(<i>R</i> *)-4-(1-Phenylethyl)-nitrobenzol (rac-132)	108
6.5.16	(<i>R</i> *)-4-(1-Phenylethyl)-nitrobenzol (rac-132)	109
6.5.17	(4 <i>S</i> *)-(2 <i>E</i>)-2-Methyl-4-phenylpent-2-ensäuremethylester (rac-145)	110
6.5.18	(4 <i>S</i> *)-(2 <i>E</i>)-2-Methyl-4-phenylpent-2-ensäuremethylester (rac-145)	111

6.5.19	(4 <i>S</i>)-(2 <i>E</i>)-2-Methyl-4-phenylpent-2-ensäuremethylester (145)	112
6.6	Synthese der homologisierten Organobor-Kupplungssubstrate	113
6.6.1	Allgemeine Versuchsvorschrift zur Homologisierung von Pinakolboronaten	113
6.6.2	(<i>S</i> [*])-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-phenylpropyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (rac-57)	113
6.6.3	(<i>S</i>)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-phenylpropyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (57)	114
6.6.4	(<i>S</i> [*])-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3-phenylbutyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (rac-152)	115
6.6.5	(<i>S</i>)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3-phenylbutyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (152)	116
6.6.6	(<i>S</i> [*])-9-(2-Phenylpropyl)-9-borabicyclo[3.3.1]nonan (rac-153)	117
6.7	Homobenzylische Kupplungsprodukte	118
6.7.1	Allgemeine Versuchsvorschrift zur Kupplung unter Verwendung homologisierter Pinakolboronate	118
6.7.2	(5 <i>S</i> [*])-(2 <i>E</i>)-2-Methyl-5-phenylhex-2-ensäuremethylester (rac-154)	119
6.7.3	(5 <i>S</i> [*])-(2 <i>E</i>)-2-Methyl-5-phenylhex-2-ensäuremethylester (rac-154)	120
6.7.4	(5 <i>S</i>)-(2 <i>E</i>)-2-Methyl-5-phenylhex-2-ensäuremethylester (154)	121
6.7.5	(5 <i>S</i> [*])-(2 <i>E</i>)-1,1-Dimethoxy-2-methyl-5-phenylhex-2-en (rac-161)	122
6.7.6	(<i>S</i> [*])-(1,4-Dimethylpent-3-enyl)-benzol (rac-155)	123
6.7.7	(<i>S</i> [*])-(1,4-Dimethylpent-3-enyl)-benzol (rac-155)	124
6.7.8	(<i>S</i> [*])-(<i>E</i>)-Trimethyl-(4-phenylpent-1-enyl)-silan (rac-160)	125
6.7.9	(<i>S</i> [*])-1-[4-(2-Phenylpropyl)-phenyl]-ethanon (rac-162)	126
6.7.10	(<i>S</i>)-1-[4-(2-Phenylpropyl)-phenyl]-ethanon (162)	127
6.7.11	(<i>S</i> [*])-3-(2-Phenylpropyl)-anisol (rac-163)	128
6.8	Experimente zur Totalsynthese von α -Curcumen	130
6.8.1	(<i>R</i> [*])-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(1- <i>p</i> -tolylethyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (rac-164)	130
6.8.2	(<i>R</i>)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(1- <i>p</i> -tolylethyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (164)	131
6.8.3	(<i>S</i> [*])-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2- <i>p</i> -tolylpropyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (rac-165)	132
6.8.4	(<i>S</i>)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2- <i>p</i> -tolylpropyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (165)	133
6.8.5	(<i>S</i> [*])-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3- <i>p</i> -tolylbutyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (rac-166)	134
6.8.6	(<i>S</i>)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3- <i>p</i> -tolylbutyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (166)	135
6.8.7	(<i>S</i>)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3- <i>p</i> -tolylbutyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (166)	136
6.8.8	(<i>S</i> [*])-9-(3- <i>p</i> -Tolylbutyl)-9-borabicyclo-[3.3.1]-nonan (rac-167)	137
6.8.9	(<i>S</i> [*])-1-(1,5-Dimethylhex-4-enyl)-4-methylbenzol (α -Curcumen) (rac-72)	138
6.8.10	(<i>S</i> [*])-1-(1,5-Dimethylhex-4-enyl)-4-methylbenzol (α -Curcumen) (rac-72)	139
6.8.11	(<i>S</i>)-1-(1,5-Dimethylhex-4-enyl)-4-methylbenzol (α -Curcumen) (72)	140

6.9	Experimente zur formalen Totalsynthese von <i>Tanzawaic Acid A</i>	141
6.9.1	2-Brom-6-methylphenol (169)	141
6.9.2	2-Brom-6-methylanisol (170)	142
6.9.3	2-Methoxy-3-methylstyrol (111)	143
6.9.4	(<i>S</i> *)-2-[1-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-ethyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]- dioxaborolan (rac-171)	144
6.9.5	(<i>S</i>)-2-[1-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-ethyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]- dioxaborolan (171)	146
6.9.6	(<i>R</i> *)-2-[2-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-propyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]- dioxaborolan (rac-172)	147
6.9.7	(<i>5R</i> *)-(<i>2E</i>)-5-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methylhex-2-ensäuremethyl- ester (rac-173)	148
6.9.8	(<i>R</i> *)-(<i>E</i>)-[4-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-pent-1-enyl]-trimethylsilan (rac-182)	149
6.9.9	(<i>2S,3S</i>)-Trimethyl-[3-((<i>2S</i> *)-2-phenylpropyl)-oxiranyl]-silan (rac-183a) & (<i>2R,3R</i>)-Trimethyl-[3-((<i>2S</i> *)-2-phenylpropyl)-oxiranyl]-silan (rac-183b)	150
6.9.10	(<i>S</i> *)-4-Phenylpentanal (rac-184)	152
6.9.11	(<i>S</i> *)-4-Phenylpentansäure (rac-185)	153
6.9.12	(<i>S</i> *)-4-Phenylpentansäure (rac-185)	154
6.9.13	(<i>R</i> *)-4-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-pentansäure (rac-188)	155
6.9.14	(<i>S</i> *)-4-Methyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -naphthalin-1-on (rac-186)	157
6.9.15	(<i>R</i> *)-5-Methoxy-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -naphthalin-1-on (rac-189)	158
6.9.16	(<i>2S,4S</i> *)-2,4-Dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -naphthalin-1-on (rac-187a) & (<i>2R,4S</i> *)-2,4-Dimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -naphthalin-1-on (rac-187b)	160
6.9.17	(<i>2R,4R</i> *)-5-Methoxy-2,4,6-trimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -naphthalin-1-on (rac-101a) & (<i>2S,4R</i> *)-5-Methoxy-2,4,6-trimethyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> - naphthalin-1-on (rac-101b)	162
7	Anhang	164
7.1	Röntgenkristallstrukturdaten	164
7.1.1	Crystal data and structure refinement for <i>rac</i> -128	164
7.1.2	Crystal data and structure refinement for <i>rac</i> -68	165
7.2	Abkürzungen	166
7.3	Literaturverzeichnis	169

1 Einleitung

Schon bevor J. J. Berzelius (1779 - 1848) die Hypothese von der *Vis Vitalis* prägte, war den Menschen bewusst, dass der Kohlenstoff das Hauptelement der belebten Materie darstellt. Diese Tatsache, dass organische Verbindungen auf Kohlenstoffgerüsten basieren, macht die Ausbildung von C-C-Bindungen zur schlechthin wichtigsten Transformation für Chemiker im Bereich der Natur- und Wirkstoffsynthese. Vor inzwischen mehr als 20 Jahren haben hier Übergangsmetallvermittelte Prozesse ihren Siegeszug angetreten und die gängigen Methodiken der präparativen Organik revolutioniert.^[1] Sie eröffneten völlig neue Zugänge zur C-C-Verknüpfung unter milderer Bedingungen mit wesentlich höherer Substrattoleranz. Einige Umsetzungen sind sogar in wässrigen Medien möglich geworden, was sie besonders aus ökonomischem und ökologischem Blickpunkt im Sinne einer industriellen Anwendung sehr attraktiv macht.

Bei der Darstellung komplexer organischer Produkte kommt dem Aufbau sogenannter strategischer Bindungen besondere Bedeutung zu, da es sich hierbei häufig um Verknüpfungen unter Entstehung von Chiralitätszentren handelt.^[2] Die Herausforderung besteht darin, selektiv das gewünschte Stereoisomer zu erzeugen, wozu man sich heute häufig dem modernen Instrumentarium der asymmetrischen Katalyse bedient.^[3] Unter Verwendung des Prinzips der Chiralitätsmultiplikation ermöglicht sie die effiziente Synthese enantiomerenangereicherter Verbindungen unabhängig vom *Chiral Pool*. Die asymmetrische Generierung benzyllischer, also in direkter Nachbarschaft zu einem Aromaten befindlicher Stereozentren, insbesondere über katalytische Methoden, stellt ein schwieriges, noch nicht ausreichend gelöstes Problem dar, mit dem sich diese Arbeit näher beschäftigt.

Die Rhodium-vermittelte stereoselektive Hydroborierung von Styrol und seinen Derivaten stellt eine wertvolle Möglichkeit dar, chirale Benzylbor-Verbindungen mit hohen Enantiomerenüberschüssen zu erzeugen. Meistens werden die Produkte dieser Transformation aber lediglich dazu benutzt, die entsprechenden Alkohole durch Oxidation der C-B-Bindung zu erhalten. Allerdings können Organoborane bekanntermaßen in zwei verschiedenen Übergangsmetallkatalysierten Umsetzungen zur C-C-Bindungsknüpfung herangezogen werden: Einerseits lassen sie sich zur Rhodium-katalysierten 1,4-Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen nutzen, andererseits ermöglicht die Suzuki-Miyaura-Reaktion, kurz Suzuki-Kupplung genannt, die Palladium-vermittelte Einführung einer vielfältigen Palette an aktivierten Aryl-, Vinyl- und mittlerweile auch Alkylsubstituenten.

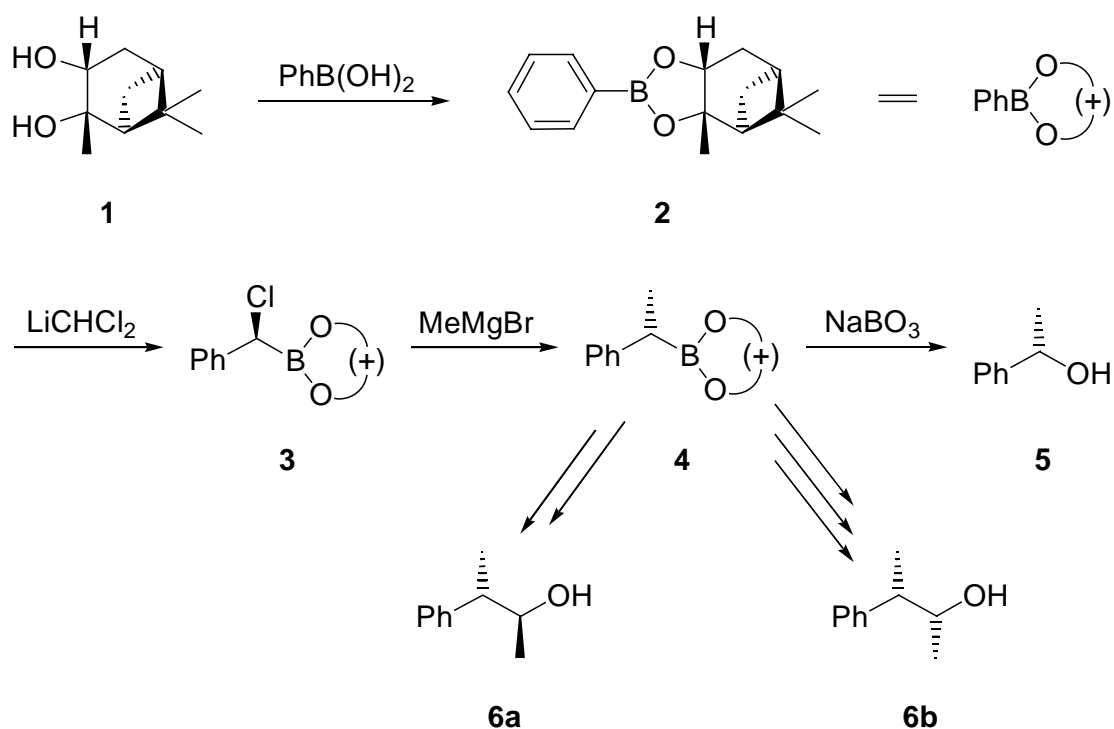
Die Entwicklung einer Methodik, die es gestattet, asymmetrisch hydroborierte Styrole einer C-C-verknüpfenden Reaktion zu unterziehen, würde einen neuen, katalytischen Zugang zu einem breiten Spektrum benzylich-chiraler Produkte erlauben. Damit wäre der Grundstein zu einer effizienten stereoselektiven Darstellung zahlreicher bioaktiver Naturstoffe mit benzylichem Stereozentrum gelegt.

2 Kenntnisstand

Da diese Arbeit im Kern Untersuchungen zum stereokontrollierten Aufbau benzylicher Chiralitätszentren beinhaltet, werden im Folgenden zunächst die derzeit gängigen Strategien, zum Teil im Rahmen von Naturstoffsynthesen, erörtert, aufgeteilt in nichtkatalytische und katalytische Verfahren. Des Weiteren wird im Speziellen auf die asymmetrische Hydroborierung von Styrolen, die Rhodium-vermittelte 1,4-Addition und die Suzuki-Kupplung eingegangen. Zuletzt werden noch die Eigenschaften und bekannten Synthesen der benzylich-chiralen Naturstoffe α -Curcumen und *Tanzawaic Acid A* erläutert.

2.1 Nichtkatalytische Verfahren zum asymmetrischen Aufbau benzylicher Chiralitätszentren

Eine der ersten Methoden zur Herstellung benzylich-chiraler Verbindungen zeigten Matteson *et al.* 1980 auf (Schema 2.1).^[4]



Schema 2.1: Stereokontrollierter Aufbau benzylicher Chiralitätszentren durch Homologisierung von Pinandiolboronsäureestern nach D. S. Matteson *et al.*^[4a]

Nach Verestern von Phenylboronsäure mit (+)-Pinandiol (**1**) setzten sie **2** mit Dichlormethyl-lithium um. Dabei greift das aus Dichlormethan und *n*-Butyllithium *in-situ* generierte Nucleophil am Bor an und wird durch Umlagerung des Phenylrests unter Abgang eines Chlorid-anions in die B-C-Bindung inseriert. (Dieser hier erläuterte Prozess wird im weiteren Verlauf der Arbeit als „Homologisierung“ bezeichnet.) Anschließende Reaktion mit Methylmagnesiumbromid lieferte unter Inversion am Stereozentrum den Ester **4**, der mit Natriumperborat unter Rückgewinnung des Auxiliars in den Alkohol **5** mit 94% Gesamtausbeute und 94% *ee* umgewandelt werden konnte.

Eine zweite Homologisierung von **4** mit LiCHCl₂, Substitution mit MeMgBr und Oxidation ergab das *erythro*-Produkt **6a** mit 84% Ausbeute und 80% *de*. Um das *threo*-Isomer **6b** (50%; 88% *de*) zu erhalten, musste zunächst das chirale Auxiliar (**1**) mit Bortrichlorid abgespalten und mit (-)-Pinandiol (*ent*-**1**) über zwei Schritte neu verestert werden. Damit konnte ein für die Organoborchemie typisches Phänomen belegt werden: Sowohl die Homologisierungsreaktion als auch die Oxidation der B-C-Bindung verlaufen unter Retention der Konfiguration.

Eine in der Arbeitsgruppe Schmalz etablierte Technik ist die Verwendung planar-chiraler η⁶-Arenchromtricarboxyl-Komplexe.^[5] Sie ermöglichte sehr erfolgreich den stereoselektiven Zugang zu mehreren Klassen bioaktiver Terpene.^[6] Abbildung 2.1 zeigt einige totalsynthetisch dargestellte prominente Vertreter, wie das antiinfektiv wirksame 7,8-Dihydroxycalamenen (**7**)^[7a], das Aglycon der entzündungshemmenden Pseudopterosine A-F (**8**),^[7b] das antiviral aktive Helioparin D (**9**)^[7c] und das (+)-20-Methoxyserrulat-14-en-7,8-diol (**10**).^[7d]

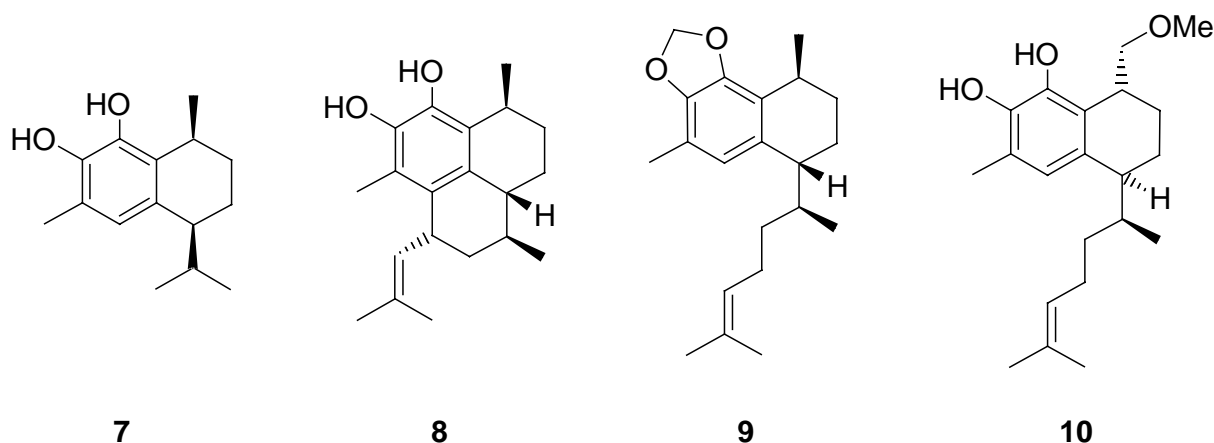
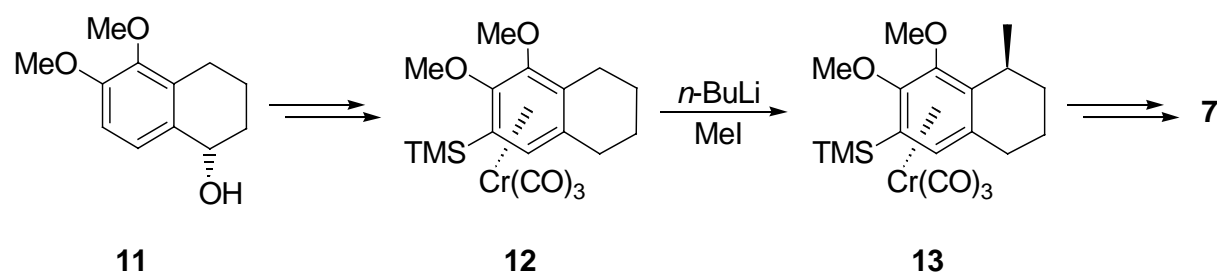


Abb. 2.1: Totalsynthetisch hergestellte terpenoide Naturstoffe und Analoga nach H.-G. Schmalz *et al.*^[7]

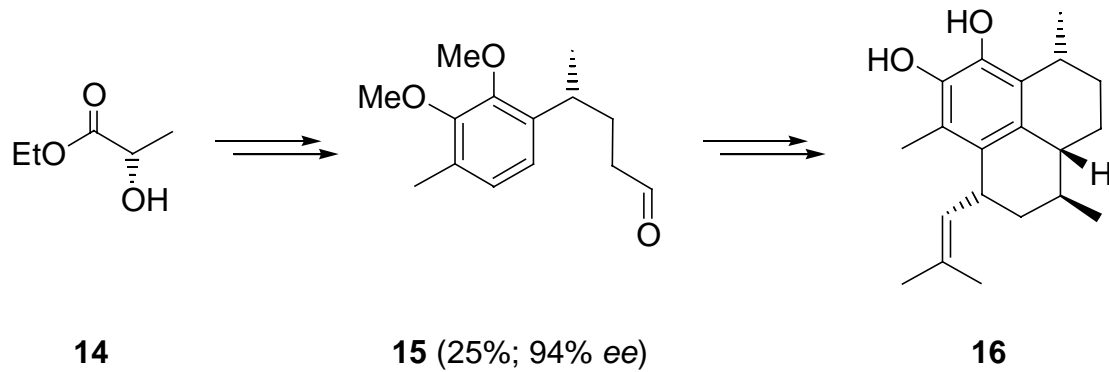
Am Beispiel der Synthese von **7** lässt sich das Prinzip des Aren-Cr(CO)₃-vermittelten stereoselektiven Aufbaus benzyliischer Chiralitätszentren gut demonstrieren (Schema 2.2): Das durch asymmetrische Reduktion nach Corey, Bakshi und Shibata aus dem entsprechenden Tetralonderivat zugängliche Tetralol **11** wurde diastereoselektiv mit Cr(CO)₆ unter Freisetzung dreier CO-Liganden komplexiert. Nach Entfernen der Alkoholfunktionalität und Schützen der acidesten Position am Aromaten konnte nach Deprotonieren von **12** in der benzyliischen Position eine Methylgruppe eingeführt werden. Die Wechselwirkung des gebildeten Carbanions mit dem Cr(CO)₃-Fragment ermöglicht dem Elektrophil dabei selektiv nur den Angriff von der dem Chrom abgewandten „*exo*“-Seite. Umsetzung von **13** mit *sec*-BuLi erlaubte dann die analoge Einführung eines weiteren Alkylrests in der zweiten benzyliischen Position, so dass das *cis*-konfigurierte Produkt erhalten wurde. Weitere Transformationen inklusive oxidativer Dekomplexierung führen schließlich zu **7** in 45% Gesamtausbeute.



Schema 2.2: Aren-Cr(CO)₃-vermittelter Aufbau benzyliischer Chiralitätszentren am Beispiel der Synthese von 7,8-Dihydroxycalamenen (**7**) nach H.-G. Schmalz *et al.*^[6,7a]

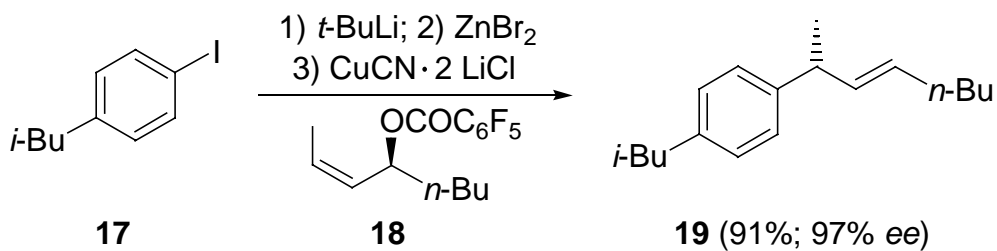
Durch Modifikation des Reaktionspfades konnten in gleicher Weise die *trans*-verknüpften Diterpene **8**, **9** und **10** zugänglich gemacht werden. Arbeiten anderer Gruppen auf diesem Gebiet haben gezeigt, dass das Cr(CO)₃-Fragment auch benzyliche Carbokationen stabilisieren und einen diastereoselektiven Angriff von Nucleophilen dirigieren kann.^[8]

Anhand einer jüngeren Publikation von Kocienski *et al.* zur Darstellung des Aglycons der Pseudopterosine G-J (**16**) lässt sich zeigen, welche enormen synthetischen Anstrengungen immer noch unternommen werden, um benzylich-chirale Verbindungen asymmetrisch darzustellen. Ausgehend vom (*S*)-Milchsäureethylester (**14**) werden 12 Transformationen benötigt, um das Zwischenprodukt **15** mit 25% Gesamtausbeute und 94% *ee* zu erhalten (Schema 2.3). Der chirogene Schritt erfolgt hier durch Addition des Aromaten an einen kationischen, planar-chiralen η³-Allylmolybdän-Komplex. Corey und Broka haben weitere Pseudopterosin-Synthesen ausgehend von Verbindungen des *Chiral Pools* vorgestellt.^[9]



Schema 2.3: Synthese des Aglycons der Pseudopterosine G-J **16** nach P. J. Kocienski *et al.*^[9]

Knochel *et al.* haben ebenfalls eine Methodik aufgezeigt, benzyliche Stereozentren durch Umsetzung aktivierter Aromaten mit chiralen Substraten zu generieren.^[10] Dabei addiert der Aromat als Zinkorganyl in einer allylischen Substitutionsreaktion Kupfer-katalysiert an **18** unter Abgang von Pentafluorbenzoat. Wie im gezeigten Fall können Ausbeuten von über 90% und Enantiomerenüberschüsse bis zu 97% erreicht werden (Schema 2.4).



Schema 2.4: Stereokontrollierter Aufbau benzylicher Chiralitätszentren durch allylische Substitution nach P. Knochel *et al.*^[10]

Eine interessante Nutzung benzylich-chiraler Verbindungen hat P. Knochel durch die Einführung einer neuen Familie von Ferrocenylphosphanliganden (**20**) aufgezeigt (Abb. 2.2).

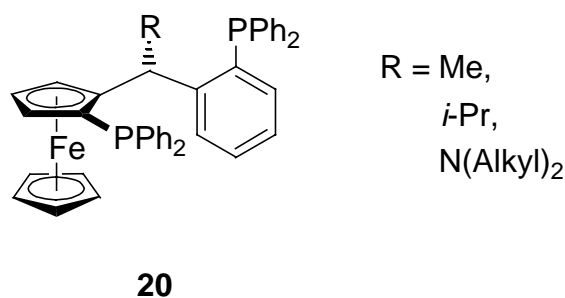
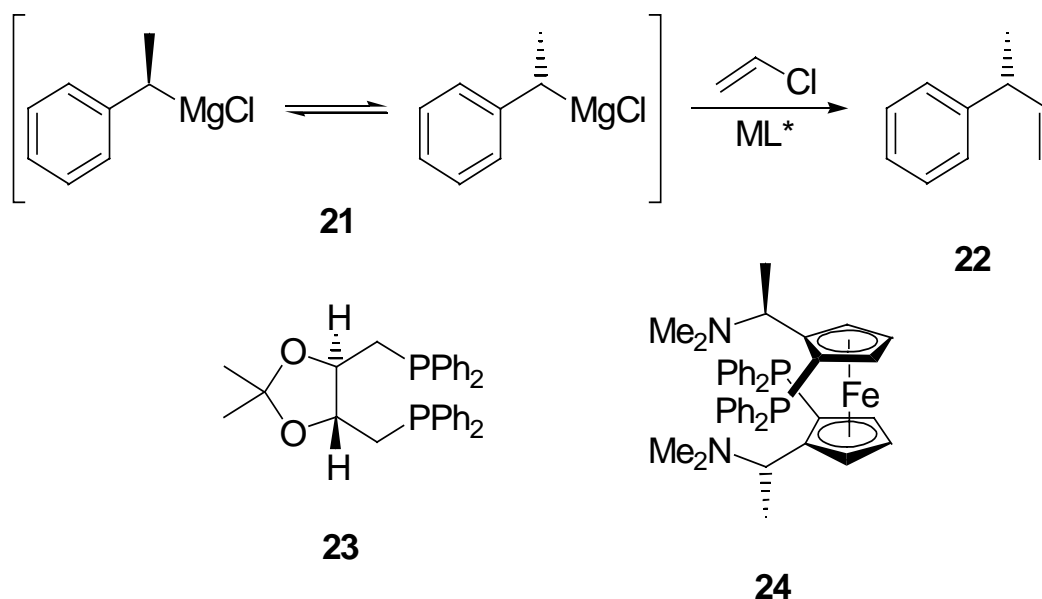


Abb. 2.2: Benzylich-chirale Ferrocenylphosphanliganden zur Übergangsmetallkatalysierten asymmetrischen Hydrierung nach P. Knochel *et al.*^[11]

Zur Darstellung wurde das benzyliche Stereozentrum durch asymmetrische Reduktion nach Corey, Bakshi und Shibata erhalten und unter Retention der Konfiguration entsprechend substituiert. Bei der Testung in der enantioselektiven, Übergangsmetallkatalysierten Hydrierung verschiedener Substrate erzielten die Liganden gute bis sehr gute Resultate.^[11]

2.2 Katalytische Verfahren zum asymmetrischen Aufbau benzylicher Chiralitätszentren

Schon zu Beginn der 70er Jahre wurden die ersten Beispiele Übergangsmetallvermittelter C-C-Knüpfungen unter Verwendung chiraler Liganden beschrieben.^[12] Es war erkannt worden, dass sekundäre Alkyl-Grignard-Reagenzien wie **21** der schnellen Racemisierung unterliegen.

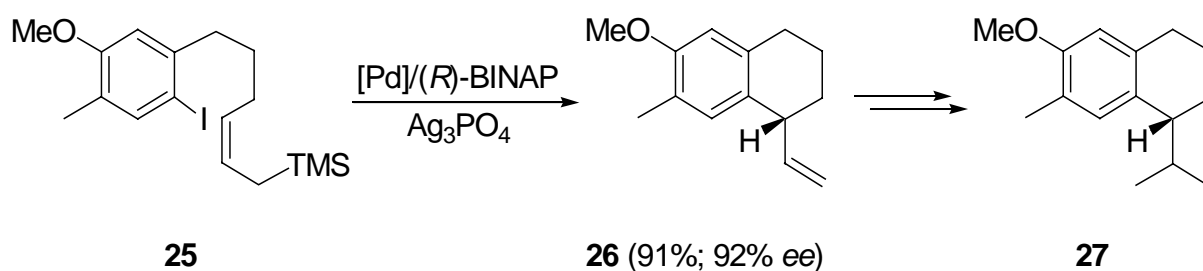


Schema 2.5: Verwendung chiraler Liganden in der Kumada-Kupplung sekundärer Alkyl-Grignard-Reagenzien nach M. Kumada und T. Hayashi.^[13]

Ihr Einsatz in der Nickel-katalysierten Kreuzkupplung mit Vinylhalogeniden unter Komplexierung des Metalls mit chiralen Liganden führte zu enantiomerenangereicherten Produkten (Schema 2.5). Die Verwendung von (-)-DIOP (**23**), 0.1 mol% Nickeldichlorid und 4 eq **21** ergab **22** allerdings mit lediglich 13% *ee* (81% Ausbeute). Durch stete Optimierung insbesondere bei der Auswahl der chiralen Liganden (0.5 mol% Pd/**24**, 3 eq **21**, 3 eq $ZnCl_2$) konnte schließlich ein Enantiomerenüberschuss von bis zu 93% (>95% Ausbeute) erzielt werden.^[13]

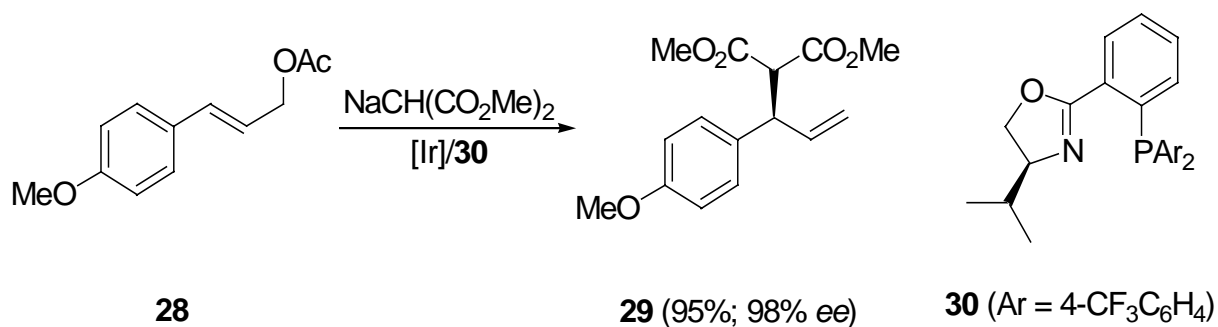
Dieser Fall zeigt besonders gut die Vorteile katalytischer Verfahren auf: Sie ermöglichen den Einsatz günstiger, racemischer Substrate, die in sehr effizienter Weise (nach Optimierung) hochstereoselektiv mit guten Ausbeuten verknüpft werden können.

Eine ebenfalls sehr wertvolle Methodik stellt die asymmetrische Heck-Reaktion dar. Schema 2.6 zeigt eine intramolekulare Variante nach Tietze *et al.*, die zur Synthese des Sesquiterpens 7-Demethyl-2-methoxycalamenen (**27**) genutzt wurde.^[14] Die mit 2.5 mol% Palladium/(*R*)-BINAP-vermittelte Cyclisierung von **25** liefert das Tetralinderivat **26** in 91% Ausbeute mit 92% *ee*.



Schema 2.6: Stereokontrollierter Aufbau des benzylichen Chiralitätszentrums durch eine intramolekulare Heck-Reaktion nach L. F. Tietze *et al.*^[14]

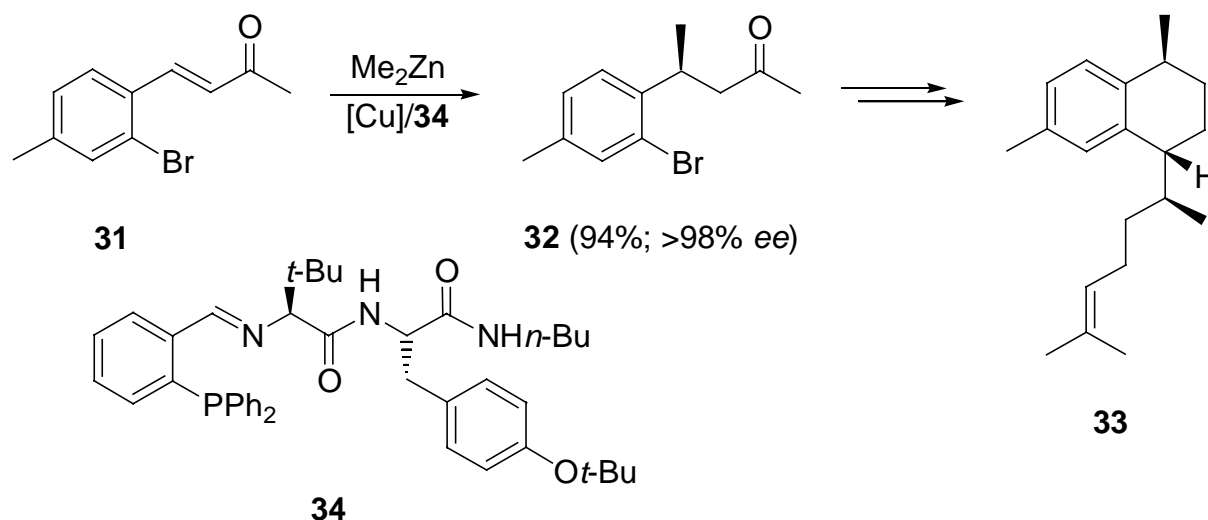
Bei der Totalsynthese des Acetylcholinesterasehemmers (-)-Physostigmin^[15] und des Analgetikums (-)-Eptazocin^[16] haben L. E. Overman und M. Shibasaki gezeigt, dass auf diesem Wege auch quaternäre benzyliche Stereozentren mit hoher Enantioselectivität aufgebaut werden können. Asymmetrische intermolekulare Varianten beispielsweise zur Verknüpfung von Aryltriflaten mit 2,3-Dihydrofuranen wurden von T. Hayashi und A. Pfaltz vorgestellt.^[17,3g]



Schema 2.7: Stereokontrollierter Aufbau benzylicher Chiralitätszentren durch katalytische allylische Substitution nach G. Helmchen *et al.*^[19]

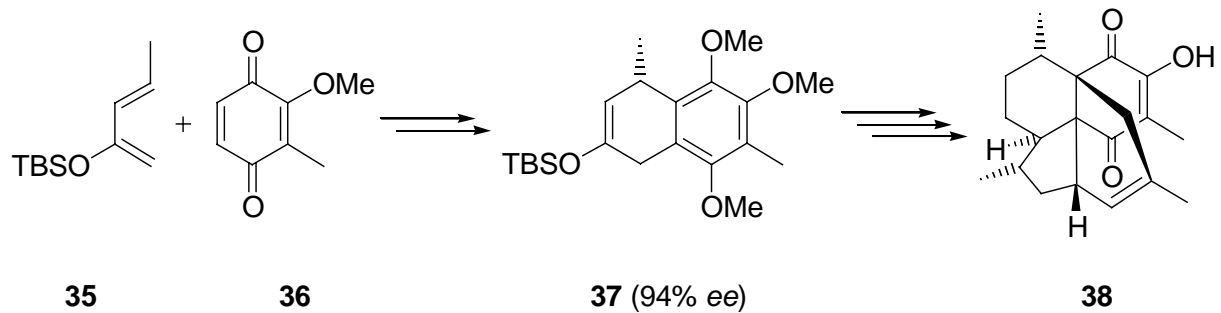
Die zumeist Palladium-vermittelte allylische Substitution stellt eine sehr intensiv untersuchte Vorgehensweise zur stereoselektiven C-C-Verknüpfung dar.^[18,3d] In Schema 2.7 ist ein Beispiel zur Erzeugung benzylich-chiraler Produkte nach G. Helmchen *et al.* dargestellt: Der mit 2 mol% Iridium/**30**-katalysierte Prozess erzeugt **29** mit 95% *ee* und 98% Ausbeute.^[19]

Eine weitere Möglichkeit bietet die asymmetrische 1,4-Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen. Exemplarisch sei hier die erst kürzlich von Hoveyda *et al.* vorgestellte Version im Rahmen der Synthese des antimykotisch wirksamen Diterpens Erogorgiaen (**33**) dargelegt (Schema 2.8). Dabei wird das erste benzyliche Stereozentrum durch Reaktion mit Dimethylzink Kupfer-katalysiert (1 mol%) aufgebaut. Verwendung des optimierten, Aminosäure-basierten Phosphanliganden **34** liefert **32** in 94% Ausbeute mit >98% *ee*.^[20] (Die Rhodium-katalysierte Variante wird ausführlich unter 2.4 erörtert.)



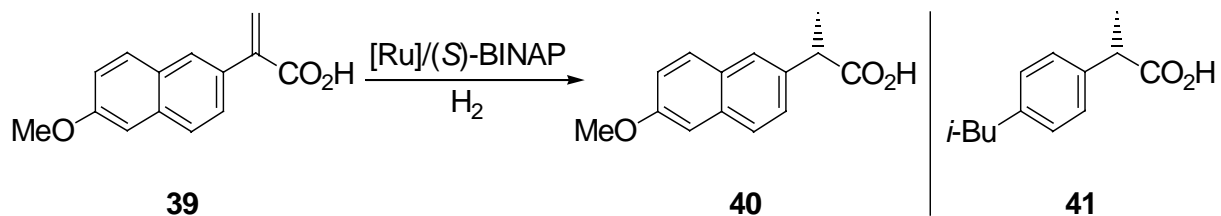
Schema 2.8: Nutzung der asymmetrischen 1,4-Addition mit Aminosäure-basierten Phosphanliganden zum Aufbau benzylicher Chiralitätszentren nach A. H. Hoveyda.^[20]

In sehr eleganter Weise haben Nicolaou *et al.* die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion zum stereoselektiven Aufbau eines benzylichen Stereozentrums genutzt. Unter Verwendung des Mikami-Katalysators $[\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2/(\text{S})\text{-BINOL}]$ ergibt die Cycloaddition von **35** und **36** nach Rearomatisierung mit Kaliumcarbonat und Iodmethan das gewünschte Stereoisomer **37** mit 94% *ee* (Schema 2.9). Darauf aufbauend konnte die erste Totalsynthese des komplexen marinen Diterpens Colombiasin A (**38**) realisiert werden.^[21] Eine ähnliche Strategie haben J. Mulzer und S. D. Rychnovsky zur Synthese des strukturell verwandten Elisabethin A und Elisapterosin B genutzt.^[22]



Schema 2.9: Stereokontrollierter Aufbau des benzylichen Chiralitätszentrums durch asymmetrische Diels-Alder-Reaktion (und Rearomatisierung) nach K. C. Nicolaou.^[21]

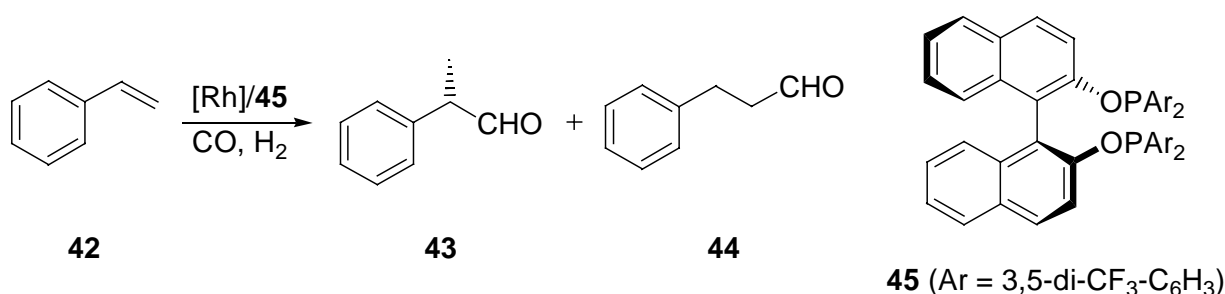
Die abschließend vorgestellten Verfahren behandeln die stereoselektive Addition gasförmiger Substrate an Styrolerivate, die auch vom industriellen Standpunkt sehr interessant sind. Hier ist als sicher wichtigste Methodik die asymmetrische Hydrierung zu nennen.^[23] Schema 2.10 zeigt den klassischen Fall der Ruthenium/*(S)*-BINAP-vermittelten Wasserstoffaddition an eine α,β -ungesättigte Carbonsäure (**39**) mit 97% *ee* nach R. Noyori.^[24] Sowohl Naproxen (**40**) als auch Ibuprofen (**41**) werden heute auf diese homogenkatalytische Weise großtechnisch hergestellt und dienen als Analgetika sowie Antirheumatika.



Schema 2.10: Durch asymmetrische Hydrierung großtechnisch hergestellte benzylich-chirale Propionsäure-Analgetika.

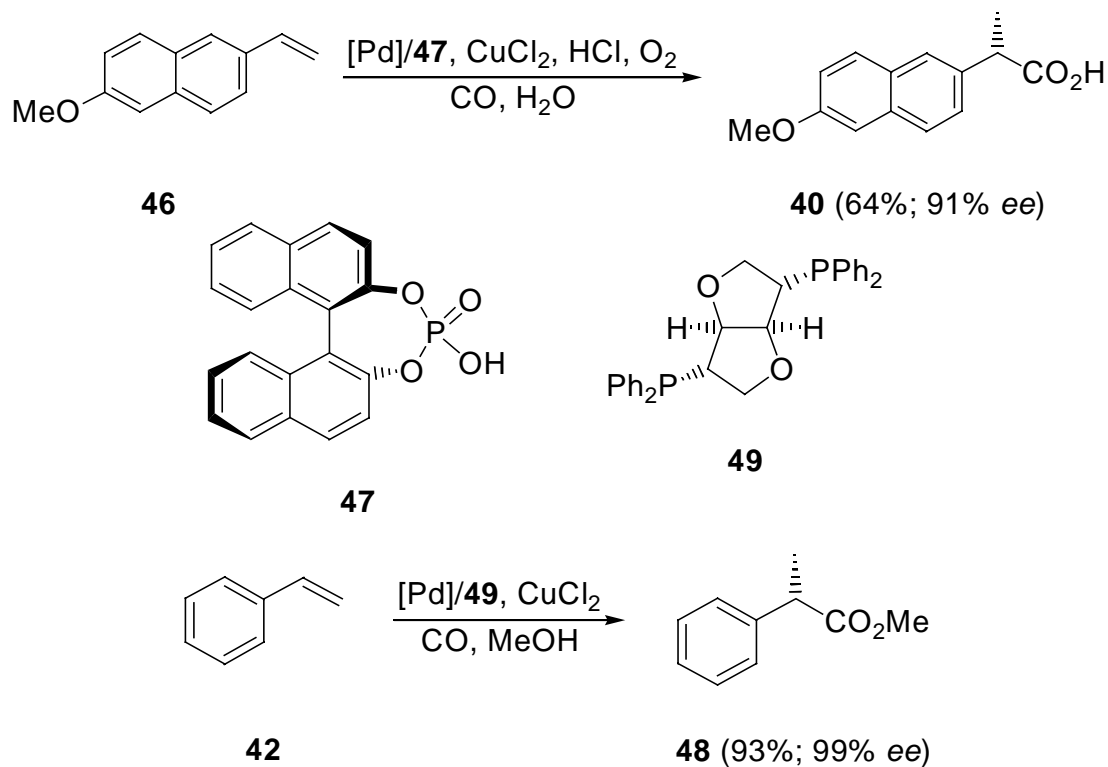
Carbonylierungsreaktionen, also Synthesen mit Kohlenmonoxid, gehören zu den industriell intensivst genutzten Verfahren zur Funktionalisierung von Olefinen. Die zumeist heterogenkatalytischen Prozesse dienen aber hauptsächlich der Gewinnung der linearen homologen Produkte.^[25] Die selektive Darstellung der verzweigten Verbindungen in asymmetrischer Weise stellt speziell bei der Hydroformylierung von Styrolen ein noch immer unzureichend gelöstes Problem dar. Eine erst kürzlich erschienene Publikation von Bakos *et al.* belegt dies: Die optimierte, Rhodium/**45**-vermittelte Addition von Kohlenmonoxid und Wasserstoff an Styrol (**42**) erbringt die Aldehyde **43** und **44** im Verhältnis 41/59 bei lediglich 62% Umsatz (Schema 2.11). Der verzweigte Aldehyd **43** zeigt einen Enantiomerenüberschuss von 50% im

besten Fall.^[26] Andere Gruppen konnten zum Teil bessere Selektivitäten erzielen, benötigten aber höhere Katalysatormengen oder erhielten niedrigere Umsätze.^[27]



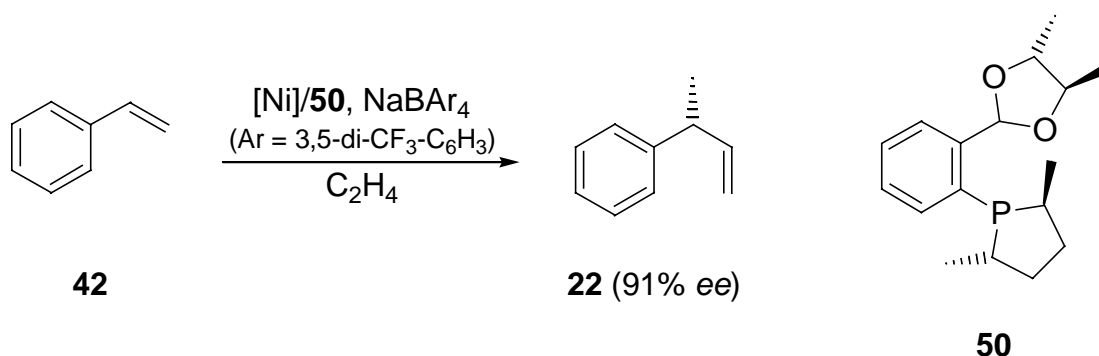
Schema 2.11: Stereokontrollierter Aufbau des benzylichen Chiralitätszentrums durch asymmetrische Hydroformylierung nach J. Bakos *et al.*^[26]

Besser gelöst sind hingegen die Hydrocarboxylierung und Alkoxy-carbonylierung (auch Hydroesterifizierung):^[28] 1990 gelang Alper *et al.* die Palladium/**47**-katalysierte Darstellung von Naproxen (**40**) durch Addition von CO und Wasser an die Styrolvorstufe **46** mit 91% *ee* bei 64% Ausbeute (Schema 2.12).^[29] Zhou *et al.* beschrieben die Synthese des Esters **48** durch Palladium/**49**-vermittelte Addition von CO und Methanol an Styrol (**42**) mit 93% Ausbeute und 99% *ee* (Schema 2.12).^[30]



Schema 2.12: Stereokontrollierter Aufbau benzylicher Chiralitätszentren durch asymmetrische Hydrocarboxylierung nach H. Alper *et al.*^[29] und Alkoxy-carbonylierung nach H. Zhou *et al.*^[30]

Eine aktuell besonders von der Gruppe um T. V. RajanBabu untersuchte Methodik stellt die enantioselective Hydrovinylierung dar.^[31] Dabei lässt sich Styrol (**42**), wie in Schema 2.13 gezeigt, Nickel-katalysiert unter Ethengasatmosphäre bei Normaldruck in **22** überführen. Nach Optimierung des chiralen Liganden und der Reaktionsbedingungen konnte das verzweigte Additionsprodukt selektiv mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 91% (0.7 mol% Nickel/**50**) bei quantitativem Umsatz erhalten werden.^[32]



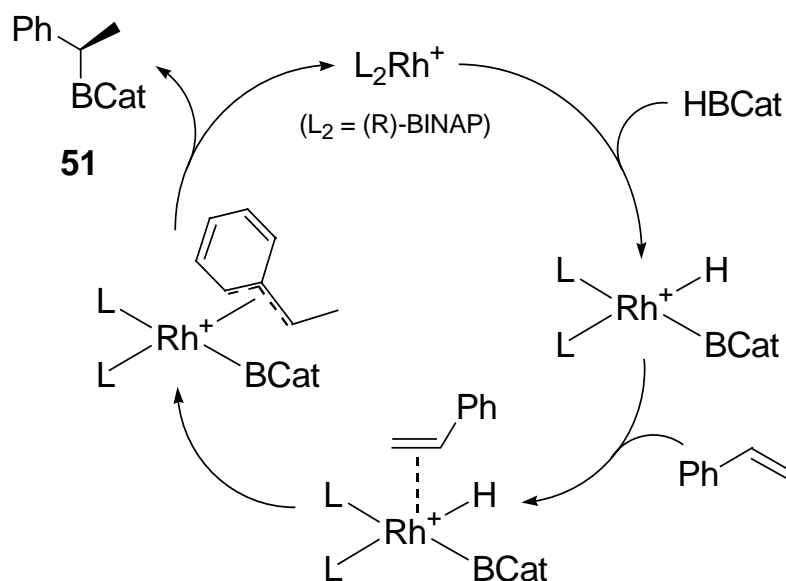
Schema 2.13: Stereokontrollierter Aufbau des benzylichen Chiralitätszentrums durch asymmetrische Hydrovinylierung nach T. V. RajanBabu *et al.*^[32]

Die vorgestellten Verfahren zeigen, dass es eine Vielzahl an Strategien gibt, benzyliche Chiralitätszentren stereoselektiv aufzubauen. Allerdings lässt sich auch ablesen, dass die meisten Methoden nur sehr substratspezifisch einsetzbar sind oder/und aufwendig herzustellende chirale Liganden benötigen. Die Entwicklung einer umfassender nutzbaren Methodik, die sich lediglich kommerziell erhältlicher oder leicht zugänglicher Ausgangsverbindungen und Katalysatoren bedient, ist nach wie vor erstrebenswert, um einen universellen, effizienten Zugang zum reichhaltigen Pool bioaktiver, benzylich-chiraler Substanzen zu ermöglichen.

2.3 Die katalytisch-asymmetrische Hydroborierung von Styrolen

Die Rhodium-vermittelte asymmetrische Hydroborierung von Styrol und seinen Derivaten bietet eine sehr effiziente Möglichkeit, benzyliche Stereozentren mit kommerziell erhältlichen bzw. leicht zugänglichen Substraten hoehenantioselectiv zu generieren. Bisher aber beschränkte sich die Nutzung der zunächst gebildeten chiralen Benzylbor-Produkte meist auf die Darstellung der sekundären Alkohole durch Oxidation der B-C-Bindung. In diesem Kapitel sollen nun der Mechanismus und sich daraus ableitende Grenzen, sowie die gegenwärtige Entwicklung in diesem Feld näher erläutert werden.^[33]

1985 publizierten Männig und Nöth ihre grundlegende Entdeckung, dass sich die Hydroborierung von Olefinen mit 1,3,2-Benzodioxaborol, kurz Catecholboran, in Gegenwart von Rhodium katalysieren lässt.^[34] Burgess und Ohlmeyer zeigten dann als erste, dass diese Reaktion durch den Einsatz chiraler Liganden in enantioselektiver Weise gestaltet werden kann.^[35] Hayashi *et al.* wendeten dieses Konzept schließlich sehr erfolgreich zur asymmetrischen Hydroborierung von Styrolen an und schlugen dafür den in Schema 2.14 abgebildeten, mittlerweile mehrfach belegten Mechanismus vor.^[36]



Schema 2.14: Mechanismus der Rhodium(I)-katalysierten Hydroborierung von Styrol mit Catecholboran ($HBCat$) nach T. Hayashi *et al.*^[36b]

Nach oxidativer Addition des Rhodiums in die H-B-Bindung erfolgt die Präkoordination des Olefins in der durch die vom Liganden ($L_2 = (R)\text{-BINAP}$) erzeugten diskriminierenden chiralen Umgebung energetisch günstigsten Position. Die anschließende β -H-Insertion führt zur Bildung eines η^3 -Benzylrhodium-Komplexes, der maßgeblich für die Entstehung des sonst bei Hydroborierungen unüblichen sekundären „Markovnikov“-Produkts ist. Reduktive Eliminierung setzt zuletzt das Benzylboran (**51**) frei und regeneriert den Katalysator.

Ohne Ausbildung des η^3 -Benzylrhodium-Intermediats wird vermehrt das lineare, achirale Hydroborierungsprodukt gebildet. Mit der Verwendung kationischer Rhodium(I)-Katalysatoren kann diese stabilisierende Wechselwirkung verstärkt werden, was zu hohen Regioselektivitäten führt. Störende Effekte hingegen, wie beispielsweise sterische Gründe bei bis-*ortho*-substituierten Styrolderivaten, senken die Ausbeuten der sekundären Borverbindungen.^[36b,37]

Grundsätzlich verändern Substituenten am Styrol die Stabilität des η^3 -Benzylrhodium-Komplexes und damit auch die Aktivität und Stereoselektivität des Katalysators. Prinzipiell gilt dabei, dass elektronenschiebende Gruppen zu höheren Enantiomerenüberschüssen führen als elektronenziehende. Der zumeist deaktivierende Einfluss der Substituenten macht höhere Reaktionsdauern und/oder erhöhte Temperaturen nötig, um brauchbare Ausbeuten zu erzielen. Letzteres wirkt sich allerdings negativ in Bezug auf die asymmetrische Induktion durch den Liganden aus. So gelingt die Rhodium/*(R)*-BINAP-vermittelte Hydroborierung von Styrol bei -78°C nahezu quantitativ mit 96% *ee*, während das *ortho*-Methoxyderivat bei -30°C das gewünschte Produkt zwar in 84% Ausbeute, aber nur mit 82% *ee* liefert.^[36]

Um hierbei Verbesserungen zu erzielen und die Bandbreite an Substraten zu erweitern, untersuchen zahlreiche Gruppen die Leistungsfähigkeit neuer Ligandentypen in der asymmetrischen Hydroborierung von Styrolen.^[33d,38] Sehr beeindruckend konnten beispielsweise Brown *et al.* demonstrieren, dass sich viele höher- sowie β -substituierte Derivate unter Verwendung des P,N-Liganden QUINAP (**52**, Abb. 2.3) mit sehr guten Ausbeuten sowie Selektivitäten und Enantiomerenüberschüssen von über 90% *ee* bei Raumtemperatur transformieren lassen.^[37b] Knochel *et al.* waren mit ihrem C_2 -symmetrischen Liganden **53** imstande, das als problematisch geltende *para*-Trifluormethylstyrol mit sehr hoher Regioselektivität und immerhin 58% *ee* bei 80% Ausbeute zu hydroborieren.^[39] Ein in unserer Arbeitsgruppe entwickeltes modular aufgebautes Ligandenkonstrukt (**54**) bietet die Option der Optimierbarkeit für verschiedene Problemstellungen. Die Testung in der Rhodium-katalysierten Hydroborierung von Styrol ergab Enantioselektivitäten bis über 90% *ee*.^[40] Weitere Arbeiten beschäftigen sich unter anderem damit, neue Hydroborierungsreagenzien zu testen^[41] oder den Katalysator zu immobilisieren, um eine recyclingfähige Prozessführung im Sinne einer industriellen Anwendbarkeit zu ermöglichen.^[42]

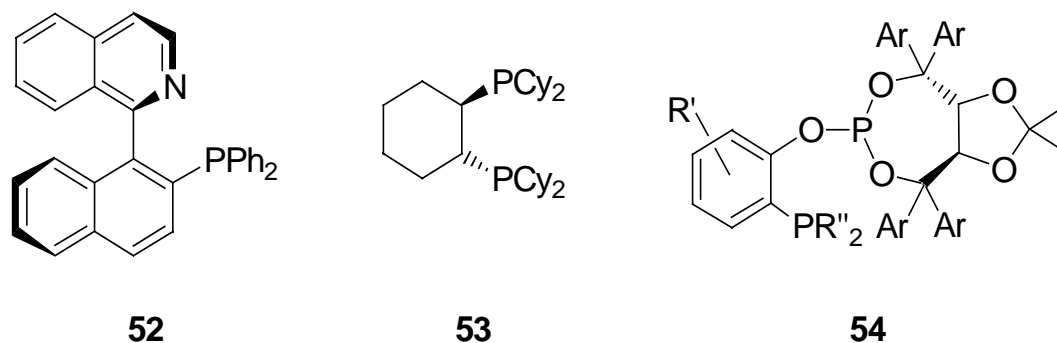
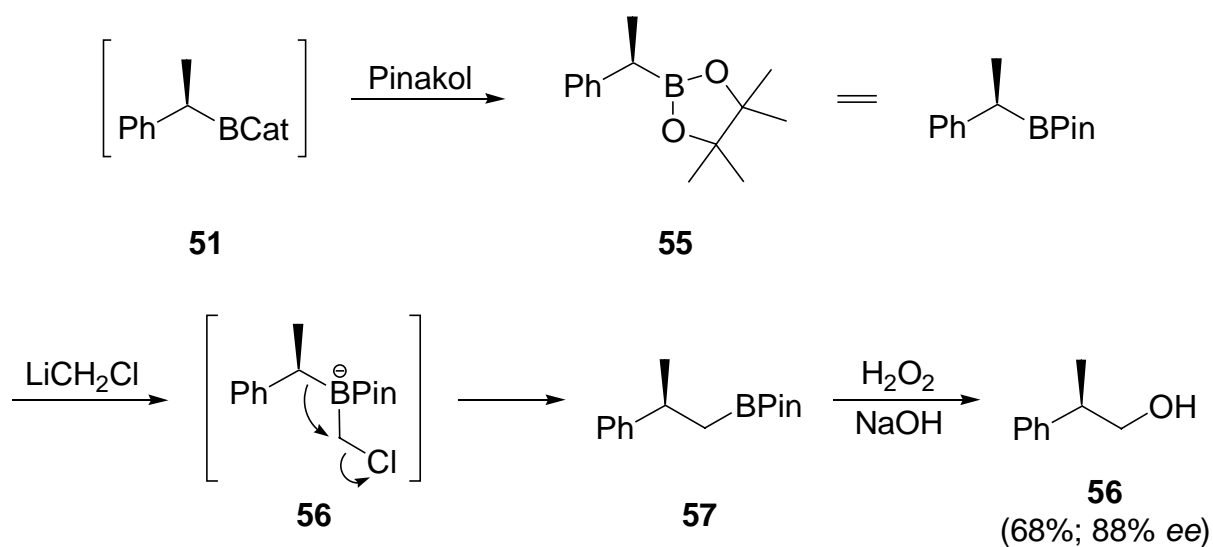


Abb. 2.3: Neuartige leistungsfähige Ligandentypen zur asymmetrischen Hydroborierung von Styrolen.^[37b,39,40]

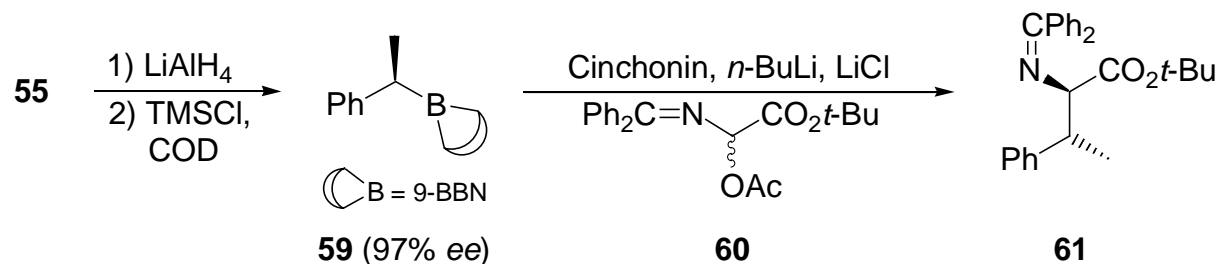
Bisher beschränkte sich die Verwendung der chiralen Benzylborcatecholate auf die Oxidation zu den entsprechenden sekundären Alkoholen, was einer formalen Hydratisierung der Vinyl-doppelbindung entspricht. Gegenstand aktueller Forschungen ist es, die Hydroborierungsprodukte auch anderen Transformationen zugänglich zu machen, um so den synthetischen Wert der Methodik zu erhöhen. So konnten Brown *et al.* erstmalig zeigen, dass sich ebenso die hydroaminierten Produkte unter Retention der Konfiguration erhalten lassen. Dazu wurde nach der Hydroborierung *in-situ* das Trialkylboran mit Diethylzink erzeugt und mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure ($\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H}$) zum (*S*)-1-Phenylethylamin (54% Ausbeute, 87% *ee*) umgesetzt. Des Weiteren konnten auf diesem Wege auch sekundäre Amine gewonnen werden, die tertiären zeigten hingegen niedrige Ausbeuten und Racemisierung.^[43]

Sehr interessant wäre die Nutzung der sekundären Benzylboronate in C-C-verknüpfenden Reaktionen. Crudden *et al.* konnten dies in einer an die von Matteson vorgestellte Homologisierung (siehe 2.1) angelehnten Weise als erste bewerkstelligen.^[44] Hierfür ist es zunächst erforderlich das oxidationsempfindliche Hydroborierungsprodukt **51** mit Pinakol umzuestern, wodurch es sich chromatographisch isolieren lässt. Reaktion von **55** mit Chlormethylolithium, das aus Bromchlormethan und *n*-Butyllithium *in-situ* erzeugt wird, führt dann zum homologisierten Produkt **57** unter vollständiger Retention gemäß dem in Schema 2.15 gezeigten Mechanismus. Herkömmliche Oxidation der B-C-Bindung generiert den entsprechenden Alkohol **58**. Verwendung von Dichlormethylolithium zur Homologisierung und anschließende Oxidation mit Natriumperborat liefert die Carbonsäurederivate. So konnte beispielsweise Ibuprofen (**41**) mit einer Gesamtausbeute von 75% und 93% *ee* dargestellt werden.^[44b]



Schema 2.15: Verwendung des Hydroborierungsprodukts **51** zur C-C-Verknüpfung durch Homologisierung nach C. M. Crudden *et al.*^[44]

O'Donnell *et al.* haben ferner chirale Hydroborierungsprodukte genutzt, um nichtnatürliche Aminosäurederivate mit einem zweiten Stereozentrum in β -Position diastereoselektiv zu synthetisieren. Wie im Schema 2.16 skizzierten Fall wurden dazu die sekundären Alkylboronate (**55** gemäß Crudden hergestellt^[44b]) zunächst mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und mit 1,5-Cyclooctadien in die 9-BBN-Derivate (**59**) umgewandelt. Reaktion mit dem deprotonierten Glycinderivat **60** führt dann unter enantioselektiver, *Cinchona*-Alkaloid-vermittelter Protonierung zu den Aminosäurederivaten. **61** konnte mit 97% *ee* und 66% *de* erhalten werden.^[45]

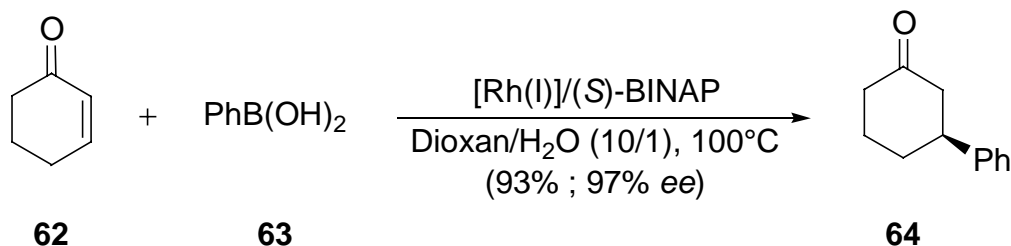


Schema 2.16: Verwendung des Hydroborierungsprodukts **55** zur diastereoselektiven Darstellung nichtnatürlicher Aminosäuren nach M. J. O'Donnell *et al.*^[45]

Die angesprochenen Arbeiten zeigen, dass die asymmetrische Hydroborierung von Styrolen nach wie vor einen aktuellen Forschungsschwerpunkt darstellt. Hierbei bleibt zu erwarten, dass der Zugang zu höher substituierten Derivaten in verbesserten Ausbeuten und Selektivitäten mit neuen Ligandentypen ausdehnt werden sollte. Die Nutzung der Hydroborierungsprodukte zu C-C-verknüpfenden Transformationen stellt diese Reaktion in einen völlig neuen Kontext. Eine Ausweitung dieses Konzepts birgt ein großes synthetisches Potential, das zu weiteren Nachforschungen auf diesem Gebiet anregt.

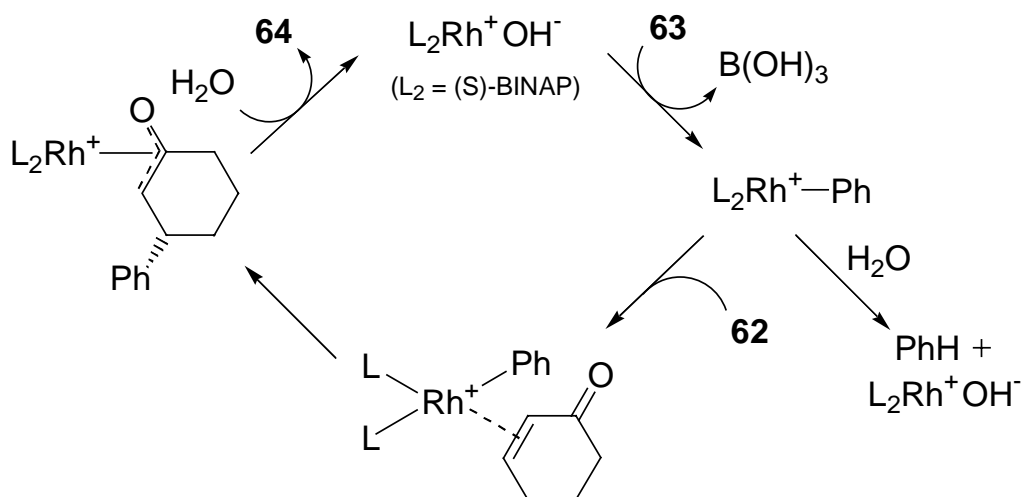
2.4 Die Rhodium-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition

1997 berichteten N. Miyaura *et al.* erstmals darüber, dass sich Aryl- und Alkenylboronsäuren Rhodium-vermittelt mit α,β -ungesättigten Ketonen im Zuge einer 1,4-Addition^[46] verknüpfen lassen.^[47] Bereits im darauffolgenden Jahr konnten T. Hayashi *et al.* die erste asymmetrische Variante vorstellen (Schema 2.17).^[48] Unter Verwendung von 3 mol% Rh(acac)(C₂H₄)/(S)-BINAP gelang es, Phenylboronsäure (**63**) an Cyclohexenon (**62**) in wässrigem Dioxan bei 100°C mit 97% *ee* zu addieren. Um die Ausbeute an **64** auf 93% zu steigern, mussten 2.5 eq des Borans eingesetzt werden.



Schema 2.17: Die erste Rhodium-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure an Cyclohexenon nach T. Hayashi *et al.*^[48]

Die Relevanz des Wassers für diese Transformation zeigt sich im vorgeschlagenen Mechanismus (Schema 2.18).^[46c] Der erste Schritt stellt eine Transmetallierung dar, in dem der Arylrest auf den katalytisch aktiven Hydroxorhodium-Komplex unter Abgang von Borsäure übertragen wird. Nach Präkoordination des elektronenarmen Olefins erfolgt seine stereoselektive Insertion in die Rh-C-Bindung unter Ausbildung eines thermodynamisch günstigen Oxa- π -allylrhodium-Intermediats. Dessen Hydrolyse setzt schließlich das Produkt frei und regeneriert den Katalysator. In einer Nebenreaktion ist das Wasser indes auch für die Entstehung deborierter Produkte verantwortlich, die sich bei der Hydrolyse der Rh-C-Bindung nach dem Transmetallierungsschritt bilden können.



Schema 2.18: Mechanismus der Rhodium(I)-katalysierten asymmetrischen 1,4-Addition nach T. Hayashi.^[46c]

Anhand umfangreicher Experimente erwiesen sich in der Folge auch α,β -ungesättigte Lactone und Lactame, sowie offenkettige Ketone, Ester, Amide, Phosphonate und Nitroalkene als geeignete Substrate. Die Palette an nutzbaren Aryl- und Alkenylboranen konnte auf die entsprechenden Catechol-, BBN- und BF_3K -Derivate ausgeweitet werden. In den meisten Fällen liegen die Enantiomerenüberschüsse der Produkte über 90%.^[46c]

Damit bietet die Rhodium-vermittelte 1,4-Addition eine weitere Möglichkeit, benzyliche Stereozentren auf katalytischem Wege hochemantioselektiv zu generieren (siehe 2.2). Allerdings macht die Nebenreaktion häufig erhebliche Überschüsse der Organoborspezies erforderlich, um hohe Ausbeuten zu gewährleisten. Des Weiteren führen höhersubstituierte Arylborsubstrate bei der Verwendung von BINAP als chiraalem Liganden, ähnlich der asymmetrischen Hydroborierung, zu niedrigeren Enantioselektivitäten.

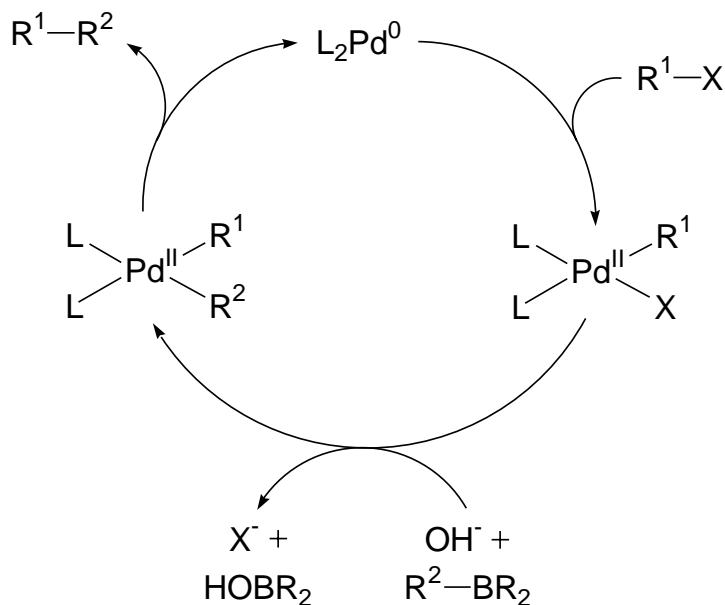
Bisher beschränkt sich die vorgestellte Methodik auf die Einführung von B-(sp²)C-Substraten. Ob sich auf diese Weise aktivierte Olefine auch in Rh-(sp³)C-Bindungen, die möglicherweise durch Transmetallierung sekundärer Benzylborane zugänglich wären, insertieren lassen, bleibt zu untersuchen.

2.5 Die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

Die 1986 von A. Suzuki und N. Miyaura erstmalig vorgestellte Reaktion^[49] zählt heute mit zu den wichtigsten C-C-bindungsbildenden Transformationen in der präparativen Organik, wo sie beispielsweise zur Verknüpfung oft komplexer Fragmente im Bereich der Naturstoffsynthese häufig Anwendung findet.^[50] Unter sehr milden Bedingungen lassen sich mit dieser Methodik Alkenyl-, Aryl-, Alkynyl-, Allyl- und Alkylhalogenide sowie -triflate mit Alkyl-, Alkenyl- und Arylboranen kuppeln. Bei dem Palladium-vermittelten Prozess werden Funktionalitäten wie Ether, Acetale, Ketone, Ester, Amide, Nitrile, sowie teilweise auch tertiäre Alkohole und Carbonsäuren toleriert. Die Tatsache, dass die borhaltigen Nebenprodukte leicht abtrennbar und nicht toxisch sind, sowie die Möglichkeit in wässrigen Medien zu arbeiten, macht die Suzuki-Kupplung für eine industrielle Nutzung besonders attraktiv, was beispielsweise bei der Herstellung des Blutdrucksenkers Losartan realisiert ist.^[51]

Grundlegende Aspekte dieser Transformation werden nachfolgend anhand des für Kreuzkupplungen typischen Mechanismus näher erläutert (Schema 2.19). Zunächst erfolgt die oxidative Addition des katalytisch aktiven Palladium(0)-Komplexes in die C-X-Bindung (X = Halogen oder Triflat) des ersten Kupplungspartners. Zumeist stellt dies den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion dar, wobei elektronenarme Vinyl- und Arylsubstrate am geeignetsten sind, mit rückläufiger Reaktivität in der Reihenfolge I >> Br > OTf >> Cl. Lange galten die kostengünstigsten Chloride aufgrund der Stärke der C-Cl-Bindung als wenig tauglich, was aber mittlerweile durch den Einsatz zweckmäßiger Katalysatoren widerlegt

werden konnte.^[52] Die Verwendung von Alkylhalogeniden mit einem Wasserstoffatom in β -Stellung ist problematisch, da ihre oxidative Addition langsam im Vergleich zur potentiell konkurrierenden β -Hydrid-Eliminierung der σ -Alkylpalladium-Zwischenstufe, die zu den dehalogenierten Alkenen führt, verläuft. Hier konnten Fu *et al.* in beeindruckender Weise kürzlich zeigen, dass auch dies durch die Wahl der richtigen Liganden am Metall reguliert werden kann. Dadurch waren sie in der Lage, Alkylbromide^[53], -tosylate^[54] und sogar -chloride^[55] mit Alkylboranen in guten Ausbeuten zu kuppeln.



Schema 2.19: Mechanismus der Palladium(0)-katalysierten Kreuzkupplung nach A. Suzuki und N. Miyaura.^[50]

Die Transmetallierung stellt den nächsten Schritt im Katalysezyklus dar, in dem der zweite Kupplungspartner auf das Palladium unter Abgang des Anions X^- übertragen wird. Eine der Suzuki-Reaktion grundsätzlich zuzufügende Base, im Mechanismus einfachheitshalber als OH^- bezeichnet, interagiert dabei aktivierend mit dem ebenfalls abgehenden Borrest, zumeist durch Ausbildung einer thermodynamisch günstigen B-O-Bindung. Prinzipiell bilden sterisch ungehinderte, elektronenreiche Organoborane, die häufig durch *in-situ*-Hydroborierung der entsprechenden Alkene leicht zugänglich sind, die reaktivsten Substrate. Sekundäre Alkylborane gelten als problematische Kupplungspartner, da sie wesentlich langsamer transmetalliert werden als die primären, was wiederum verstärkte β -Hydrid-Eliminierung und Bildung von Homokupplungsprodukten (R^1-R^1) zur Folge hat. Fälle, in denen sekundäre Organoborane zum Einsatz kamen, werden am Ende dieses Unterkapitels ausführlich behandelt.

Des Weiteren zeigen die Substituenten am Bororganyl einen erheblichen Einfluss auf die Reaktivität. Silyl- und sekundäre, meist cyclische Alkylreste, sowie insbesondere die gängige

9-BBN-Spezies erweisen sich hier als besonders vorteilhaft, während Boronsäureester einer zusätzlichen Aktivierung, z. B. durch die Verwendung von Thalliumbasen, bedürfen. So können beispielsweise primäre Alkylboronsäurecatecholate mit Tl_2CO_3 in guten Ausbeuten kreuzgekuppelt werden. Die Pinakolate, bzw. die freien Boronsäuren ergeben unter diesen Bedingungen aber auch nur Produktsuren.^[56]

Im letzten Schritt des Katalysezyklus erfolgt die reduktive Eliminierung, die Palladium(0) zurückbildet und das Produkt freisetzt. Dafür notwendig ist die in Schema 2.19 gezeigte *cis*-Geometrie der Kupplungspartner, eine anfänglich mögliche *trans*-Stellung erfordert zunächst eine Umordnung. Sofern sich Wasserstoffatome in β -Stellung der Substituenten befinden, steht die Isomerisierung allerdings wiederum in Konkurrenz zur β -H-Eliminierung. Um diese zu unterdrücken, haben sich zweizählige Liganden bewährt, da sie die reduktive Eliminierung begünstigen, indem sie vermutlich eine *cis*-Anordnung im quadratisch-planaren Pd^{II} -Komplex erzwingen.

Von entscheidender Bedeutung für die Suzuki-Kupplung ist die Tatsache, dass sowohl die oxidative Addition als auch die Transmetallierung sowie die reduktive Eliminierung unter Retention verlaufen. Daraus ergibt sich, dass die Doppelbindungskonfigurationen von Vinylhalogen- und -borsubstraten im Produkt erhalten bleiben. Beim Einsatz chiraler Alkylborane ist demnach auch eine Retention der Stereochemie zu erwarten.

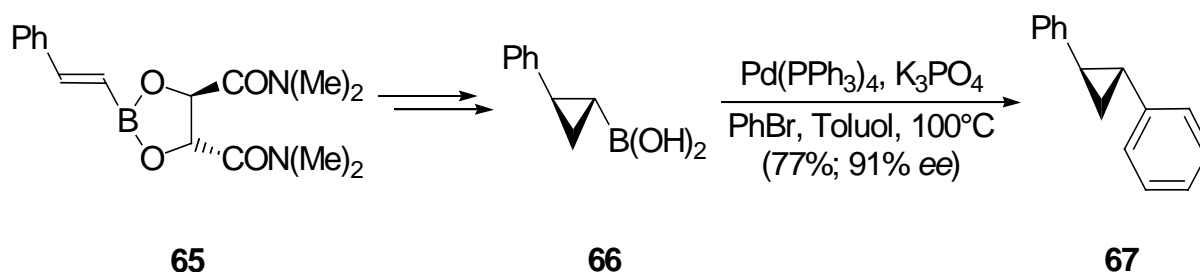
Es bleibt zu erwähnen, dass beim Durchführen der Reaktion unter Kohlenmonoxid-Atmosphäre, die entsprechenden carbonylierten Produkte oft zugänglich sind. Die nach der oxidativen Addition sehr schnell ablaufende CO-Insertion in die σ -Alkylpalladium-Bindung reduziert die β -H-Eliminierung und führt meist zu erhöhten Ausbeuten.^[50c]

Aktuelle Arbeiten auf dem Gebiet der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung beschäftigen sich mit der Entwicklung neuer Ligandentypen, die die schwierige Verknüpfung bis-*ortho*-substituierter Aryle oder die C-N- und C-O-Bindungsbildung in guten Ausbeuten ermöglichen sollen.^[57] Unter Einsatz chiraler Liganden werden asymmetrische Binaphthylkupplungen^[58] und Desymmetrisierungsreaktionen^[59] durchgeführt. Verschiedene Gruppen konnten zeigen, dass Eisen anstelle des Palladiums als katalytisch aktive Spezies in Kreuzkupplungen einsetzbar ist.^[60] Leadbeater *et al.* nutzten Mikrowellenstrahlung, um Aryle komplett ohne Übergangsmetalle zu verknüpfen.^[61] Die Arbeitsgruppe um G. A. Molander untersucht sehr intensiv den Einsatz luftstabiler Kaliumorganotrifluorborate als Reaktionspartner.^[62]

Arbeiten, die die Suzuki-Miyaura-Reaktion mit sekundären Alkylboranen in der Totalsynthese nutzen, sind bisher noch nicht bekannt. Während Kreuzkupplungen mit verzweigten Zink- oder Magnesiumorganylen in zahlreichen Fällen gute Ergebnisse liefern,^[63] bleibt die Verwendung der entsprechenden Borverbindungen schwierig. Die zur Zeit bekannten Fallbeispiele sollen abschließend näher erläutert werden.

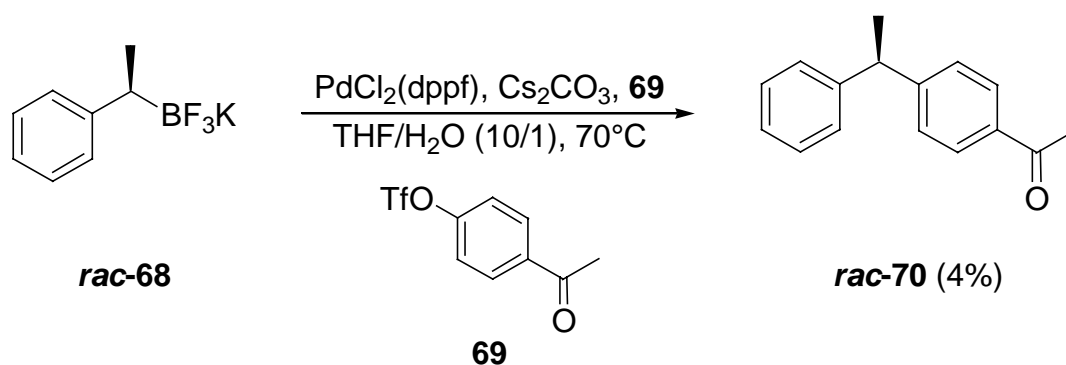
Erste Untersuchungen von Suzuki und Miyaura haben gezeigt, dass sekundäre Alkylborane prinzipiell taugliche Substrate darstellen. Die Reaktion von Iodobenzol mit 1.1 eq Tricyclohexyl- und -pentylboran ergaben unter Verwendung von Natronlauge in siedendem THF 55 und 65% Ausbeute. Unter gleichen Bedingungen lieferte das acyclische Tri(2-butyl)boran allerdings nur noch 40 %.^[64]

Die besten Ergebnisse lassen sich mit Cyclopropylboronsäuren erzielen, was sich vermutlich über den hohen sp^2 -Charakter der Kohlenstoffatome im Cyclopropylring erklären lässt. Dazu veresterten Deng *et al.* zunächst (*E*)-Styrylboronsäure mit N,N,N',N'-Tetramethylweinsäurediamid als chiralem Auxiliar zu **65** (Schema 2.20). Palladium-vermittelte Reaktion mit Diazomethan und anschließende Hydrolyse lieferte das Cyclopropanierungsprodukt **66** in 81% Gesamtausbeute mit 91% *ee*. Die nachfolgende Kreuzkupplung mit Brombenzol bei 100°C führt zu **67** in 77% Ausbeute. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass die Borkomponente, wie es bei Suzuki-Reaktionen häufig üblich ist, im Überschuss (1.1 eq) verwendet wurde, was bei aufwendig herzustellenden, chiralen Substraten wenig Sinn macht. Wichtiger ist hierbei allerdings die erstmalige Beobachtung, dass die absolute Konfiguration des Chiralitätszentrums, an dem die Kupplungsreaktion bei dieser hohen Temperatur stattfindet, vollständig erhalten bleibt.^[65] Pietruszka *et al.* kommen zu vergleichbaren Resultaten.^[66]



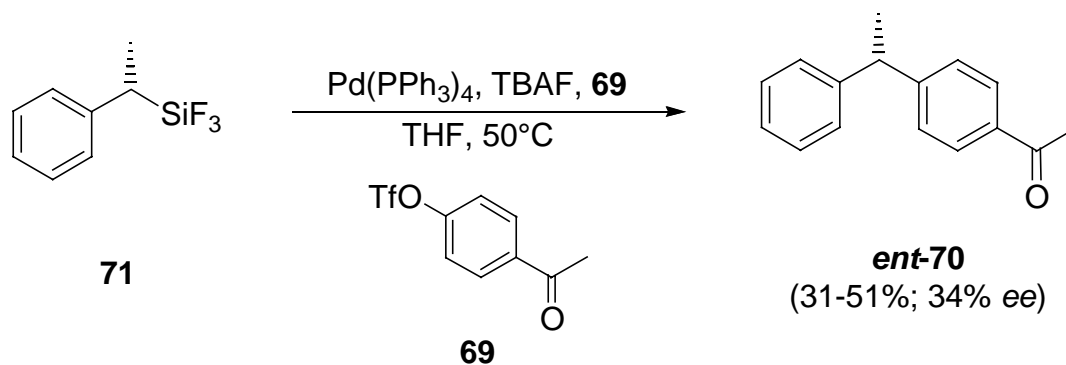
Schema 2.20: Kreuzkupplung mit chiralen Cyclopropylboronsäuren unter Retention nach M.-Z. Deng *et al.*^[65a]

Molander *et al.* beschrieben einen Fall, bei dem sie eine sekundäre Benzylbor-Verbindung in der Suzuki-Miyaura-Reaktion untersucht haben (Schema 2.21). Das stabile Organoborsalz **rac-68** wurde aus der entsprechenden Grignard-Vorstufe durch Reaktion mit Trimethylborat und anschließender Umsetzung mit Kaliumhydrogenfluorid (KHF₂) in racemischer Weise hergestellt. Palladium-katalysierte (9 mol%) Kupplung mit dem Triflat **69** in siedendem THF/Wasser (10/1) ergab das Verknüpfungsprodukt **rac-70** aber nur mit 4% Ausbeute, während mit der Verwendung unverzweigter Derivate unter den selben Bedingungen sehr gute Resultate (79 - 96%) erzielt werden konnten.^[67]



Schema 2.21: Testung der sekundären Benzylbor-Verbindung **rac-68** in der Suzuki-Kupplung nach G. A. Molander *et al.*^[67]

Bereits 1990 haben Hiyama *et al.* die von Molander gerade gezeigte Transformation in ähnlicher Weise chiral durchgeführt (Schema 2.22). Dafür stellten sie die Trifluorsilylverbindung **71** durch asymmetrische Hydrosilylierung mit 34% *ee* her. In einer der Suzuki-Reaktion sehr vergleichbaren Weise verknüpften sie diese dann mit **69** unter Verwendung von 5 mol% Pd(PPh₃)₄ und einer Fluoridquelle und erhielten das Produkt in Ausbeuten zwischen 31 und 51%. Als Nebenprodukt der nach Hiyama benannten Kupplung fielen signifikante Mengen an Acetophenon an (4 - 52%).



Schema 2.22: Kreuzkupplung der chiralen Benzylsiliciumverbindung **71** nach T. Hiyama.^[68]

Bezüglich der optischen Reinheit des Produkts stellten sie einen linearen Zusammenhang zur verwendeten Temperatur fest: Bei einer Reaktionsführung unter 50°C beobachteten sie vollständige Retention [**ent-70**: 34% *ee* (*S*)], bis 80°C trat Racemisierung ein [80°C: 0% *ee*] und oberhalb davon ergab sich eine Inversion der Konfiguration [**70**: 28% *ee* (*R*) bei 100°C]. Als Erklärung dafür konstatierten sie einen divergenten Übergangszustand der Transmetallierung bei höheren Temperaturen, der zur Inversion führt.^[68]

Die vorgestellten Fälle zeigen, dass der Einsatz sekundärer Alkylborane in der Kreuzkupplung problematisch, aber nicht unmöglich ist. Gravierende Bedeutung kommt der Tatsache zu, dass der Erhalt der Stereochemie bei der C-C-Verknüpfung durch die Wahl angemessener Bedingungen gewährleistet bleibt. Zudem bietet die Suzuki-Miyaura-Reaktion eine Bandbreite an Variablen, die eine Optimierung erlauben sollten.

2.6 α -Curcumen

Das (+)- α -Curcumen (**72**), erstmals aus der Wurzel von *Curcuma Aromatica* Salisb isoliert, ist in zahlreichen Pflanzenextrakten, wie beispielsweise dem Veilchenblütenöl, enthalten.^[69] Es gehört zur Klasse der sogenannten aromatischen Bisabolan-Sesquiterpene, die sich im Wesentlichen durch Sauerstofffunktionalitäten in der Seitenkette, wie beim (+)-Turmeron (**73**), oder am Aromaten unterscheiden (Abb. 2.4).^[70] Hier sei das (+)- α -Curcuphenol (**74**) genannt, das zytostatische Wirkung aufweist. Sein in marinen Organismen ebenfalls natürlich vorkommendes Enantiomer zeigt hingegen antibiotische Aktivität. (+)-Xanthorrhizol (**75**) besitzt fungizide sowie auch zytostatische Eigenschaften.^[71]

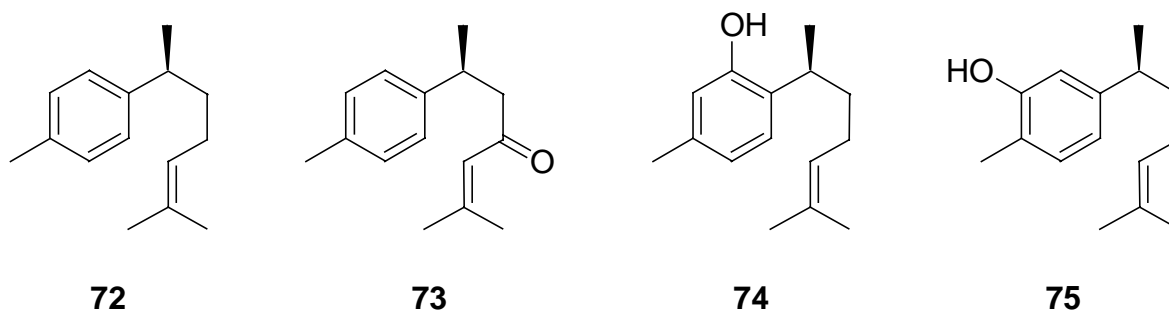
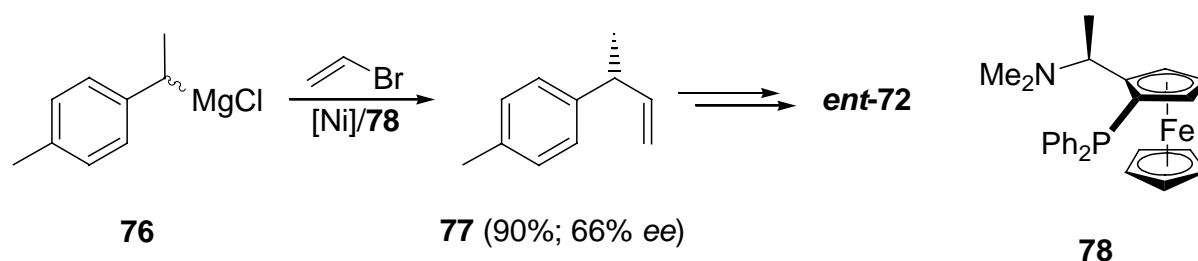


Abb. 2.4: (+)- α -Curcumen (**72**) und weitere Exemplare aromatischer Bisabolan-Sesquiterpene.^[70]

α -Curcumen zeigt zwar keinerlei biologische Wirksamkeit, stellt aber dennoch ein populäres Synthesziel dar, um den Wert neuer Methodiken zur Generierung benzyllischer Chiralität zu demonstrieren. Aus diesem Grunde werden nachfolgend einige bekannte Darstellungen exemplarisch geschildert.

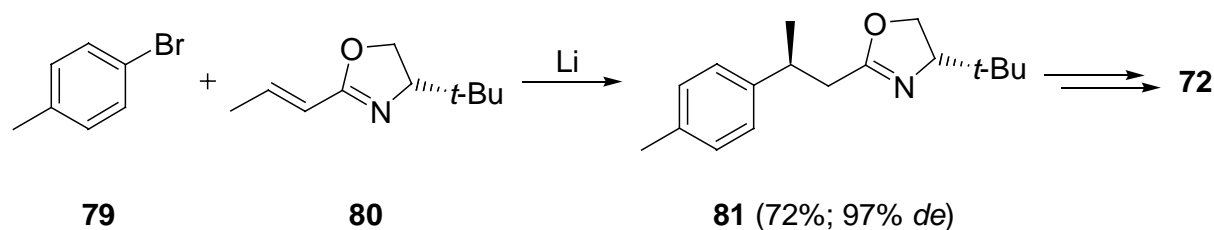
1979 beschrieben Kumada *et al.* die erste asymmetrische Totalsynthese. Mit der bereits unter 2.2 erläuterten Methode wurde Vinylbromid Nickel-katalysiert an die schnell racemisierende Grignard-Verbindung **76** addiert (Schema 2.23). Verwendung des chiralen Liganden **78** lieferte das Produkt (**77**) mit 90% Ausbeute und 66% *ee*. Anschließende Hydrosilylierung, Transformation des Silylrestes zum Bromid und Einführung des Seitenkettenrestes per Grignard-Reaktion führte dann zu (-)- α -Curcumen (*ent*-**72**) in insgesamt 5 Schritten mit 34% Gesamtausbeute.^[72]



Schema 2.23: (-)- α -Curcumen-Synthese durch asymmetrische Kreuzkupplung nach M. Kumada *et al.*^[72]

Andere katalytisch basierte Vorgehensweisen bedienen sich der asymmetrischen Epoxidierung nach Sharpless mit nachfolgender stereokontrollierter Epoxidöffnung^[73] oder der *AD-mix*-vermittelten Dihydroxylierung.^[74]

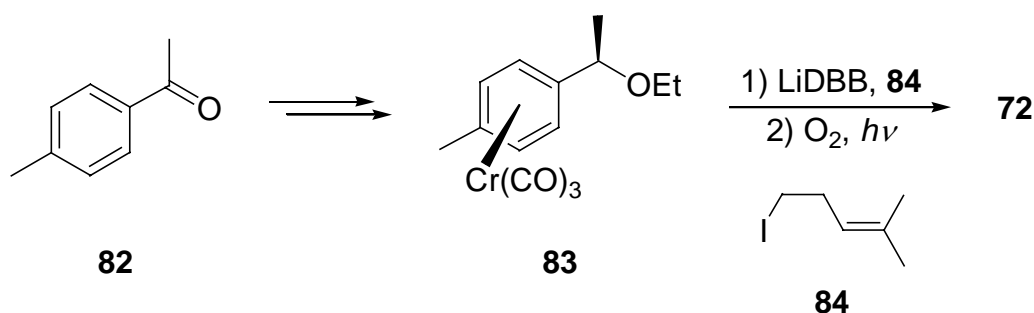
Meyers *et al.* haben das benzyllische Stereozentrum des α -Curcumens durch Auxiliar-vermittelte diastereoselektive 1,4-Addition generiert. Dazu wandelten sie *p*-Bromtoluol zunächst in das entsprechende Lithiumorganyl um und gaben es zum chiralen Oxazolin **80** (Schema 2.24).



Schema 2.24: (+)- α -Curcumen-Darstellung durch Auxiliar-vermittelte diastereoselektive 1,4-Addition nach A. I. Meyers *et al.*^[75]

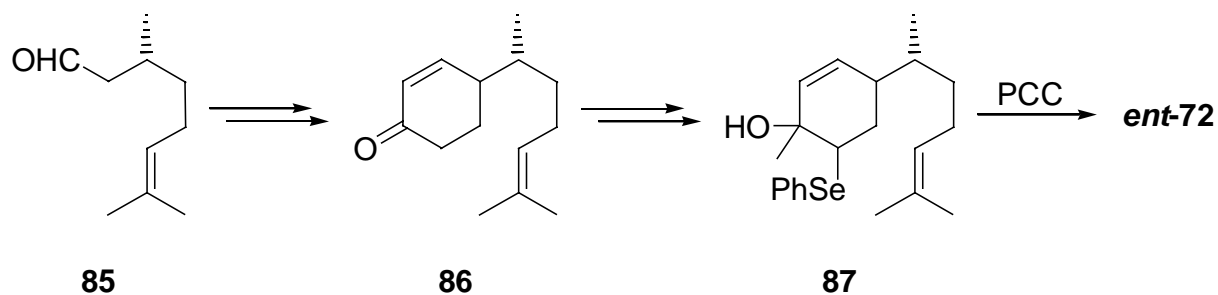
Danach wurde das Produkt **81** (72% Ausbeute, 97% *de*) hydrolysiert, reduziert, die Alkohol-funktionalität in das Bromid transformiert und der Seitenkettenrest als Lithiumverbindung eingeführt, so dass **72** nach insgesamt 6 Stufen mit 22% Ausbeute erhalten werden konnte.^[75]

Eine in der Arbeitsgruppe Schmalz realisierte (+)- α -Curcumen-Darstellung nutzt die bereits unter **2.1** erläuterte Aren-Cr(CO)₃-vermittelte Synthesemethodik. Enantioselektive Reduktion von *p*-Methylacetophenon (93% *ee*), Veretherung und Komplexierung mit Cr(CO)₆ lieferte den Komplex **83** (Schema 2.25). Anschließende Reaktion mit dem Elektronentransferreagenz Lithium-4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl (LiDBB) führte zu einem deethoxylierten Intermediat, das mit dem Elektrophil **84** unter Retention der Konfiguration abgefangen werden konnte. Dekomplexierung ergab **72** (90% *ee*) nach insgesamt 5 Schritten in 14% Gesamtausbeute.^[76]



Schema 2.25: (+)- α -Curcumen durch elektronentransfergetriebene benzyliche Umpolung eines chiralen Aren-Cr(CO)₃-Komplexes nach H.-G. Schmalz *et al.*^[76]

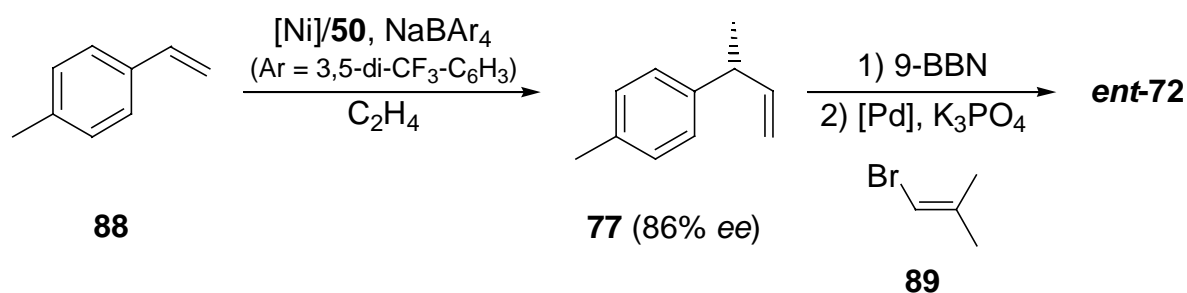
Hagiwara *et al.* gingen in ihrer Synthese vom käuflichen Naturstoff (+)-Citronellal (**85**) aus (Schema 2.26). Michael-Reaktion mit Methylvinylketon und Robinson-Annelierung lieferte das Cyclohexenon **86**. α -Selenierung und Reaktion mit Methylolithium führte zu **87**, das sich nach Oxidation des Selens mit PCC unter spontaner Eliminierung und Dehydratisierung aromatisieren ließ. So konnte *ent*-**72** nach insgesamt 6 Stufen enantiomerenrein mit 28% Ausbeute erhalten werden.^[77]



Schema 2.26: (-)- α -Curcumen-Synthese durch Aromatisierung von (*R*)-Citronellal nach H. Hagiwara *et al.*^[77]

Etliche andere asymmetrische α -Curcumen-Synthesen bedienen sich ebenfalls der Transformation von Verbindungen des *Chiral Pools*.^[78] Strategien, die im stereogenen Schritt die hefevermittelte enantioselektive Reduktion geeigneter Substrate^[79] oder die kinetische Racematspaltung beinhalten,^[80] werden hier nicht weitergehend ausgeführt.

Die bislang kürzeste Darstellung haben RajanBabu *et al.* jüngst publiziert. Unter Verwendung der von ihnen optimierten asymmetrischen Hydrovinylierung (siehe 2.2) konnten sie **77** mit quantitativem Umsatz und 86% *ee* aus **88** herstellen (Schema 2.27). Hydroborierung und anschließende Suzuki-Kupplung mit **89** lieferte *ent*-**72** in bisher bester Gesamtausbeute von 55%.^[81]



Schema 2.27: (-)- α -Curcumen-Darstellung durch asymmetrische Hydrovinylierung nach T. V. RajanBabu *et al.*^[81]

Am zuletzt gezeigten Beispiel lässt sich besonders gut die Überlegenheit katalytischer Verfahrensweisen demonstrieren, da sie hocheffiziente Synthesen ausgehend von billigen, achiralen Substraten ermöglichen.

2.7 Tanzawaic Acid A

1997 hat die Arbeitsgruppe um D. Uemura aus dem in den *Tanzawa*-Bergen von Japan gesammelten *Penicillium Citrinum* erstmalig eine als *Tanzawaic Acid A-D* bezeichnete Gruppe von Metaboliten isoliert und charakterisiert (Abb. 2.5).^[82] Die vier zur Naturstoffklasse der Polyketide gehörigen Verbindungen zeichnen sich durch einen gemeinsamen bicyclischen Grundkörper aus, der eine Pentadienylcarbonsäure-Seitenketten trägt. Dieses Strukturmuster findet sich ebenfalls bei den schon länger bekannten *Hynapenes A-C*^[83] und *Arohynapenes A* und *B*^[84], sowie beim kürzlich beschriebenen *Phomopsidin*^[85] wieder. Die im Jahr 2000 entdeckten Derivate *Tanzawaic Acid E* und *F* sind **91** sehr ähnlich.^[86]

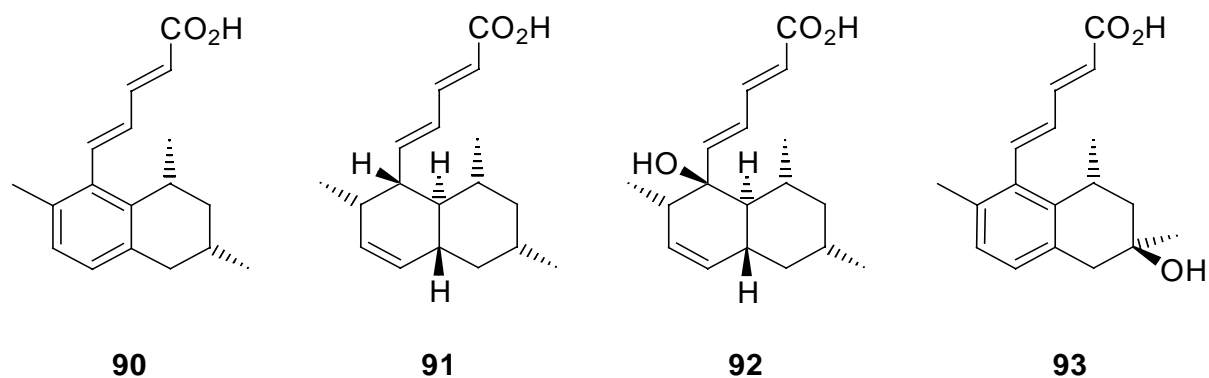
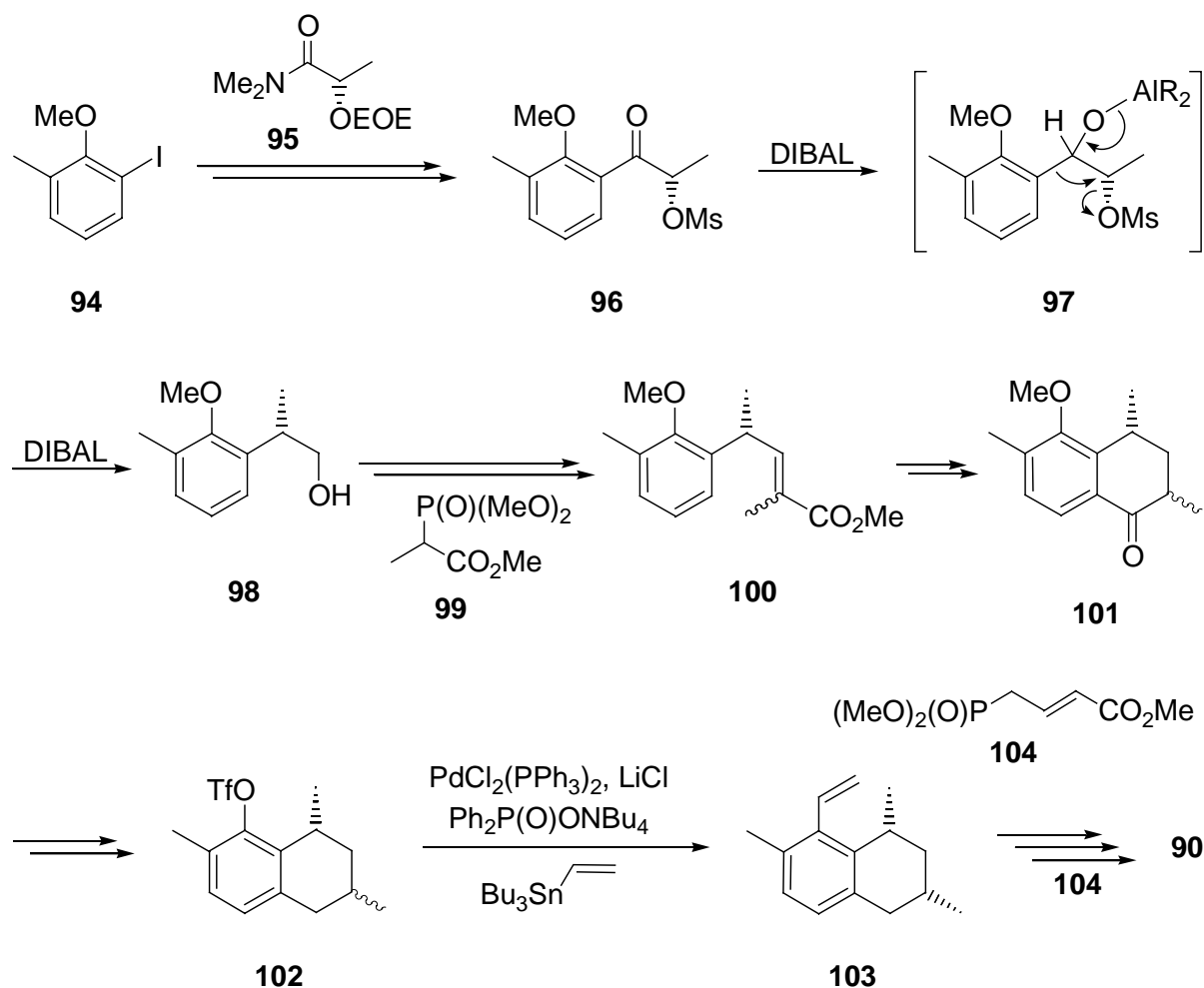


Abb. 2.5: Neue Polyketidnaturstoffe: *Tanzawaic Acid A* (**90**), *B* (**91**), *C* (**92**) und *D* (**93**).^[82]

Erste Untersuchungen von *Tanzawaic Acid A-D* auf biologische Aktivität ergaben, dass **90** und **91** die Freisetzung von Superoxidanionen (O_2^-) aus *neutrophilen Granulozyten* inhibieren.^[82] Diese Radikale, korrekterweise als Hyperoxidanionen zu bezeichnen, kommen in allen Sauerstoff-verbrauchenden Organismen vor. Sie zeigen massive zell- und gewebschädigende Wirkung und werden u. a. für Alterungsprozesse und Tumorbildungen mitverantwortlich gemacht. Normalerweise fängt das körpereigene Enzym *Superoxiddismutase* die (O_2^-)-Teilchen ab und disproportioniert sie in Sauerstoff und Wasserstoffperoxid. Bei akuten Entzündungen treten die Radikale allerdings vermehrt auf und fungieren als Mediatoren. Ihr Ausstoß erfolgt während der Phagozytose der zu den Leukozyten (weiße Blutkörperchen) gehörenden *neutrophilen Granulozyten*, auch „Fresszellen“ genannt.^[87] Aufgrund ihrer Inhibierung der Superoxidanionen-Freisetzung aus den *Mikrophagen* sind *Tanzawaic Acid A* und *B* potentiell zum Einsatz bei rheumatischen Leiden und sonstigen entzündlichen Erkrankungen geeignet.

Um die absolute Stereochemie von *Tanzawaic Acid A* zu verifizieren, haben Arimoto *et al.* die bisher einzige bekannte Totalsynthese einer Verbindung dieser Substanzklasse durchgeführt (Schema 2.28).^[88] Ausgehend vom geschützten Iodkresol **94** wurde dies nach Halogen-Lithium-Austausch mit dem enantiomerenreinen (*S*)-Milchsäurederivat **95** umgesetzt (89%). Saure Hydrolyse des Ethoxyethylethers und anschließende Mesylierung ergab das Keton **96** (85%). Reduktion der Ketofunktion mit DIBAL zu **97** führte zu einer der Pinakol-Umlagerung ähnlichen Wanderung des Arylrests unter Abgang der Mesylgruppe. Dieser Prozess läuft unter vollständiger Inversion am Stereozentrum ab.^[89] Reaktion des entstandenen Aldehydintermediats mit einem zweiten Äquivalent DIBAL lieferte den Alkohol **98** in 63% Ausbeute. Dieser wurde bei -78°C unter Swern-Bedingungen reoxidiert und direkt mit **99** im Rahmen einer Wittig-Horner-Emmons-Reaktion zu **100** transformiert (84%). Das so gebildete Olefin stellte ein Gemisch der Doppelbindungsisomere dar (*E/Z*-Verhältnis: 2:3) und wies einen Enantiomerenüberschuss von 94% auf.



Schema 2.28: Die erste *Tanzawaic Acid A*-Totalsynthese nach H. Arimoto *et al.*^[88]

Der Versuch einer diastereoselektiven Hydrierung der getrennten Isomere war nicht erfolgreich. Hydrierung von **100** ohne weitere Trennung, Esterverseifung, Transformation zum Säurechlorid und anschließende Cyclisierung durch intramolekulare Friedel-Crafts-Reaktion erbrachte **101** (91%) als Diastereomergemisch mit leichtem Überschuss zugunsten des gewünschten *cis*-Isomers (*cis/trans*-Verhältnis: 3:2). Nach hydrogenolytischer Deoxygenierung wurde der Methylether gespalten und die Phenolfunktionalität trifliert (**102**, 99%). Die nachfolgende Einführung der Seitenkette durch Kreuzkupplung erwies sich als äußerst schwierig aufgrund sterischer Hinderung durch die benachbarten Methylgruppen. Umfangreiche Optimierung der Reaktionsbedingungen ermöglichte schließlich die Einführung eines Vinylrests im Rahmen einer Stille-Kupplung mit 17% Ausbeute. Glücklicherweise reagierte dabei das *cis*-Isomer bevorzugt, so dass **103** mit einem hohen Diastereomerenüberschuss (*cis/trans*-Verhältnis: 9:1) erhalten werden konnte. Dihydroxylierung der Vinyldoppelbindung mit OsO_4 und Periodatspaltung lieferte das Benzaldehyd-Derivat (31%), das mit **104** unter basischen Bedingungen verknüpft wurde (60%). Abschließende quantitative Esterhydrolyse führte dann

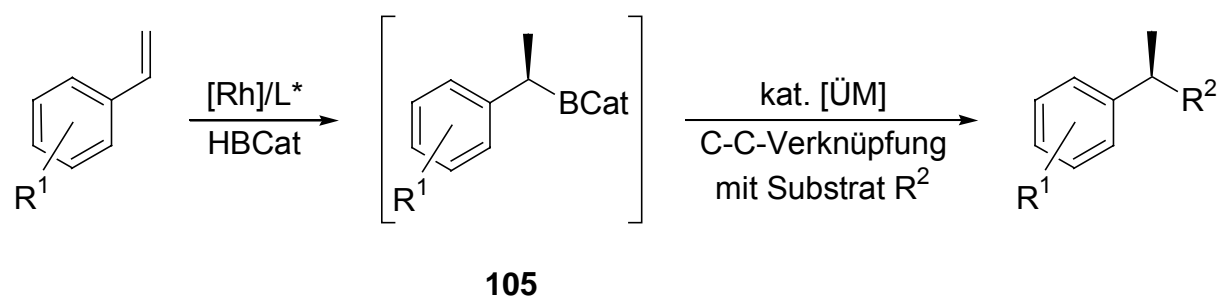
zu *Tanzawaic Acid A*. Durch HPLC-Trennung konnte eine diastereomerenreine Probe (94% *ee*) erhalten werden, deren Vergleich mit dem isolierten Naturstoff die in Abbildung 2.5 gezeigte absolute Konfiguration von **90** belegte.

Der hier vorgestellte Weg zur Darstellung eines interessanten, neuartigen und biologisch aktiven Naturstoffs mit benzylichem Stereozentrum bietet viel Raum zur Optimierung. Beispielsweise würde ein katalytisch-asymmetrischer Ansatz zur Erzeugung des benzylichen Stereozentrums das Zwischenprodukt **100** in weniger als den gezeigten sechs Schritten erlauben. Verbesserungen bei der Einführung des Seitenkettenrestes könnten möglicherweise durch Heck- oder Suzuki-Reaktionen erzielt werden. Mit einer weiteren Modifikation des Reaktionspfades sollte sich zudem das zweite Chiralitätszentrum in der ungewöhnlichen homobenzylichen Position diastereoselektiv aufbauen lassen. Hier wäre auch anzusetzen, um eine Totalsynthese von *Tanzawaic Acid D* (**93**) zu realisieren.

3 Aufgabenstellung und Konzeption

3.1 Allgemeine Aufgabenstellung

Zielsetzung dieser Arbeit war es, Möglichkeiten zu untersuchen, asymmetrisch hydroborierte Styrolerivate vom Typ **105** einer übergangsmetallkatalysierten, C-C-verknüpfenden Transformation zuzuführen (Schema 3.1). Das Leistungspotential der zu entwickelnden Methodik sollte dann durch die Synthese von Naturstoffen mit benzylichem Chiralitätszentrum demonstriert werden.



Schema 3.1: Verwendung asymmetrisch hydroborierter Styrole vom Typ **105** zur übergangsmetallkatalysierten C-C-Verknüpfung.

3.2 Motivation

Im Rahmen meiner Diplomarbeit habe ich modular aufgebaute zweizählige P/P-Chelatliganden (**54** in Abb. 2.3) synthetisiert und in der von Hayashi *et al.*^[36] optimierten asymmetrischen Hydroborierung von Styrol (siehe **2.3**) hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität und Enantioselektivität getestet.^[40b] Daraus erwuchs die Idee, die *in-situ* generierten chiralen Benzylbor-Verbindungen nicht nur zur Darstellung der sekundären Alkohole zu verwenden, sondern Wege zu erforschen, diese unmittelbar für synthetisch relevante C-C-Verknüpfungen heranzuziehen. Somit würde sich ein neuer, effizienter asymmetrischer Zugang zu Produkten mit benzylichem Stereozentrum erschließen lassen.

Besonders reizvoll wäre es, die Hydroborierungsprodukte ohne weitere Isolation in der von Hayashi *et al.*^[46e] beschriebenen 1,4-Addition (siehe **2.4**) einzusetzen, da diese ebenfalls [Rh^I]/BINAP-vermittelt abläuft, wodurch sich ein weiterer Katalysatorzusatz erübrigen würde.

In Frage käme auch die Nutzung im Zuge einer Suzuki-Kupplung (siehe 2.5), zumal die Verknüpfung von primären Alkylboronsäurecatecholaten unter diesen Bedingungen bereits beschrieben wurde.^[56]

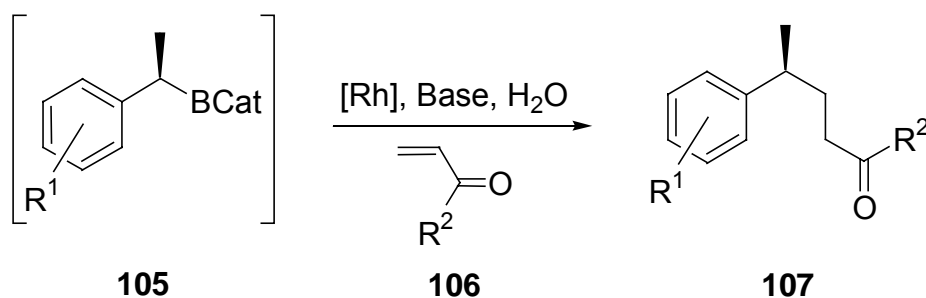
Eindrucksvoll ließe sich diese Strategie beispielsweise zur Synthese von *Tanzawaic Acid A* (siehe 2.7) bzw. analoger Vorstufen anwenden. So wäre die Darstellung des Zwischenprodukts **100** (siehe Schema 2.28) oder des entsprechenden hydrierten Derivats in einem Schritt, statt in den von Arimoto *et al.*^[88] benötigten sechs bzw. sieben Schritten, zugänglich.

3.3 Synthesekonzeption

3.3.1 Einsatz der Hydroborierungsprodukte in der 1,4-Addition

Die von Hayashi *et al.* beschriebene Rhodium-katalysierte 1,4-Addition ermöglicht die Verknüpfung von Aryl- und Alkenylboronsäuren sowie -boronsäureestern mit cyclischen und offenkettigen Ketonen^[48] und Estern.^[90] Die Reaktionen laufen mit 1 mol% $\text{Rh}^{\text{I}}(\text{acac})(\text{BINAP})$ in Dioxan/ H_2O (10/1) bei 100°C unter Verwendung eines Überschusses des Organoborans in guten Ausbeuten ab.

Es wäre nun zu überprüfen, ob es nach dieser Methodik auch möglich ist, die zuvor *in-situ* generierten chiralen Alkanylboronsäureester (**105**) unter Nutzung des für die asymmetrische Hydroborierung bereits vorgelegten $[\text{Rh}^{\text{I}}]/\text{BINAP}$ -Katalysators (2 mol%) mit (nicht-prochiralen) Vinylcarbonylderivaten (**106**) unter Retention zu verknüpfen (Schema 3.2).



Schema 3.2: Zu untersuchender Schlüsselschritt beim Einsatz von *in-situ* generierten Hydroborierungsprodukten in der 1,4-Addition.

Nach Beendigung der Hydroborierungsreaktion wäre dafür, bevor das Dioxan/ H_2O -Gemisch zugegeben werden kann, ein Zusatz von mehreren Äquivalenten Triethylamin erforderlich,

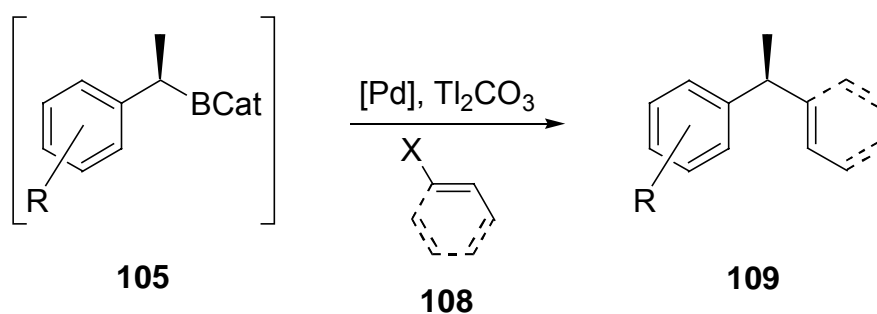
um die Hydrolyse des Catecholboronsäureesters zu verhindern.^[91] Mit der Zugabe von Alkali-hydroxiden oder -methanolen ließe sich zudem möglicherweise eine gewisse Aktivierung des Organobor-Intermediats erreichen, indem durch nucleophilen Angriff am Bor eine negativ geladene Spezies gebildet wird, welche leichter zu transmetallieren ist.^[92] Die anschließende Reaktion mit dem Vinylcarbonylderivat, das im Überschuss eingesetzt werden könnte, müsste unter hohen Temperaturen durchgeführt werden. Die Verwendung eines Überschusses der asymmetrischen Organoborane, die bei höher substituierten Derivaten erst in mehreren Schritten herzustellen sind, erschien wenig sinnvoll.

Zur Ausarbeitung der optimalen Reaktionsbedingungen sollten zunächst Styrol und Methylvinylketon oder Acrylsäuremethylester als Testsubstrate zum Einsatz kommen. Dabei wäre die entscheidende Frage zu klären, ob sich die chiralen Alkanylborane (**105**) zur 1,4-Addition verwenden lassen und ob die vorgegebene Stereochemie am benzylichen Kohlenstoffatom vollständig erhalten bleibt.

3.3.2 Einsatz der Hydroborierungsprodukte in der Suzuki-Kupplung

Alternativ zur Rhodium-katalysierten C-C-Knüpfung sollte die Möglichkeit untersucht werden, an die Hydroborierung eine Palladium-vermittelte Suzuki-Kupplung anzuschließen. In einer älteren Arbeit berichten Suzuki *et al.*^[56] von der Verknüpfung *in-situ* generierter primärer Alkylcatecholboronsäureester mit Bromalkenen. Diese Reaktionen laufen mit 3 mol% PdCl₂(dppf) nach Zusatz von 1.5 eq Tl₂CO₃ in THF bei 50°C unter guten Ausbeuten ab.

Es müsste untersucht werden, ob sich dieses Prozedere auch zur Verknüpfung der sekundären Alkylbor-Intermediate (**105**) mit Vinyl- und Arylhalogenen oder -triflaten (**108**) unter Retention am Chiralitätszentrum anwenden lässt (Schema 3.3).

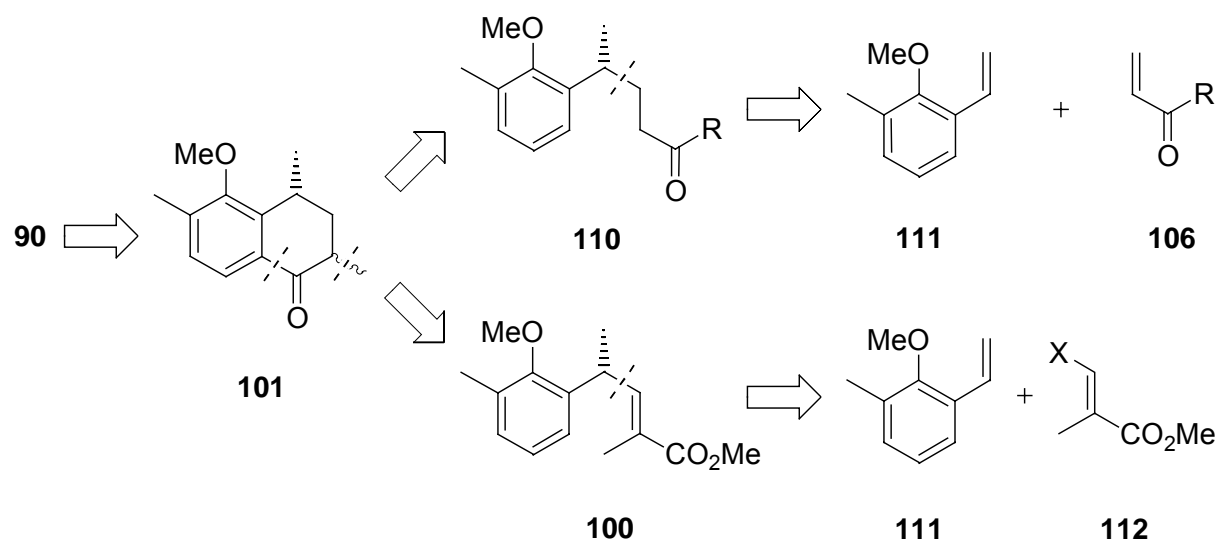


Schema 3.3: Zu untersuchender Schlüsselschritt beim Einsatz von *in-situ* generierten Hydroborierungsprodukten in der Suzuki-Kupplung.

Nachteilig ist hierbei im Vergleich zum Konzept der 1,4-Addition, dass nach der Hydroborierung ein weiterer Zusatz von Katalysator erfolgen muss, sowie die Giftigkeit des Thalliumsalzes. Die Tatsache, dass die Umsetzung allerdings nur bei 50°C durchzuführen ist, könnte sich unter Berücksichtigung der von Hiyama^[68] gefundenen Ergebnisse (siehe 2.5) positiv auf den Erhalt der Stereochemie auswirken. Von Vorteil ist zudem, dass zahlreiche Parameter, wie die Auswahl des Lösemittels, des Katalysators, des zu kuppelnden Substrats und der Base, zur Optimierung offen stehen.

3.3.3 Retrosynthetischer Zugang zu *Tanzawaic Acid A*

Die angesprochene Strategie sollte bei der Synthese von *Tanzawaic Acid A* (**90**), bzw. entsprechender Vorstufen zur Anwendung kommen, um den Nutzen der neuen Methodik zu demonstrieren. Schema 3.4 zeigt die retrosynthetische Zerlegung des bicyclischen Zwischenprodukts **101**, das den Zugang zu **90** gemäß Arimoto^[88] (siehe Schema 2.28 unter 2.7) ermöglicht.



Schema 3.4: Retrosynthetische Zerlegung der bicyclischen *Tanzawaic Acid A*-Vorstufe **101**.

Für die Darstellung im Rahmen einer 1,4-Addition veranschaulicht der obere Pfad die Retrosynthese: Um den Ringschluss zu **101** mit einer intramolekularen Friedel-Crafts-Reaktion zu realisieren, wäre ein entsprechendes Carbonsäurederivat erforderlich. Dazu müsste der Rest R in **110** eine Alkoxy- oder eine Methylgruppe darstellen. Im ersten Fall würde eine Verseifung zur Säure führen, im zweiten eine Haloform-Reaktion. Vor oder nach der Cyclisierung ließe

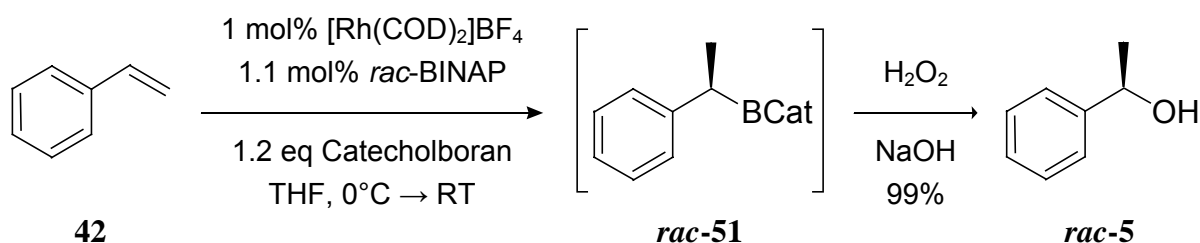
sich die zweite chirale Methylgruppe beispielsweise via asymmetrischer α -Alkylierung^[93] nach Evans oder Enders einführen. Zerlegung von **110** ergibt das Styrolderivat **111** und die Vinylcarbonylverbindung **106**. Durch die Anforderungen an den Rest R käme für **106** demnach ein Acrylsäureester oder Methylvinylketon in Frage. Auch Acrolein oder Acrylnitril wären denkbar. Eine α -Methylgruppe würde hier möglicherweise die Ausbildung des stabilisierenden Oxa- π -allylrhodium-Intermediats bei der 1,4-Addition (siehe Schema 2.18 unter **2.4**) behindern. Die asymmetrische Hydroborierung des *ortho*-substituierten Styrols **111** sollte durch Wahl geeigneter chiraler Liganden, wie dem modular aufgebauten Konstrukt **54** (siehe Abb. 2.3 unter **2.3**), optimierbar sein.

Die retrosynthetische Zerlegung gemäß einer Suzuki-Kupplungs-Strategie, im unteren Pfad dargestellt, führt zu **111** und dem Vinylhalogenid **112**. Ihre Verknüpfung nach asymmetrischer Hydroborierung würde direkt die von Arimoto *et al.* beschriebene Zwischenstufe **100** liefern, die sich dann in analoger Weise weiter transformieren lassen sollte.

4 Durchführung

4.1 Versuche zur C-C-Verknüpfung *in-situ* generierter Benzylbor-Verbindungen

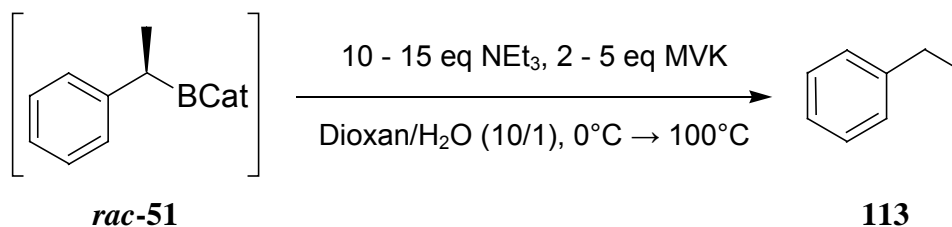
Um sicherzustellen, dass das zunächst racemische Hydroborierungsprodukt **rac-51** unter den gewählten Bedingungen *in-situ* vollständig gebildet wird, wurde ein Testansatz in THF bei RT durchgeführt (Schema 4.1). Oxidation mit Wasserstoffperoxid im Alkalischen nach einer halben Stunde erbrachte den Alkohol **rac-5** in quantitativer Ausbeute.



Schema 4.1: Testansatz zur racemischen *in-situ*-Hydroborierung von **42** bei RT.

4.1.1 Experimente zur C-C-Verknüpfung durch 1,4-Addition

Das so erzeugte sekundäre Organoboran **rac-51** wurde dann in ersten Versuchen den von Hayashi^[91] beschriebenen Bedingungen unterzogen und mit frisch destilliertem Methylvinylketon (MVK) umgesetzt (Schema 4.2).

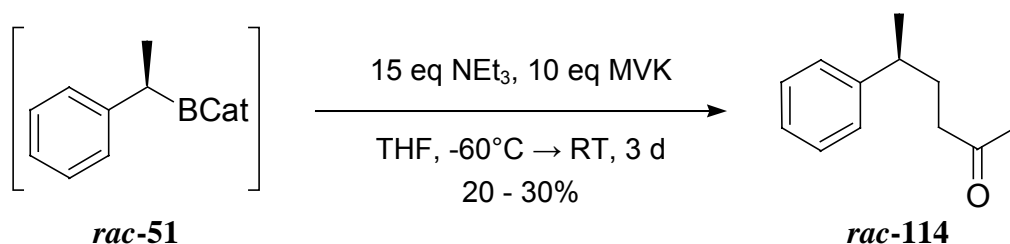


Schema 4.2: Reaktion mit Methylvinylketon (MVK) unter Hayashi-Bedingungen.

Durch Reaktionskontrolle per GC-MS zeigte sich dabei, dass die B-C-Bindung innerhalb kürzester Zeit vollständig hydrolysiert wurde und lediglich Ethylbenzol (**113**) entstand. Der

Zusatz stärkerer Basen wie beispielsweise Natriumhydroxid oder -methanolat führte zum selben Resultat und ebenfalls nicht zur Bildung von Produktpuren. Nachträgliche Komplexierung des Rhodiums mit Acetylacetonat blieb genauso erfolglos wie die Verwendung höherer Katalysatormengen.

Ein Referenzlauf ohne Wasser ergab, dass das Hydroborierungsprodukt trotz hoher Temperaturen nach zwei Stunden immer noch nahezu vollständig erhalten war, und das GC-MS-Spektrum zeigte erstaunlicherweise eine minimale Produktbildung an. Die anschließende Optimierung der wasserfreien Reaktionsführung mündete in einem Wechsel des Lösemittels zu THF und der Temperatur auf 25°C über drei Tage. Auf diese Weise ließen sich bestmögliche Ausbeuten zwischen 20 und 30% für **rac-114** erhalten (Schema 4.3). Erhöhung der Reaktionstemperatur führte nur zur beschleunigten Zersetzung des Hydroborierungsprodukts zu Ethylbenzol und 1-Phenylethanol. Die alternative Verwendung von Methylacrylat ergab unter diesen Bedingungen lediglich Produktpuren, Acrolein oder Acrylnitril führten ausschließlich zu **113** und **rac-5**.



Schema 4.3: Reaktionsführung mit Methylvinylketon unter optimierten, wasserfreien Bedingungen.

Bei mehrfacher Durchführung der Reaktion gemäß Schema 4.3 mit dem asymmetrischen Hydroborierungsprodukt (**51**, 96% *ee*) zeigte die Analytik via chiraler HPLC, dass die Konfiguration am Stereozentrum nicht erhalten blieb und nahezu vollständige Racemisierung eintrat. Damit war der Kernaspekt der Untersuchungen nicht erfüllt und eine weitere Optimierung der Methodik wurde eingestellt.

Es ist nicht auszuschließen, dass die hier gezeigte Transformation nach einem anderen als dem von Hayashi^[46c] postulierten Mechanismus (siehe Schema 2.18 unter **2.4**) abläuft. Ob und inwiefern das Rhodium dabei eine Reinsertion in die B-C-Bindung im Rahmen einer Transmetallierung eingeht, bleibt fraglich.

4.1.2 Experimente zur C-C-Verknüpfung durch Suzuki-Kupplung

Zur Methodenentwicklung wurde das racemische Organoboran *rac*-**51** in analoger Weise *in-situ* erzeugt und nach der Hydroborierungsreaktion in zahlreichen Kombinationen mit diversen Palladium-Katalysatoren, Basen und den in Abbildung 4.1 gezeigten käuflichen Substraten in verschiedenen Lösungsmitteln umgesetzt.

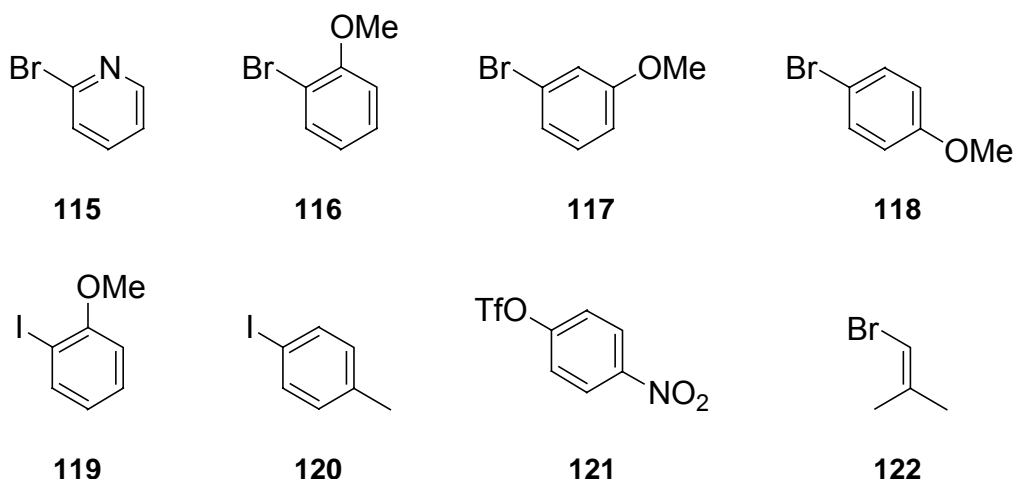


Abb. 4.1: Zur Methodenentwicklung eingesetzte käufliche Kupplungssubstrate.

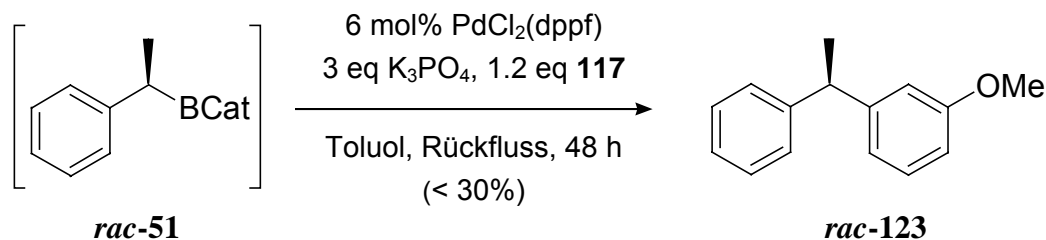
Bei der Reaktionskontrolle per GC-MS zeigte 3-Bromanisol (**117**) die besten Resultate, während die üblicherweise reaktiveren Iodide **119** und **120** zu keinem Produkt oder nur zu Spuren führten, wie auch das Olefin **122**. Das Triflat **121** ergab häufig die Bildung niedriger Produktmengen.

Als Katalysatoren kamen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{acac})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ zwischen 2 und 12 mol% zum Einsatz. Ebenso wurden die von Fu^[53-55] zur Kupplung von Alkylsubstraten verwendeten Komplexe ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3 + 1.5 \text{ eq P}(\text{tert-Bu})_3$ und $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + 1.5 \text{ eq PCy}_3$) getestet. Der zweizählige Ligand $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ lieferte hier zumeist die besten Ergebnisse. Durch Zusätze von PPh_3 , AsPh_3 oder Ag_2O ließen sich keine Verbesserungen erzielen.

Von den zahlreichen verwendeten Basen (2 - 5 eq), wie Ti_2CO_3 , TIOH , TIOEt , NaOH , 3 M KOH , 1 M Bu_4NOH , $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , KF , CsF , NaOAc , NaOMe und NEt_3 , erwiesen sich K_3PO_4 und K_2CO_3 als am brauchbarsten.

Die Reaktionen wurden in THF, THF/ H_2O (10/1), Benzol, Toluol, Toluol/ H_2O (10/1), DMF sowie DMF/ H_2O (10/1) durchgeführt. Hierbei ergab die Verwendung von Toluol bei hohen Temperaturen über zwei Tage die besten Resultate.

Die so gefundenen optimierten Bedingungen führten zu maximalen Ausbeuten von bis zu 30% für **rac-123** (Schema 4.4). Oftmals erwiesen sich die auf chromatographischem Wege isolierten Produkte allerdings als immer noch stark verunreinigt.



Schema 4.4: Reaktion mit 3-Bromanisol (**117**) unter optimierten Bedingungen.

Abbildung 4.2 zeigt exemplarisch die bei allen Reaktionen in schwankenden Mengen zu beobachtenden Nebenprodukte: Der größte Anteil entfiel auf die deborierten Verbindungen **113** und **42**. Styrol, das vermutlich durch β -H-Eliminierung gebildet wurde, lieferte in einer Nebenreaktion das Heck-Produkt (**124**). Zudem fanden sich u.a. dehalogenierte (**125**), bzw. detriflierte Verbindungen und Homokupplungsspezies wie **127** als Verunreinigungen im Rohprodukt. Die Abtrennung, insbesondere der Heck-Produkte, gestaltete sich äußerst schwierig.

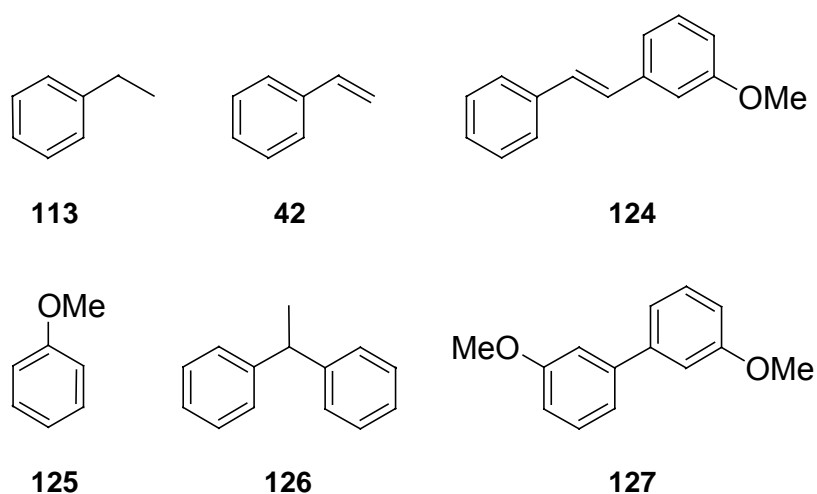


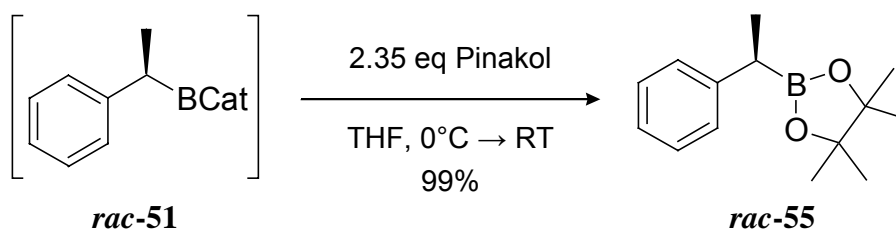
Abb. 4.2: Zu beobachtende Nebenprodukte bei der in Schema 4.4 gezeigten Transformation.

Die Tatsache, dass sich der sekundäre Catecholboronsäureester **rac-51** offensichtlich als ungenügend reaktiv erwies, führte zu der Überlegung, den Substituenten am Bor zu verändern, um somit weitere Verbesserungen zu ermöglichen. Erste Versuche, die freie Alkylboronsäure durch saure Hydrolyse aus dem Catecholester *in-situ* zu erzeugen, waren nicht erfolgreich. (1967 berichteten Davies *et al.* über die hohe Oxidationsempfindlichkeit von 1-Phenylethylboronsäure).^[94] Somit war eine Isolation des Hydroborierungsprodukts unumgänglich.

4.2 C-C-Verknüpfungen mit isolierten Benzylbor-Derivaten

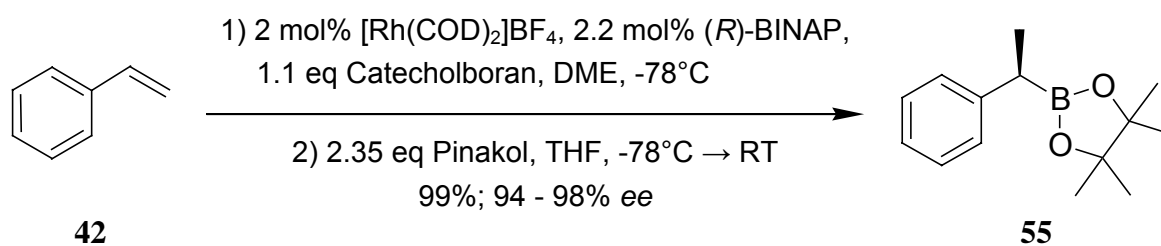
4.2.1 Darstellung der isolierbaren Hydroborierungsprodukte

Eine direkte Isolation des Catecholboronsäureesters **rac-51** war wegen seiner Luft- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit nicht möglich. Crudden *et al.*^[44a] konnten allerdings zeigen, dass ein Zusatz von Pinakol nach der Hydroborierung zur Umesterung und damit zu einem auf chromatographischem Wege isolierbaren Produkt führt (Schema 4.5). Der als Öl anfallende Pinakolester **rac-55** ließ sich quantitativ aus Styrol herstellen und war bei -20°C unter Argonatmosphäre einige Wochen lagerbar.



Schema 4.5: Isolation des Hydroborierungsprodukts in Form des Pinakolesters.

Unter Verwendung der von Hayashi^[36] beschriebenen Bedingungen zur asymmetrischen Hydroborierung konnte das enantiomerenangereicherte Produkt auf die gleiche Weise ebenfalls quantitativ mit 94 - 98% *ee* erhalten werden (Schema 4.6).

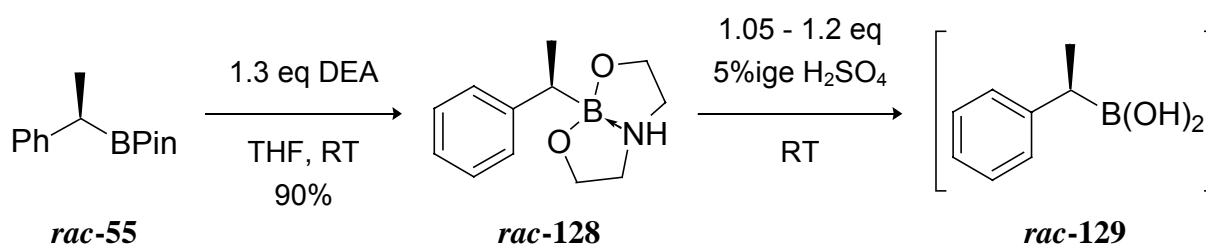


Schema 4.6: Asymmetrische Darstellung des Pinakolesters **55**.

Die auf diese Weise isolierbaren Hydroborierungsprodukte erwiesen sich beim direkten Einsatz in Kupplungsreaktionen zwar als untauglich, ließen sich aber in geeignete Derivate transformieren.

4.2.2 Kupplungsreaktionen unter Verwendung des Diethanolaminboronsäureesters

Versuche, den Pinakolester *rac*-**55** durch saure Hydrolyse und anschließende Reaktion mit Natriumperiodat in die freie Alkylboronsäure (*rac*-**129**) zu überführen, blieben ebenfalls erfolglos. Erst erneutes Umestern mit Diethanolamin (DEA) führte zu einem Substrat, welches den Zugang zu *rac*-**129** durch Reaktion mit 5%iger Schwefelsäurelösung^[94] sehr einfach ermöglichte (Schema 4.7).



Schema 4.7: Herstellung des Diethanolaminboronsäureesters *rac*-**128** und der freien Alkylboronsäure *rac*-**129**.

Der Diethanolaminboronsäureester *rac*-**128** konnte mit bis zu 90% Ausbeute nach einer von Brown *et al.*^[95] für andere Boronsäureester beschriebenen Methode erhalten werden. Dazu wurde *rac*-**55** lediglich mit einem Überschuss an Diethanolamin in THF gerührt, woraufhin das Produkt nach kurzer Zeit ausfiel. Es gelang mit dieser Methodik allerdings nicht, *rac*-**128** auf direktem Wege durch Zusatz von Diethanolamin zu *rac*-**51** zu erhalten. Die Struktur der kristallinen Verbindung konnte durch Röntgenkristallstrukturanalyse belegt werden (Abb. 4.3).

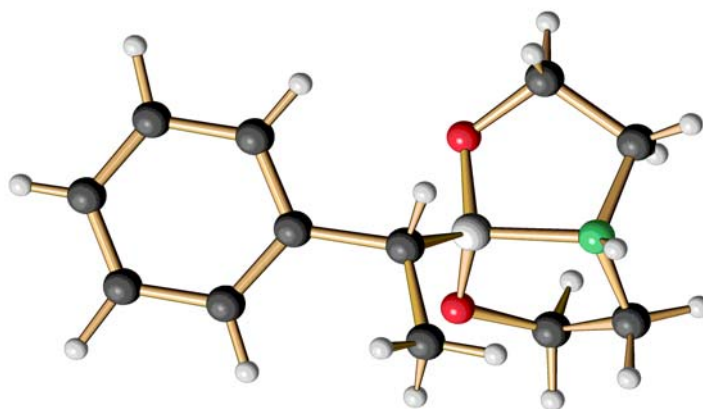
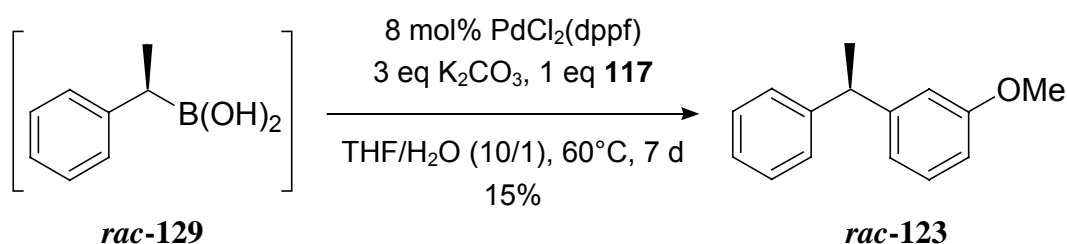


Abb. 4.3: Röntgenkristallstruktur des racemischen Diethanolaminboronsäureesters, Darstellung des (*R*)-Enantiomers **128**.

Die analoge Reaktion des nicht-racemischen Pinakolesters **55** (94% *ee*) mit Diethanolamin lieferte **128** nach Umkristallisation nahezu enantiomerenrein (>99% *ee*) in 66% Ausbeute.

Die durch saure Hydrolyse des Diethanolaminesters *in-situ* erhaltene Boronsäure **rac-129** wurde unter den von Molander *et al.*^[96] beschriebenen Bedingungen zur Verknüpfung von primären Alkylboronsäuren mit Aryltriflaten und -halogeniden in Kupplungsreaktionen eingesetzt. Ihre erhöhte Reaktivität machte es möglich, einige Umsetzungen bereits bei 60°C durchzuführen. Dadurch war zwar die Reaktionsdauer auf sieben Tage auszudehnen, aber die Bildung von schwer abzutrennenden Nebenprodukten, insbesondere des Heck-Produkts (**124**), wurde stark reduziert. Auf diese Weise konnte **rac-123** mit 15% Ausbeute erstmals sauber isoliert werden (Schema 4.8).



Schema 4.8: Darstellung von **rac-123** aus der *in-situ* erzeugten Boronsäure bei 60°C.

Weitere Versuche mit verschiedensten Substraten ergaben, dass Aryle mit stark elektronenziehenden Substituenten in *para*-Position am reaktivsten waren (Abb. 4.4).

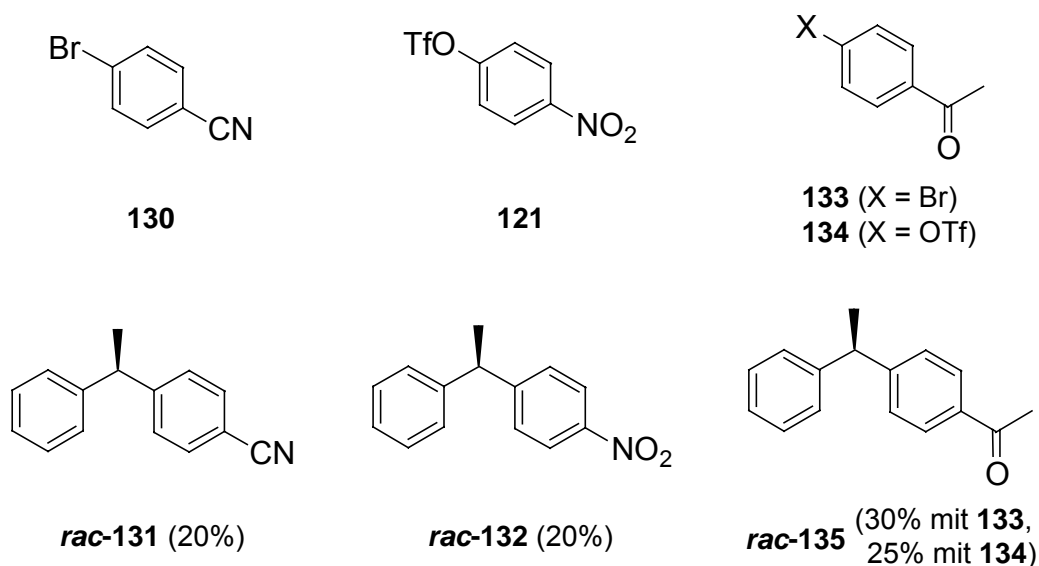
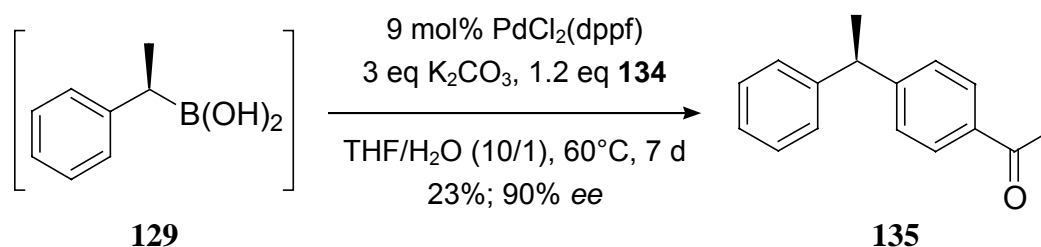


Abb. 4.4: Aus **rac-129** und den gezeigten Substraten synthetisierte Kupplungsprodukte mit Angabe der isolierten Ausbeuten.

Hierbei lieferten die entsprechenden Bromide zwar die höchsten Ausbeuten (**rac-135**: 30% unter Verwendung von **133**, 25% mit **134**), bildeten aber verstärkt teils schwierig abtrennbare Homokupplungsprodukte, insbesondere bei hohen Reaktionsdauern. Beim Einsatz von Iodiden ließen sich die gewünschten Produkte nur in Spuren finden, während laut Reaktionskontrolle

per GC-MS beträchtliche Mengen an Homokupplungsspezies, ebenso bei niedrigeren Temperaturen, auftraten. Aryltriflate hingegen zeigten auch bei langen Umsetzungsdauern nur minimale Verunreinigungen an Heck- und Homokupplungsprodukten. Den Hauptanteil bei allen Transformationen bildeten nach wie vor die deborierten und dehalogenierten bzw. detriflierten Zersetzungsprodukte, die, sofern nicht durch chromatographische Reinigung, am Ölpumpenvakuum zum Teil unter erhöhter Temperatur abgetrennt werden konnten.

Die Möglichkeit, saubere benzyliche Kupplungsprodukte zu isolieren, erlaubte es nun unter den optimierten Bedingungen eine nicht-racemische Testreaktion durchzuführen. Schema 4.9 zeigt die Umsetzung der aus **128** (>99% *ee*) *in-situ* erzeugten Boronsäure **129** mit dem Triflat **134**. Nach einer Woche konnte **135** mit 23% Ausbeute sauber isoliert werden. Die Analytik des Produkts via chiraler GC zeigte lediglich eine leichte Racemisierung (90% *ee*) an, womit der Beweis erbracht war, dass sich die C-C-Verknüpfung mit den Suzuki-Bedingungen unter Retention die Konfiguration am benzylichen Stereozentrum durchführen lässt. Die geringe Racemisierung bei 60°C steht im Einklang mit den von Hiyama^[68] beschriebenen Ergebnissen, der vollständige Retention bei seiner Kupplungsreaktionen nur bis 50°C beobachten konnte (siehe 2.5). Tiefere Reaktionstemperaturen führten im hier dargestellten Fall allerdings nicht zur Produktbildung.

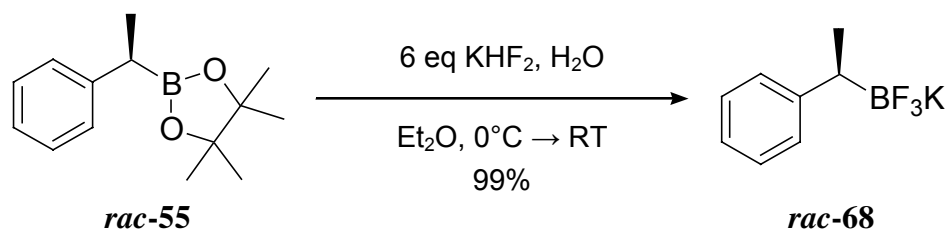


Schema 4.9: Testreaktion der nicht-racemischen Boronsäure **129** (>99% *ee*) zu **135**.

Die gefundenen Resultate motivierten zur weiteren Optimierung der Methodik.

4.2.3 Kupplungsreaktionen unter Verwendung des Kaliumtrifluoroborats

Molander^[62,67] konnte zeigen, dass die von ihm etablierten luftstabilen Kaliumorganotrifluoroborate sehr geeignete Reaktionspartner in der Suzuki-Kupplung darstellen. Durch Umsetzung des Pinakolesters *rac*-**55** mit Kaliumhydrogenfluorid und Wasser ließ sich die Synthese der entsprechenden Verbindung *rac*-**68** mit quantitativer Ausbeute realisieren (Schema 4.10).



Schema 4.10: Synthese des Kaliumtrifluoroborats *rac*-68 aus dem Pinakolester.

Die Struktur der kristallinen Verbindung konnte ebenfalls durch Röntgenkristallstrukturanalyse belegt werden (Abb. 4.5).

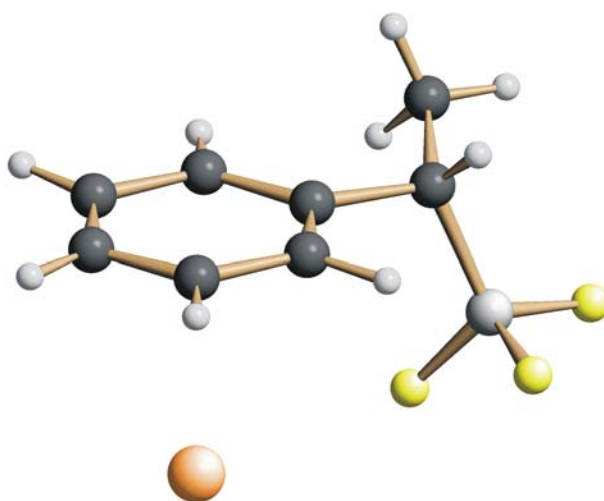
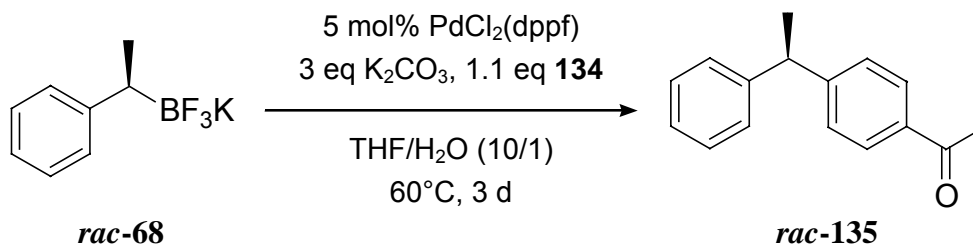


Abb. 4.5: Röntgenkristallstruktur des racemischen Kaliumtrifluoroborats, Darstellung des (*S*)-Enantiomers *ent*-68 (siehe auch Abbildung am Ende des Anhangs).

Die analoge Reaktion des enantiomerenangereicherten Pinakolesters **55** (96% *ee*) mit Kaliumhydrogenfluorid lieferte **68** nach Umkristallisation mit 98% *ee* und 99% Ausbeute.

Das leicht handhabbare Salz *rac*-68 konnte ohne weitere Umwandlung in Kupplungsreaktionen eingesetzt werden. Es stellte sich heraus, dass die Resultate in den meisten Fällen die für die bereits unter Verwendung der Boronsäure *rac*-129 gefundenen widerspiegeln. Auch hier lieferten die Aryltriflate bei 60°C unter hohen Reaktionsdauern die besten Ergebnisse. Die Bromide führten verstärkt zu unerwünschten Nebenproduktbildungen, Iodide und Chloride erbrachten nur Produktsuren. Um die Ausbeuten des Kupplungsprodukts zu steigern, wurden umfangreiche Optimierungsversuche unternommen. So kam beispielsweise ein Reaktionskarussell der Firma *Zinsser* zum Einsatz, das die parallele Durchführung von zwölf Umsetzungen unter erhöhten Temperaturen ermöglicht. Dabei wurden die Einflüsse des Katalysators, der Base und des Lösemittels überprüft. Reaktionskontrolle und Ausbeutebestimmung erfolgte per GC-MS unter Verwendung von *n*-Dodecan als internem Standard.

Tabelle 4.1 zeigt exemplarisch einige der erhaltenen Ergebnisse für die in Schema 4.11 dargestellte Testreaktion. Die jeweiligen Modifikationen dieser Standardbedingungen sind in den Tabelleneinträgen 2 - 16 vermerkt.



Schema 4.11: Standardbedingungen zur Darstellung von *rac-135* aus dem Kaliumtrifluoroborat *rac-68*.

#	Bedingungen	Ausbeute
1	Standard (Schema 4.11)	40%
2	Pd(PPh ₃) ₄	18%
3	Pd(OAc) ₂	0%
4	Pd(OAc) ₂ + PCy ₃ (1 : 1.5)	6%
5	Pd ₂ (dba) ₃ + P(<i>tert</i> -Bu) ₃ (1 : 1.5)	0%
6	Pd ₂ (dba) ₃ + dppe (1 : 1.05)	27%
7	Pd ₂ (dba) ₃ + dppp (1 : 1.05)	32%
8	Cs ₂ CO ₃	13%
9	KO(<i>tert</i> -Bu)	0%
10	KF	8%
11	K ₃ PO ₄	23%
12	K ₃ PO ₄ , Dioxan/H ₂ O (10/1)	0%
13	K ₃ PO ₄ , Toluol/H ₂ O (10/1)	20%
14	K ₃ PO ₄ , Toluol	3%
15	K ₃ PO ₄ · H ₂ O, THF	0%
16	DME/H ₂ O (10/1)	1%

Tab. 4.1: Resultate der modifizierten Testreaktionen nach Schema 4.11 (Ausbeutenbestimmung per GC-MS unter Verwendung von *n*-Dodecan als internem Standard).

Die Einträge # 1 - 7 in Tabelle 4.1 zeigen, dass zweizählige P,P-Liganden (# 1, 6 und 7) die besten Ausbeuten lieferten, während beispielsweise die Fu-Bedingungen^[53-55] (# 4 und 5) keine Verbesserung erzielten. Von den u. a. getesteten Basen (# 8 - 11) wies abgesehen vom Kaliumcarbonat (# 1) lediglich Kaliumphosphat (# 11) eine erhöhte Aktivität auf. Die Reaktionen mit verschiedenen Lösungsmitteln (# 12 - 16) ergaben, dass außer THF/H₂O (# 1) nur noch Toluol/H₂O (10/1) (# 13) zur vermehrten Produktbildung führte. Hierbei zeigte sich insbesondere die Unumgänglichkeit eines deutlichen Wasserzusatzes (# 14 und 15). In keinem Fall konnten höhere Ausbeuten erzielt werden, als unter den bereits in 4.2.1 (siehe Schema 4.9) optimierten Standardbedingungen (# 1).

Bei weiteren Optimierungsversuchen kam ebenfalls ein für die Arbeitsgruppe neu erworbenes Mikrowellensynthesegerät der Firma CEM zum Einsatz.^[61] Durchführung der in Schema 4.11 gezeigten Reaktion unter Nutzung der Mikrowellenstrahlung bei verschiedenen Temperaturen und Drücken in diversen Lösemitteln erbrachte aber nur Produktsuren. Das gleiche Ergebnis zeigte sich auch bei der Verwendung ionischer Flüssigkeiten^[97] als Reaktionsmedium, die bei Biarylkupplungen unter Suzuki-Bedingungen sehr gute Resultate liefern (Abb. 4.6).^[98]

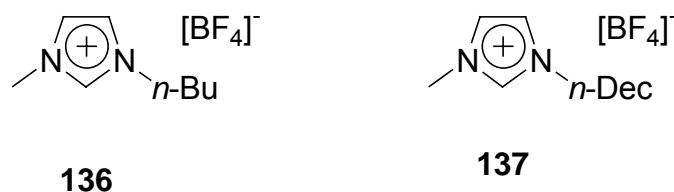


Abb. 4.6: Als Reaktionsmedium getestete ionische Flüssigkeiten: [bmim][BF₄] (**136**) und [dmim][BF₄] (**137**).

Abbildung 4.7 stellt die Resultate zur Untersuchung des Einflusses des Substituenten und seiner Position am Kupplungspartner dar. (Die entsprechenden Triflatssubstrate konnten quantitativ aus den Phenolen durch Umsetzung mit Tf₂O und DMAP erhalten werden.^[99]) Es zeigte sich wiederum, dass stark elektronenziehende Reste, insbesondere in *para*-Position, die höchste Produktmenge erbringen (*rac*-**135**: 32%; *rac*-**132**: 28% [hier nicht abgebildet]). Die niedrige Ausbeute an *ortho*-substituiertem *rac*-**138** könnte sich durch eine sterische Hinderung erklären lassen. Eine Methoxygruppe mit ihrem +*M*-Effekt führte nur in *meta*-Position zur erhöhten Produktbildung (*rac*-**123**: 22%). Das *para*-Produkt *rac*-**141** wurde nur in Spuren gefunden, das *ortho*-Derivat *rac*-**140** ließ sich nicht ohne Verunreinigungen isolieren.

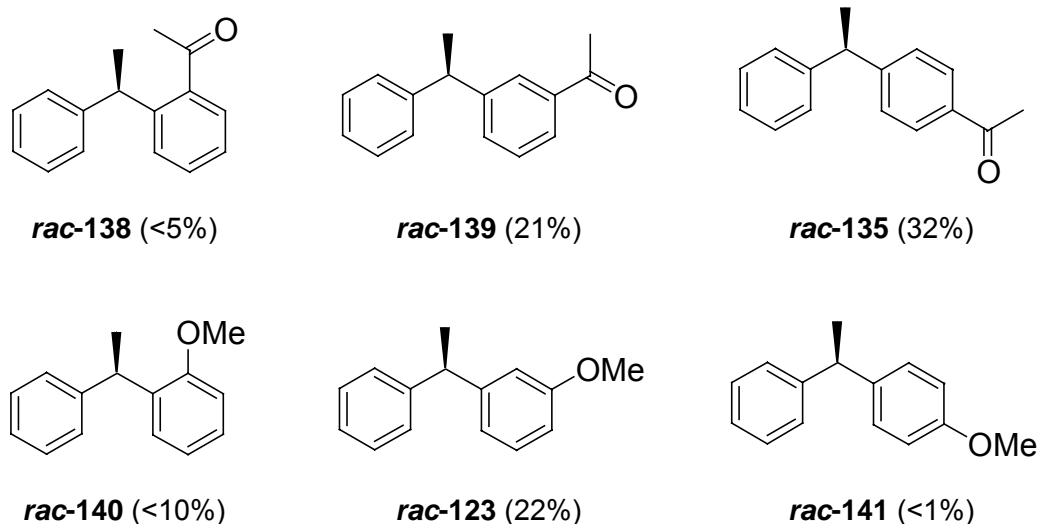
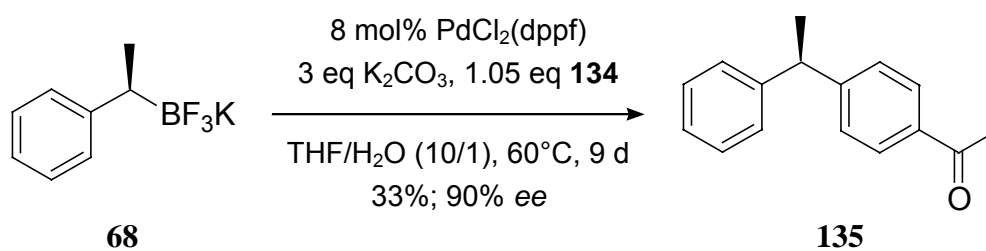


Abb. 4.7: Aus rac-68 und den entsprechenden Triflaten synthetisierte Kupplungsprodukte mit Angabe der isolierten Ausbeuten.

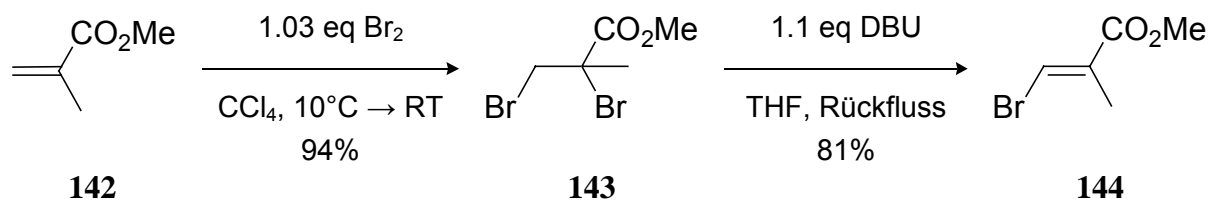
Die unterschiedlichen Ergebnisse in Abbildung 4.7 können sich mit der Fähigkeit der jeweiligen Substrate zur oxidativen Addition im Katalysezyklus erklären lassen. Die niedrigen Ausbeuten an Kupplungsprodukten und der hohe Anteil deborierter Nebenprodukte zeigen, dass die β -H-Eliminierung (zu Styrol) und die Hydrolyse (zu Ethylbenzol) schnell im Vergleich zur Transmetallierung und reduktiven Eliminierung ablaufen müssen.

Unter den Bedingungen, die die höchste Ausbeute erbracht hatten, wurde auch mit dem nicht-racemischen Kaliumtrifluoroborat **68** (98% *ee*) eine Testreaktion durchgeführt (Schema 4.12). Nach 9 Tagen konnte **135** mit 33% Ausbeute isoliert werden und wies analog zum unter **4.2.1** geschilderten Fall (Schema 4.9) eine leichte Racemisierung (90% *ee*) auf. Tiefere Reaktionstemperaturen führten wiederum nicht zur Produktbildung. Eine Untersuchung weiterer Verbindungen, wie **123** oder **139**, scheiterte daran, dass mit den zur Verfügung stehenden chiralen HPLC- und GC-Säulen keine Auftrennung der jeweiligen Enantiomere zu erreichen war.



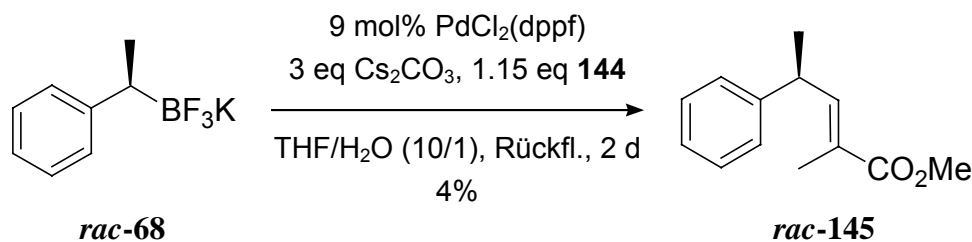
Schema 4.12: Testreaktion unter Verwendung des nicht-racemischen Kaliumtrifluoroborats **68** (98% *ee*) zu **135**.

Im Hinblick auf eine Nutzung der Methodik zur Synthese von *Tanzawaic Acid A*, war die Verknüpfung mit einem geeigneten olefinischen Substrat (**112** in Schema 3.3) zu bewerkstelligen. Dafür wurde zunächst das Bromid **144** gemäß Schema 4.13 aus Methacrylsäuremethylester (**142**) durch Bromierung und anschließende HBr-Eliminierung mit DBU in 76% Gesamtausbeute (*E*)-selektiv hergestellt.^[100]



Schema 4.13: Synthese des olefinischen Kupplungssubstrats **144**.

Die Verwendung des Bromids **144** in der Kupplungsreaktion mit *rac*-**68** unter optimierten Bedingungen erbrachte *rac*-**145** im besten Fall allerdings nur mit 4% Ausbeute (Schema 4.14).



Schema 4.14: Reaktion von *rac*-**68** mit dem Vinylbromidsubstrat **144**.

Das zu **144** analoge Iodid^[101] führte hier nur zu Produktspuren, beim Einsatz des entsprechenden Triflats^[102] ließ sich gar keine Entstehung von *rac*-**145** feststellen. Ebenso ergaben die in Abbildung 4.8 gezeigten Vinylbromide und das cyclische, nichtaromatische Triflat **149**^[103] in der Kupplung mit *rac*-**68** keine Produktbildung.

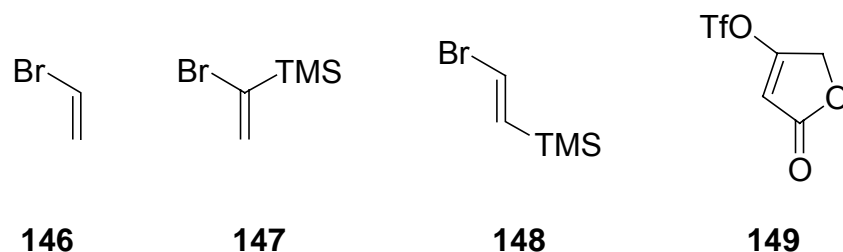
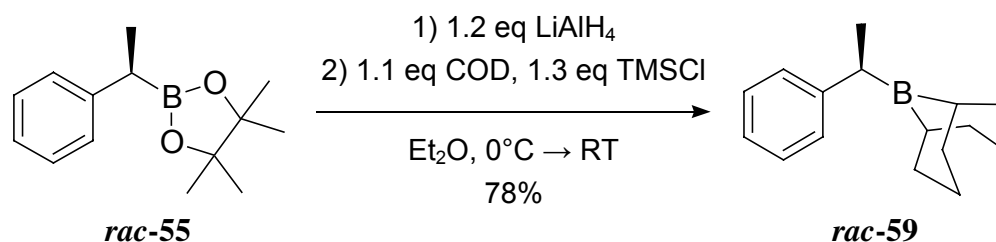


Abb. 4.8: In der Kupplung mit *rac*-**68** getestete Olefinsubstrate.

Dieser Umstand machte eine weitere Optimierung erforderlich.

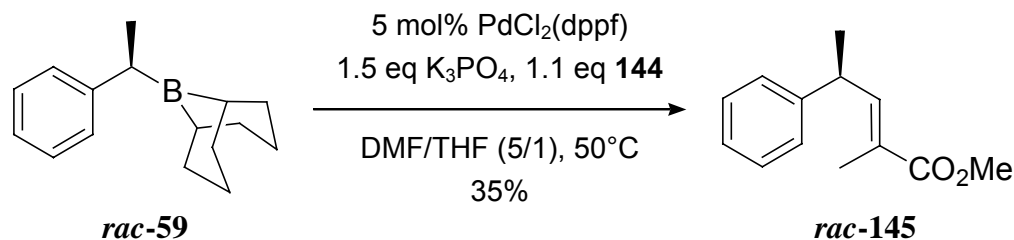
4.2.4 Kupplungsreaktionen unter Verwendung des Borabicyclononan-Derivats

Wie unter 2.5 erläutert, stellen Bororganyle, die cyclische Alkylreste als Substituenten tragen, die reaktivsten Substrate in Suzuki-Kupplungen dar. Aus diesem Grund wurde das Borabicyclononan-Derivat **rac-59** nach der Vorschrift von O'Donnell^[45] synthetisiert (Schema 4.15).



Schema 4.15: Darstellung des Borabicyclononans **rac-59** aus dem Pinakolester **rac-55**.

Das äußerst luft- und feuchtigkeitsempfindliche Produkt konnte mit Ausbeuten bis zu 78% nach Destillation erhalten werden. Unter den von Suzuki^[104] beschriebenen Bedingungen wurde es in absolutem DMF/THF (5/1) bei 50°C über Nacht zur Verknüpfung mit dem Bromolefin **144** eingesetzt und lieferte **rac-145** in 35% Ausbeute (Schema 4.16).

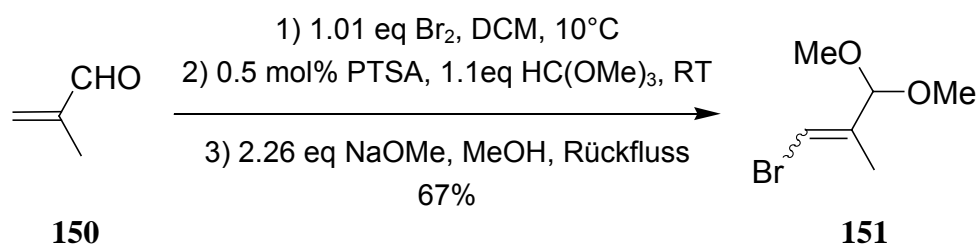


Schema 4.16: Reaktion von **rac-59** mit dem Vinylbromidsubstrat **144**.

Die analoge Umsetzung mit 4-Bromacetophenon (**133**) ergab das Kupplungsprodukt **rac-135** mit 25% Ausbeute. Styrol und Ethylbenzol bildeten auch bei diesen Transformationen die Hauptnebenprodukte. Versuche, **rac-59** wegen seiner schwierigen Handhabung ohne vorherige Isolation in C-C-Verknüpfungen einzusetzen, führten zwar zur Produktbildung, ergaben aber Verunreinigungen, die sich chromatographisch nicht abtrennen ließen.

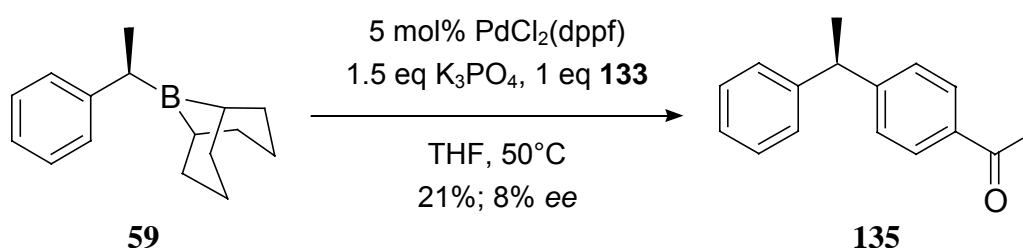
Durch die in Schema 4.15 gezeigte Reaktion mit dem enantiomerenangereicherten Pinakolester **55** (98% *ee*) konnte **59** bei milder Destillation ohne Racemisierung ebenfalls mit 78% Ausbeute erhalten werden. Kupplung gemäß Schema 4.16 lieferte **145** mit 31% Ausbeute. Unerwarteterweise wies das Produkt aber einen deutlich reduzierten Enantiomerenüberschuss von nur noch 53% im besten Fall auf.

Die beobachtete Racemisierung konnte sich möglicherweise über die erhöhte Acidität des benzyliischen Wasserstoffatoms nach der Einführung des konjugierten Vinylcarbonylrests erklären lassen: Während die eigentliche Kupplung unter Retention abläuft, würde die in der Reaktion befindliche Base die Racemisierung des Produkts bewirken. Um dies zu verifizieren, war beabsichtigt, verschiedene olefinische, nichtkonjugierte Substrate als Kupplungspartner zu untersuchen. Die elektronenreichen Vinylbromide **122** und **148** erbrachten unter den in Schema 4.16 gezeigten Bedingungen aber nur Produktpuren. Ebenso führte das nach Schema 4.17 dargestellte Acetal **151**^[105] (*E/Z*-Verhältnis: 4:1) nicht zu ausreichender Produktbildung, um eine Überprüfung zu ermöglichen.



Schema 4.17: Synthese des Acetals **151** (*E/Z*: 4:1) aus 2-Methylacrolein.

Allerdings wurde bei der Reaktion von **59** (95% *ee*) mit dem Arylbromid **133** nahezu vollständiger Verlust des Enantiomerenüberschusses im Produkt **135** (8% *ee*) beobachtet (Schema 4.18). Da es hier unwahrscheinlich ist, dass die Racemisierung nach der Produktbildung erfolgte (vergleiche Schema 4.9 sowie 4.12), kann man spekulieren, dass die Kupplung mit dem sehr reaktiven Borabicyclononan mechanistisch anders verläuft, als mit den zuvor beschriebenen benzyliischen Organoborspezies.



Schema 4.18: Reaktion von **59** (95% *ee*) mit dem Arylbromid **133**.

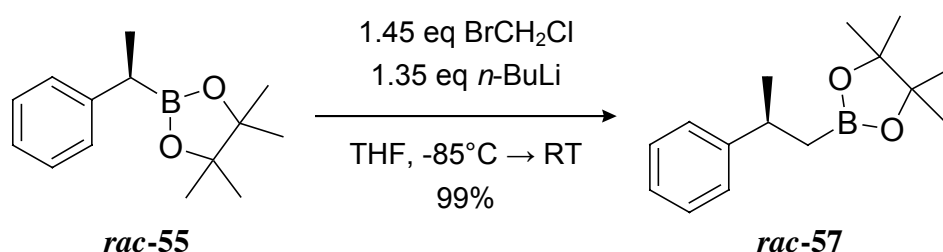
Trotz der aufgezeigten umfangreichen Optimierungsversuche ließen sich die Ausbeuten der Kupplungsreaktionen mit den sekundären Benzylbor-Verbindungen nie deutlich über 30% steigern. Bei der Verwendung chiraler Substrate schränkten Racemisierungserscheinungen den präparativen Nutzen zusätzlich ein. Allerdings können Organoborane noch zu einer anderen C-C-verknüpfenden Transformation herangezogen werden: Matteson^[4] zeigte, dass geeignete Reagenzien eine Methyleneinsertion in die B-C-Bindung erlauben (siehe **2.1**).

4.3 C-C-Verknüpfungen mit homologisierten Benzylbor-Derivaten

Eine Homologisierung der Hydroborierungsprodukte birgt zwei entscheidende Vorteile: Zum einen werden die sekundären Organoborspezies in primäre überführt, wodurch bei C-C-Verknüpfungen unter Suzuki-Bedingungen die Bildung unerwünschter Nebenprodukte reduziert und die Ausbeute an Kupplungsprodukt erhöht werden sollte. Zum anderen ist das benzyliche Stereozentrum bei nachfolgenden Transformationen nicht mehr involviert, wodurch Racemisierungserscheinungen ausbleiben sollten.

4.3.1 Darstellung der homologisierten Kupplungssubstrate

Nach Optimierung der von Crudden^[44c] vorgestellten Methodik ließ sich die Methyleninsertion (Mechanismus: siehe Schema 2.15 unter 2.3) mit **rac-55** in nahezu quantitativer Ausbeute bewerkstelligen (Schema 4.19).



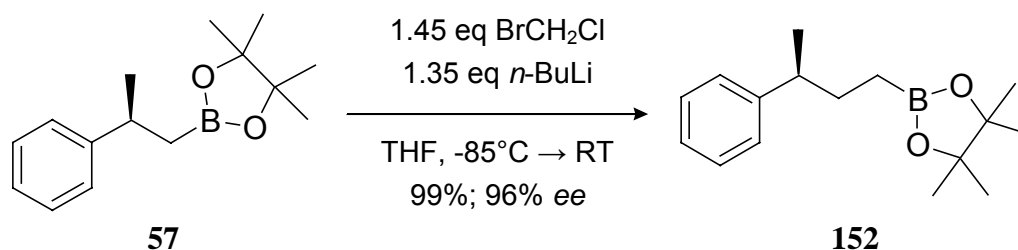
Schema 4.19: Optimierte Homologisierung des isolierten Hydroborierungsprodukts **rac-55**.

Dabei kommt der Vollständigkeit der Transformation zu **rac-57** eine hohe Bedeutung zu, da das nichthomologisierte Edukt auf chromatographischem Wege äußerst schlecht abtrennbar ist. Befinden sich nur Spuren der Ausgangsverbindung im Rohprodukt, genügt eine einfache Filtration über Kieselgel zur Reinigung.

Durch analoge Reaktion mit dem enantiomerenangereicherten Pinakolester **55** (96% *ee*) konnte das Homologisierungsprodukt **57** unter vollständiger Retention der Konfiguration am benzylichen Stereozentrum mit 96% Ausbeute sauber erhalten werden.

Von Crudden *et al.*^[44c] beschriebene Experimente, Mehrfachinsertionen durch Variation des bei der Umlagerung abgehenden Halogenids im Homologisierungsreagenz zu realisieren, führten nach Oxidation nur zu Gemischen der kettenverlängerten Alkohole. Allerdings gelang

es unter den oben gezeigten Bedingungen ohne Probleme, eine weitere Homologisierung von *rac*-**57** mit 99% Ausbeute durchzuführen. Schema 4.20 zeigt die nicht-racemische Variante, die ausgehend von **57** (96% *ee*) das Produkt **152** in gleicher Ausbeute mit unverändertem Enantiomerenüberschuss lieferte.



Schema 4.20: Zweite Homologisierung ausgehend von **57** (96% *ee*).

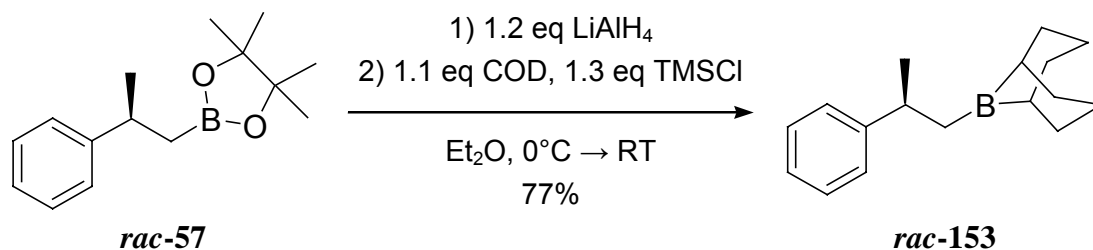
Spätere Untersuchungen zeigten, dass die zweifach homologisierten Verbindungen auch ohne Isolation des Zwischenprodukts zugänglich sind (siehe 4.4.2).

Versuche, die homologisierten Pinakolester *rac*-**57** bzw. *rac*-**152** ohne weitere Aktivierung in Kupplungsreaktionen einzusetzen, ergaben, wie auch das benzyliche Derivat *rac*-**55**, nur Produktpuren. Eine Transformation von *rac*-**57** in das entsprechende Kaliumtrifluoroborat gemäß Schema 4.10 ließ keine Anzeichen einer Produktbildung erkennen. Auch unter modifizierten Bedingungen in Acetonitril^[106] konnte lediglich das Edukt zu 80% reisoliert werden. Ebenfalls führte eine Umsetzung mit Diethanolamin gemäß Schema 4.7 nicht zum gewünschten Ziel, das Edukt wurde mit 91% Ausbeute zurückerhalten. Es lässt sich hier nur vermuten, dass das homologisierte Substrat entweder zu elektronenreich ist oder das Produkt nicht kristallin, wodurch es im Falle einer möglichen Gleichgewichtsreaktion zu keiner Verschiebung auf die Produktseite durch Fällung kommt. Damit erfüllte sich die Hoffnung nicht, die Homologisierungsprodukte in kristallisierbare Verbindungen zu überführen, um so ein Erhöhung der Enantiomerenüberschüsse wie bei **68** oder **128** zu ermöglichen.

Ebenso wenig gelang es, die freie Boronsäure durch Reduktion von *rac*-**57** mit Lithiumaluminiumhydrid und anschließendem Wasserzusatz oder durch saure Hydrolyse und Reaktion mit Natriumperiodat^[107] zu isolieren. Auf diesem Wege möglicherweise gebildete Hydrolyseprodukte ließen sich auch nicht mit Diethanolamin abfangen oder in Kupplungsreaktionen erfolgreich einsetzen. Damit verblieb zunächst nur noch die nachfolgend geschilderte Option, die Homologisierungsprodukte einer Suzuki-Reaktion zugänglich zu machen.

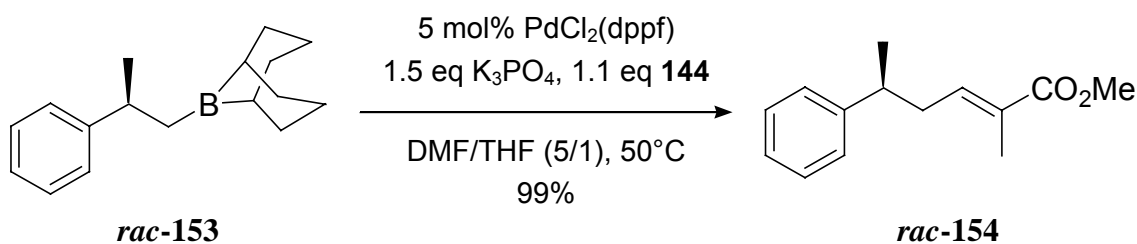
4.3.2 Kupplungsreaktionen unter Verwendung des homologisierten Borabicyclononans

Analog der unter 4.2.4 gezeigten Methodik konnte das Borabicyclononan-Derivat **rac-153** aus **rac-57** mit 77% Ausbeute nach Destillation hergestellt werden (Schema 4.21).



Schema 4.21: Darstellung des homologisierten Borabicyclononans **rac-153**.

Unter den selben Bedingungen wie zuvor **rac-59** (siehe Schema 4.16) wurde **rac-153** mit dem gleichen Bromolefin (**144**) umgesetzt. Das homologe Produkt **rac-154** konnte in diesem Fall mit nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden.



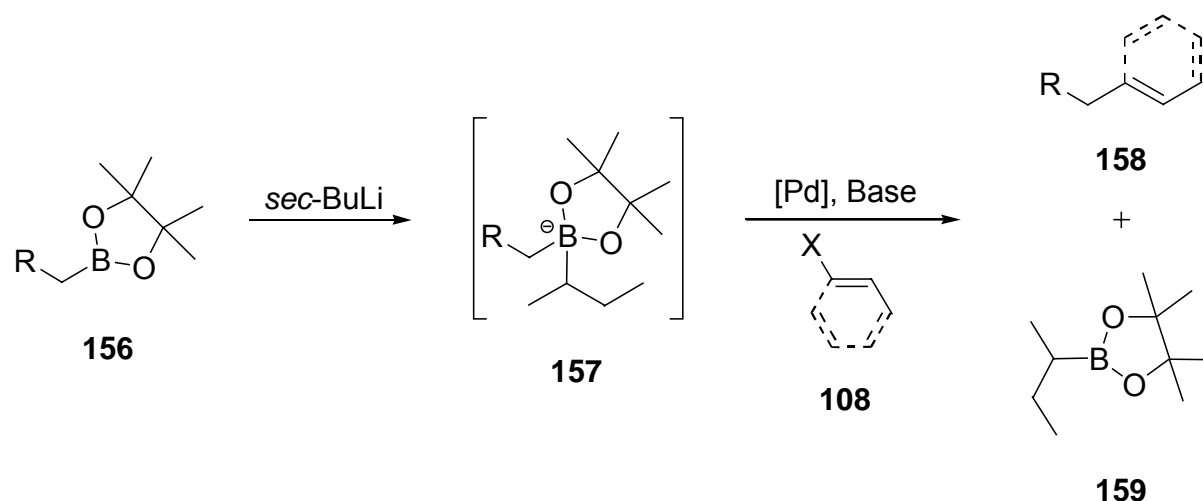
Schema 4.22: Reaktion von **rac-153** mit dem Vinylbromidsubstrat **144**.

Eine parallele Verknüpfung von **rac-153** mit 1-Brom-2-methyl-1-propen (**122**) ergab das entsprechende Kupplungsprodukt (**rac-155**) mit 75% Ausbeute (siehe auch 4.4.1).

Der Einsatz des homologisierten Borabicyclononans ohne vorherige Isolation führte wiederum nicht zu sauberen Produkten bzw. zu stark reduzierten Ausbeuten. Die Notwendigkeit einer destillativen Reinigung des Kupplungssubstrats birgt allerdings zwei Gefahren: Zum einen erfordern höher substituierte Derivate, wie es bei einer *Tanzawaic Acid A*-Synthese der Fall wäre, höhere Temperaturen zur Vaporisierung. Dies könnte eine verstärkte Bildung von Zersetzungsprodukten (α -Methylstyrole) zur Folge haben und damit eine Minderung der Ausbeuten. Zum anderen können erhöhte Temperaturen Racemisierungserscheinungen hervorrufen. Ein sich an diese Überlegung anschließendes eingehendes Studium der Literatur führte zu einer neuen Option, nach der es möglich sein sollte, die homologisierten Pinakolboronate durch *in-situ*-Aktivierung direkt in Kupplungsreaktionen einzusetzen.

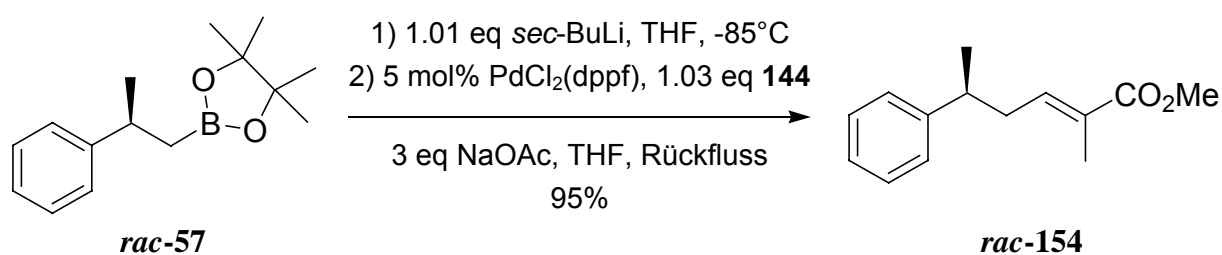
4.3.3 Kupplungsreaktionen unter Verwendung der homologisierten Pinakolboronate

Falck *et al.*^[108] beschrieben eine Methodik, die es gestattet, primäre Organoboronsäurediester, wie die entsprechenden Pinakolate (**156**), nach Umsetzung mit *sec*-Butyllithium in Suzuki-Reaktionen mit Vinyl- und Arylhalogeniden oder -triflaten (**108**) zu verknüpfen (Schema 4.23). Hierbei greift das Lithiumorganyl nucleophil am Bor an und führt zu einer Aktivierung (**157**). Bei der nachfolgenden Kreuzkupplung wird dann im Transmetallierungsschritt die Tatsache ausgenutzt, dass ein primärer Alkylrest wesentlich schneller übertragen wird als ein sekundärer. So entsteht selektiv das gewünschte Kupplungsprodukt (**158**) und das sekundäre Alkylboran (**159**) verbleibt als Nebenprodukt. Dies wird nach der Reaktion mit Wasserstoffperoxid im Alkalischen zerstört, wodurch sich das Produkt problemlos auf chromatographischem Wege isolieren lässt. Die Verwendung von Bromiden als Kupplungspartner erzielt die besten Resultate.



Schema 4.23: Verwendung primärer Pinakolboronate zur C-C-Verknüpfung durch Aktivierung mit *sec*-BuLi nach J. R. Falck *et al.*^[108]

Auf diese Weise gelang es, das homologisierte Hydroborierungsprodukt *rac*-**57** direkt mit dem Vinylbromid **144** in 95% Ausbeute (nach Optimierung) zu verknüpfen (Schema 4.24).



Schema 4.24: Reaktion des Pinakolboronats *rac*-**57** mit **144** unter *in-situ*-Aktivierung.

Unter den in Schema 4.24 beschriebenen Bedingungen konnte eine ganze Reihe von Kupplungsprodukten mit guten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden (Abb. 4.9). Dabei ließen sich sehr elektronenreiche Vinylbromide (**122** und **148**) ebenso einführen, wie das Acetal **151** (*E/Z*: 4:1; siehe Schema 4.17). Desgleichen konnten Arylbromide (**117** und **133**) erfolgreich eingesetzt werden.

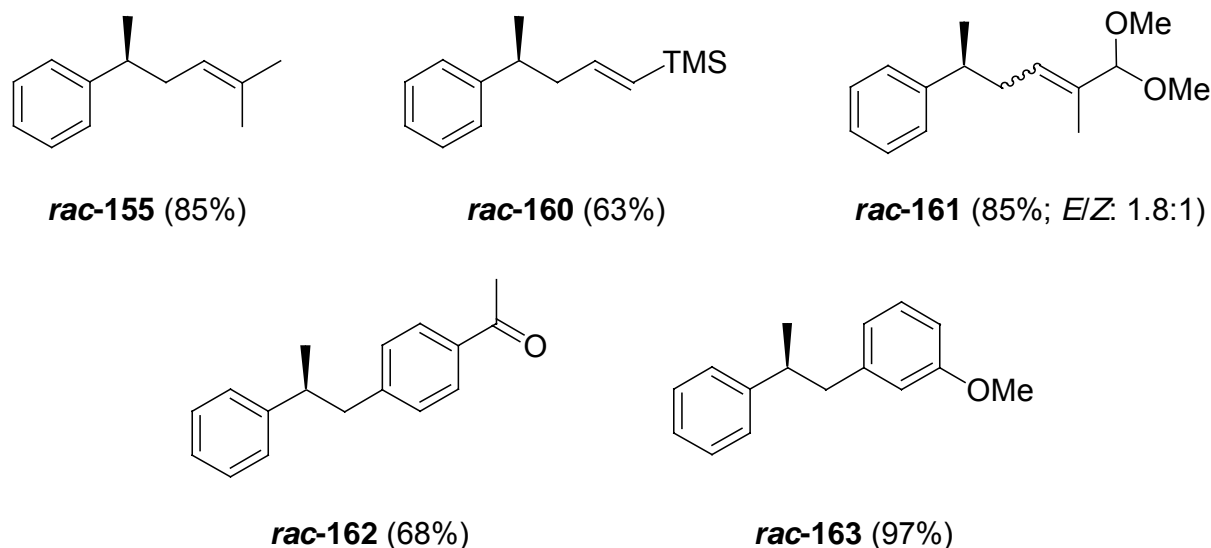
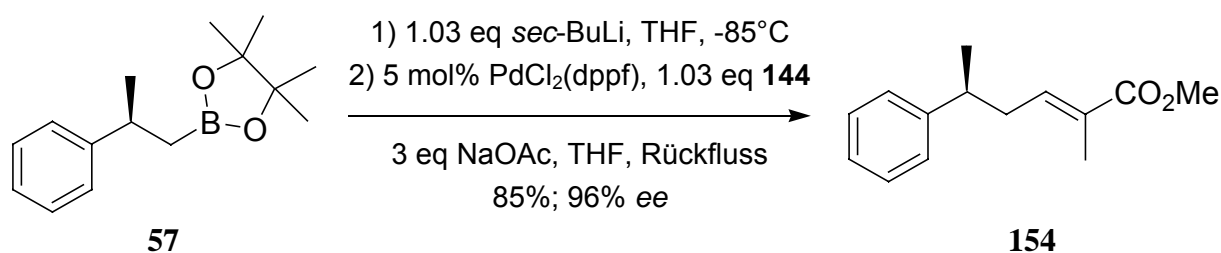


Abb. 4.9: Aus **rac-57** und den entsprechenden Bromiden synthetisierte Kupplungsprodukte mit Angabe der isolierten Ausbeuten.

Versuche, diese Methodik auf das unhomologisierte, sekundäre Benzylborpinakolat **rac-55** durch Aktivierung mit *sec*- oder *tert*-Butyllithium anzuwenden, ergaben nur Produktsuren.

Jetzt blieb noch zu klären, ob es auf diesem Wege auch möglich sei, die enantiomerenangereicherten Homologisierungsprodukte ohne Racemisierung zur C-C-Verknüpfung heranzuziehen. Ausgehend von **57** (96% *ee*) wurde unter den Standardbedingungen wiederum das Vinylbromid **144** als Kupplungssubstrat eingesetzt (Schema 4.25). Das Produkt **154** konnte mit 85% Ausbeute isoliert werden und die Analytik via chiraler GC ergab eine vollständige Retention der Konfiguration am benzyliischen Stereozentrum. Die parallele Reaktion mit 4-Bromacetophenon (**133**) führte mit demselben Resultat zu **162** (65%; 96% *ee*).



Schema 4.25: Reaktion des nicht-racemischen Pinakolboronats **57** (96% *ee*) mit **144**.

Damit war schließlich eine präparativ attraktive und breit anwendbare Methodik gefunden worden, asymmetrisch hydroborierte Styrole einer Übergangsmetallkatalysierten C-C-verknüpfenden Transformation zuzuführen. Zur Demonstration ihres Leistungspotentials sollte sie nun in der Synthese von Naturstoffen mit benzylichem Chiralitätszentrum eingesetzt werden.

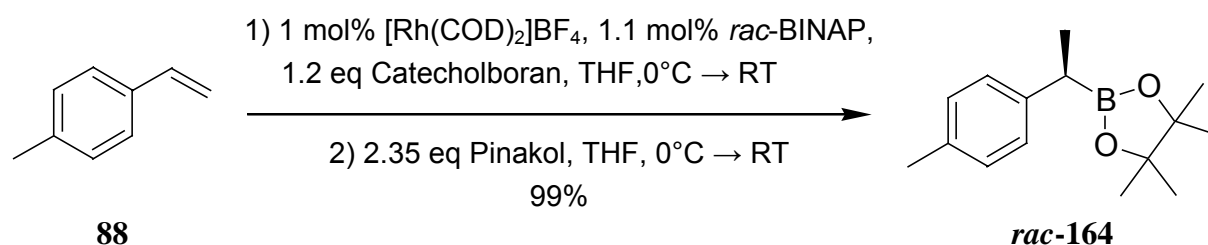
4.4 Die Totalsynthese von α -Curcumen

Die aufgezeigte Möglichkeit, die Hydroborierungsprodukte mit sehr hoher Ausbeute zweifach homologisieren zu können, legte es nahe, zunächst das in der Arbeitsgruppe^[76] schon einmal synthetisierte α -Curcumen mit dieser neuen Strategie in einer kurzen Sequenz herzustellen.

4.4.1 Darstellung des Racemats

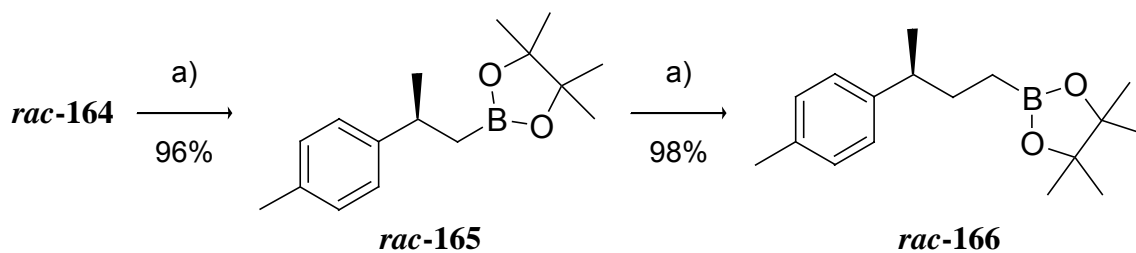
In einer ersten Testsynthese zur Darstellung des Racemats kam noch die Methodik über den Umweg des Borabicyclononan-Derivats zur Anwendung.

Zunächst erfolgte die Rhodium-katalysierte racemische Hydroborierung des käuflichen *para*-Methylstyrols (**88**) bei Raumtemperatur (Schema 4.26). Das Produkt konnte in Form des Pinakolesters **rac-164** mit nahezu quantitativer Ausbeute isoliert werden.



Schema 4.26: Racemische Hydroborierung von *p*-Methylstyrol und Isolation des Produkts in Form des Pinakolesters.

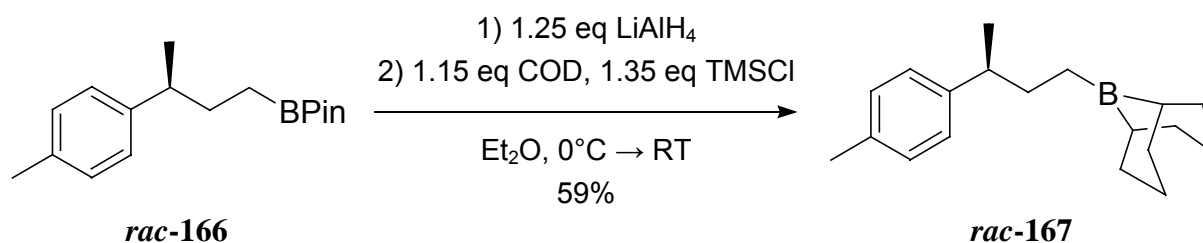
Anschließend wurde die Benzylbor-Verbindung zweimal mit Chlormethylolithium gemäß der unter 4.3.1 gezeigten Prozedur umgesetzt. Das erste Homologisierungsprodukt (**rac-165**) ließ sich sauber mit 96% Ausbeute erhalten, das zweite (**rac-166**) mit 98% (Schema 4.27).



Schema 4.27: Zweifache Homologisierung des benzyllischen Pinakolboronats *rac-164*.

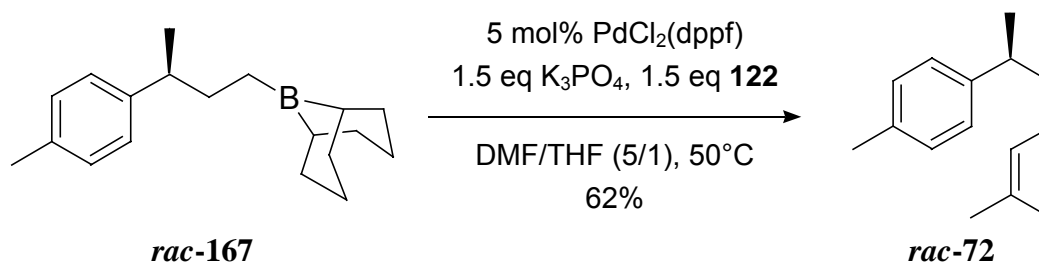
a) 1.45 eq BrCH₂Cl, 1.35 eq *n*-BuLi, THF, -85°C → RT.

Transformation von *rac-166* gemäß Schema 4.28 führte mit 59% Ausbeute nach Destillation zum luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Borabicyclononan-Derivat *rac-167*.



Schema 4.28: Darstellung des Borabicyclononans *rac-167*.

Dessen direkte Umsetzung mit dem ebenfalls kommerziell erhältlichen 1-Brom-2-methyl-1-propen (**122**) unter den in 4.3.2 verwendeten Bedingungen ergab das Kupplungsprodukt *rac-72* mit 62% Ausbeute (Schema 4.29).

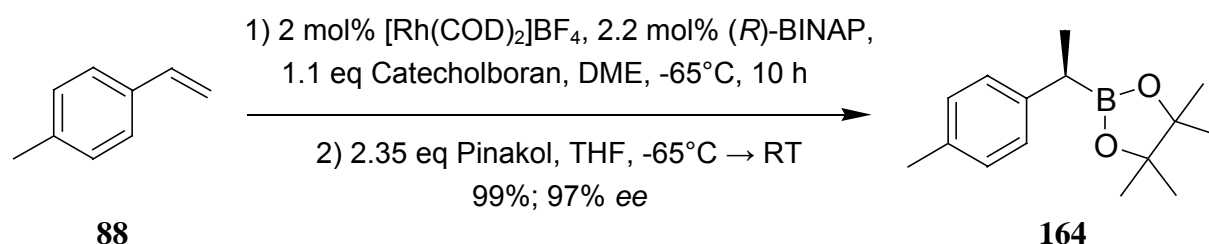


Schema 4.29: Reaktion von *rac-153* mit dem Vinylbromidsubstrat **144**.

Somit konnte α -Curcumen in fünf Syntheseschritten mit 34% Gesamtausbeute racemisch hergestellt werden.

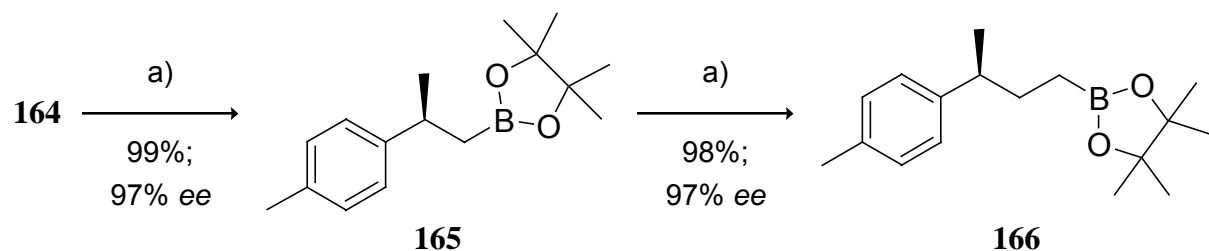
4.4.2 Die asymmetrische Darstellung des Naturstoffs

Eine erste asymmetrische Hydroborierung des *para*-Methylstyrols (**88**) bei -78°C unter Verwendung von (*R*)-BINAP als chiraalem Liganden erbrachte den isolierbaren Pinakolester **164** bereits mit 97% *ee*, allerdings nur in 65% Ausbeute. Durch leichtes Erhöhen der Reaktions-temperatur auf -68 bis -65°C und Verlängerung der Reaktionsdauer konnte **164** schließlich nahezu quantitativ ohne Minderung des Enantiomerenüberschusses erhalten werden (Schema 4.30).



Schema 4.30: Asymmetrische Hydroborierung von *p*-Methylstyrol bei -68 bis -65°C .

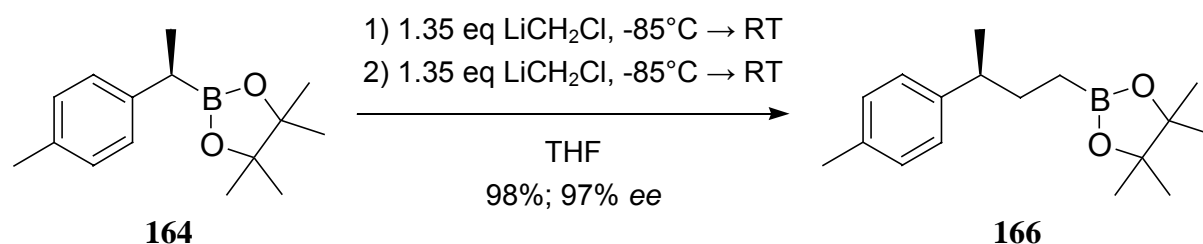
Analog dem zuvor beschriebenen racemischen Fall erfolgte dann die zweifache Methyleninsertion. Hierbei konnte die Ausbeute der ersten Homologisierung auf 99% gesteigert werden (Schema 4.31). Racemisierungserscheinungen waren nicht zu beobachten.



Schema 4.31: Zweifache Homologisierung des chiralen Pinakolboronats **164** (97% *ee*).

a) 1.45 eq BrCH_2Cl , 1.35 eq *n*-BuLi, THF, $-85^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$.

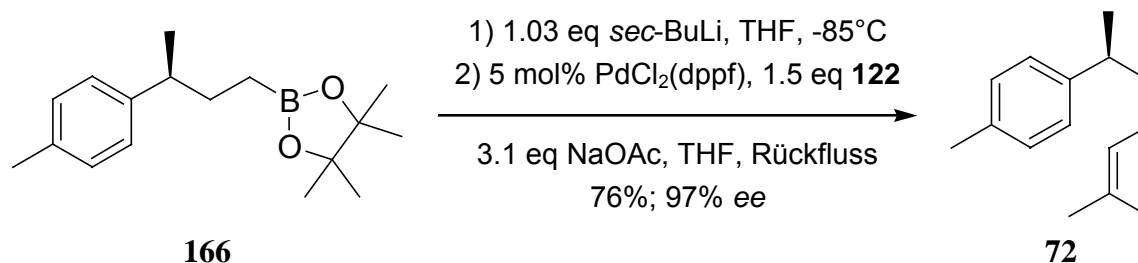
Der Versuch, die zweifach homologisierte Verbindung **166** direkt aus dem Hydroborierungsprodukt **164** ohne eine Isolation des Zwischenprodukts **165** zu erzeugen, war erfolgreich. Durch Umsetzung von Chlormethylithium mit **164** bei -85°C , Erwärmen auf Raumtemperatur und erneutem Zusatz des Homologisierungsreagenzes zum Reaktionsgemisch bei -85°C konnte das Produkt (**166**) mit einer nochmals gesteigerten Gesamtausbeute von 98% erzielt werden (Schema 4.32).



Schema 4.32: Zweifache Homologisierung von **164** (97% ee) ohne Isolation des Zwischenprodukts.

Verwendung von **166** zur C-C-Verknüpfung unter *sec*-Butyllithium-Aktivierung führte ohne vorherige Isolation allerdings nicht zum Kupplungsprodukt, sondern zu einem Gemisch der doppelt und dreifach homologisierten Pinakolester, da das Lithiumorganyl mit den Bromchlormethan-Resten ebenfalls eine Methyleninsertion bewirkte.

Die Reaktion des nach Schema 4.32 erhaltenen und durch einfache Filtration über Kieselgel gereinigten Pinakolesters **166** mit dem Vinylbromid **122** unter den in 4.3.3 dargestellten Bedingungen lieferte schließlich den Naturstoff (**72**) mit 76% Ausbeute (Schema 4.33). Ein analoger racemischer Testansatz hatte zuvor das gleiche Ergebnis erbracht. Die Reinheit des in Form eines farblosen Öls erhaltenen Produkts konnte durch eine Elementaranalyse belegt werden.



Schema 4.33: Synthese von (+)- α -Curcumen aus **166** (97% ee).

Der Enantiomerenüberschuss von **72** konnte gaschromatographisch auf einer mit chiralem Trägermaterial belegten Kapillarsäule bestimmt werden und lag bei 97% (Abb. 4.10). Der Vergleich der mit dem synthetisierten Produkt gemessenen spezifischen optischen Rotation (+43.9°) mit dem Literaturwert (+45.1°)^[69b] des Naturstoffs bestätigte dieses Resultat.

Auf die hier dargelegte Weise gelang es, α -Curcumen mit der höchsten bisher beschriebenen Gesamtausbeute von 74% nach drei Schritten asymmetrisch herzustellen. Zudem wurden dabei ausschließlich kommerziell erhältliche Reagenzien verwendet, womit beispielsweise eine zusätzliche, aufwendige Darstellung des chiralen Liganden wie in der Synthese nach

RajanBabu^[81] (siehe Schema 2.27: 55% Gesamtausbeute; 86% *ee*) entfiel. Die Effizienz dieser α -Curcumen-Darstellung lässt sich als eindeutiges Indiz für die synthetische Relevanz der gefundenen Methodik heranziehen.

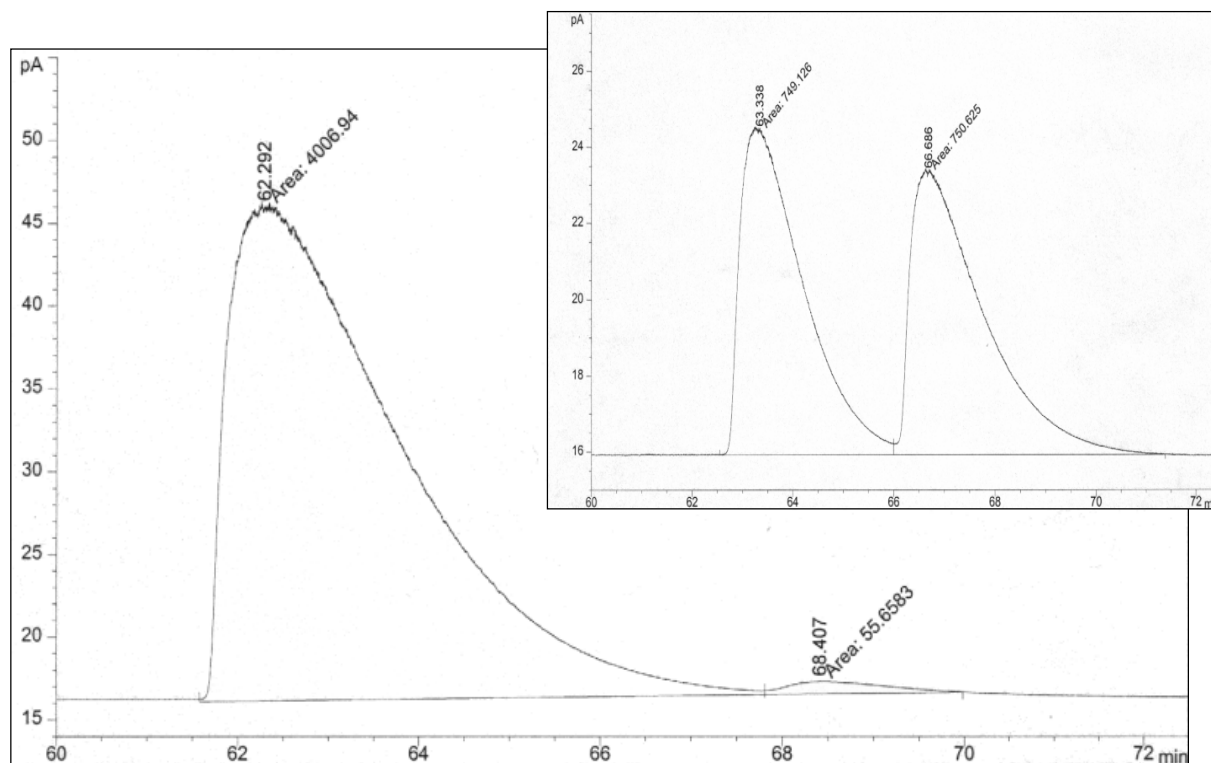


Abb. 4.10: Bestimmung der Enantiomerenreinheit via chiraler GC: *rac*-72 und 72 (97% *ee*).

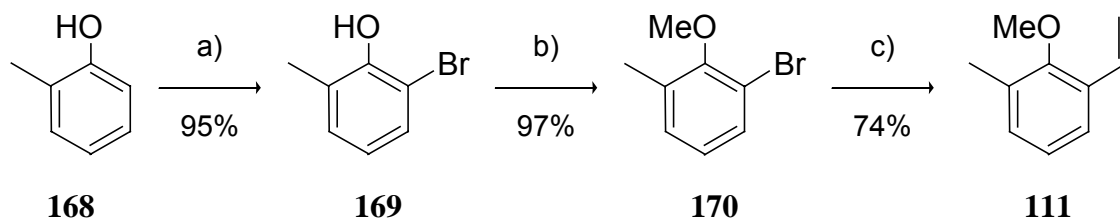
4.5 Die formale Totalsynthese von Tanzawaic Acid A

Zuletzt blieb nun noch zu zeigen, ob sich die neuartige Verfahrensweise auch zur Darstellung von *Tanzawaic Acid A* (**90**), bzw. der avisierten bicyclischen Vorstufe **101** (siehe Schema 3.3 unter 3.3.3), einsetzen lässt. Der Weg über die Homologisierung der Hydroborierungsprodukte erforderte hierfür ein verändertes Synthesekonzept.

4.5.1 Experimente zur Darstellung einer cyclisierbaren *Tanzawaic Acid A*-Vorstufe

Zur Nutzung der entwickelten Methodik war es zunächst notwendig, den entsprechenden Styrolvorläufer zu generieren: Ausgehend von *ortho*-Kresol (**168**) wurde mit NBS bromiert^[109]

(**169**: 95%), mit Methyljodid im Basischen verethert^[110] (**170**: 97%) und schließlich per Kumada-Kupplung vinyliert^[111] (**111**: 74%). Auf diese Weise konnte das Styrolderivat **111** mit einer Gesamtausbeute von 68% erhalten werden (Schema 4.34).

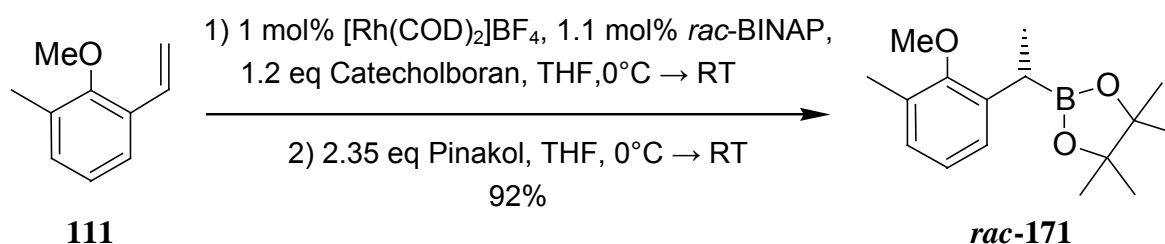


Schema 4.34: Darstellung des Styrolderivats **111** aus *ortho*-Kresol.

a) 1 eq NBS, 0.2 eq HN^iPr_2 , DCM, RT; b) 5 eq MeI, 3 eq K_2CO_3 , Aceton, Rückfluss; c) *i.* 3.7 eq Mg, 3.5 eq Vinylbromid, THF, Rückfluss; *ii.* 2.5 mol% $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, THF, Rückfluss.

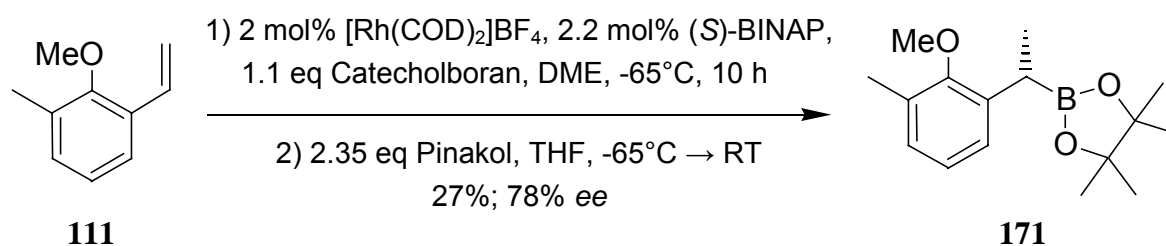
Eine alternative Synthese von **111** ließ sich auch durch *ortho*-Methylierung von 2-Methoxybenzaldehyd^[112] (31%) und anschließende Wittig-Olefinierung^[113] (65%) erreichen. Aufgrund der deutlich niedrigeren Gesamtausbeute von 20% fand hier allerdings keine weitere Optimierung statt.

Die racemische Hydroborierung des zweifach substituierten Styrolderivats **111** bei Raumtemperatur gelang problemlos, und das Produkt konnte mit 92% Ausbeute in Form des Pinakolesters (*rac*-**171**) isoliert werden (Schema 4.35).



Schema 4.35: Racemische Hydroborierung des Styrols **111** bei Raumtemperatur.

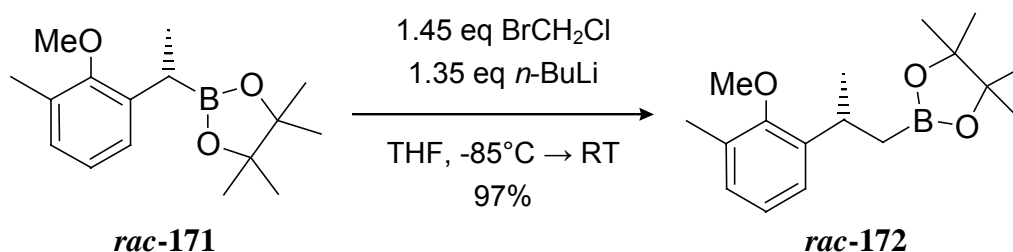
Erwartet schwierig hingegen gestaltete sich die asymmetrische Variante: Eine erste Reaktion bei -78 bis -75°C unter Verwendung von (*S*)-BINAP als chiraalem Liganden führte auch nach 60 Stunden nur zu Produkts Spuren. Steigerung der Temperatur auf -68 bis -65°C erbachte den isolierbaren Pinakolester **171** zwar nur mit 27% Ausbeute, aber immerhin mit 78% *ee* (Schema 4.36). Dabei ließ sich eine deutliche Bildung des linearen, nichtbenzyllischen Hydroborierungsprodukts beobachten, welches aber auf chromatographischem Wege abtrennbar war.



Schema 4.36: Asymmetrische Hydroborierung von **111** bei -68 bis -65°C mit (*S*)-BINAP.

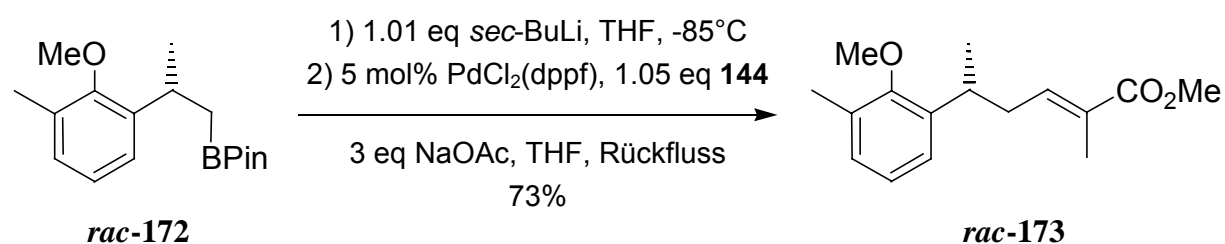
Mit diesem Experiment konnte prinzipiell gezeigt werden, dass der Zugang zu benzylic chiralen *Tanzawaic Acid A*-Vorstufen durch asymmetrische Hydroborierung mit hohen Enantioerenüberschüssen möglich ist. Die durch den deaktivierenden Effekt der elektronenschiebenden Substituenten erniedrigte Ausbeute ließe sich durch weitere Erhöhung der Reaktions-temperatur steigern. Darüber hinaus sollten mit der Verwendung anderer chiraler Liganden, wie den in Abbildung 2.3 dargestellten, Verbesserungen zu erzielen sein. Eine weiterführende Optimierung wurde an diesem Punkt allerdings zurückgestellt, um den racemischen Syntheseweg zur avisierten bicyclischen Vorstufe **101** noch ausarbeiten zu können.

Die Homologisierung des racemischen Hydroborierungsprodukts gelang in gewohnt hoher Ausbeute, *rac*-**172** wurde mit 97% sauber erhalten (Schema 4.37).



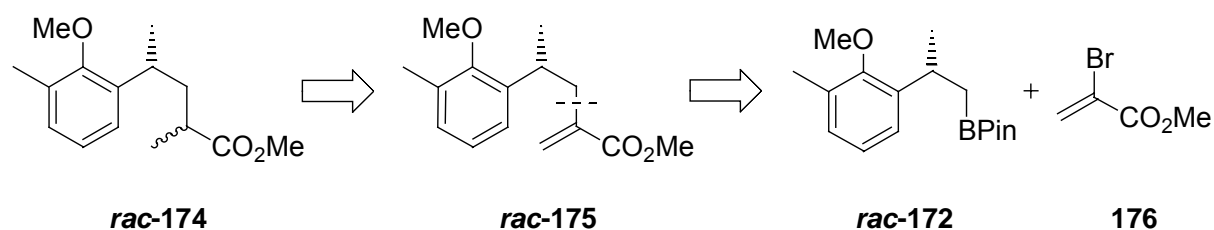
Schema 4.37: Darstellung des homobenzylicen Pinakolesters *rac*-**172**.

Um vorab zu überprüfen, ob C-C-Verknüpfungen mit *rac*-**172** unter *sec*-Butyllithium-Aktivierung möglich sind, wurde in einem ersten Versuch das ursprünglich geplante Olefinsubstrat **144** eingeführt. Das Kupplungsprodukt *rac*-**173** konnte mit 73%iger Ausbeute isoliert werden (Schema 4.38).



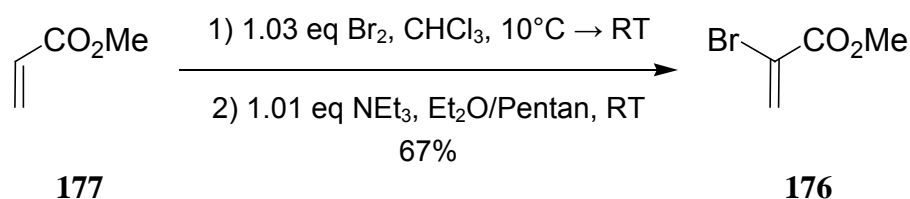
Schema 4.38: Testkupplung von *rac*-**172** mit dem Vinylbromidsubstrat **144**.

Die Darstellung der cyclisierbaren *Tanzawaic Acid A*-Vorstufe **rac-174**, die in der Synthese nach Arimoto^[88] durch racemische Hydrierung von **100** (siehe Schema 2.28 unter **2.7**) erzeugt wurde, wäre durch die Verknüpfung von **rac-172** mit dem Bromolefin **176** gemäß Schema 4.39 zugänglich. Das Kupplungsprodukt **rac-175** ließe sich dann durch einfache Hydrierung zu **rac-174** transformieren. Zudem würde vorheriges Verseifen der Esterfunktionalität und anschließende asymmetrische Hydrierung der α,β -ungesättigten Carbonsäure nach Noyori^[24] (siehe Schema 2.10 unter **2.2**) eine sehr gute Möglichkeit eröffnen, das zweite Stereozentrum enantioselektiv aufzubauen.



Schema 4.39: Retrosynthetischer Zugang zur *Tanzawaic Acid A*-Vorstufe **rac-174**.

Das Kupplungssubstrat **176** wurde aus Methylacrylat (**177**) durch Bromierung und HBr-Eliminierung^[114] mit 67% Ausbeute hergestellt (Schema 4.40). Mit einem geringen Zusatz von 4-Hydroxyanisol ließ sich eine Polymerisation des Produkts verhindern.



Schema 4.40: Synthese des Vinylbromidssubstrats **176**.

Die Reaktion des 2-Bromacrylats **176** mit **rac-172** analog zu Schema 4.38 erbrachte allerdings nur Produktpuren, ebenso wie die Umsetzung mit dem unsubstituierten Styrolderivat **rac-57**. Daraufhin wurde eine ganze Reihe von Vinylhalogeniden auf ihre Tauglichkeit zur Kupplung untersucht (Abb. 4.11).

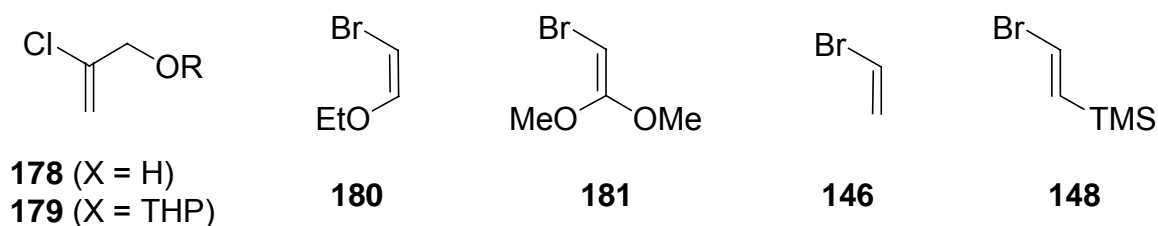
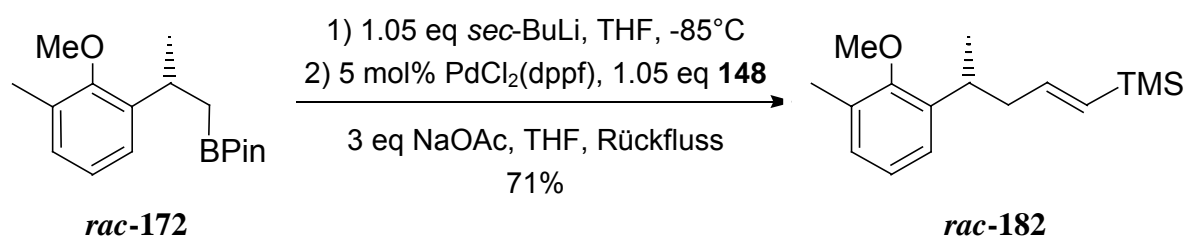


Abb. 4.11: Zur Kupplung mit **rac-172** getestete Vinylhalogenidsubstrate.

Bei der Verwendung des käuflichen 2-Chlorallylalkohols **178** konnte, wie auch mit dem THP-geschützten Derivat **179**, keine Produktbildung beobachtet werden, so dass eine Darstellung der jeweiligen Bromide nicht lohnenswert erschien. Die gefundenen Ergebnisse ließen darauf schließen, dass α -substituierte Vinylhalogenide offensichtlich ungeeignete Substrate sind, möglicherweise aus sterischen Gründen. Damit war eine nachträgliche Einführung der zweiten chiralen Methylgruppe unumgänglich und es wurden im Folgenden Substrate getestet, die eine Herstellung der entsprechenden Carbonsäure-Vorstufe (**110** mit R = OH; siehe Schema 3.3 unter **3.3.3**) erlauben sollten.

Der käufliche Enolether **180** führte bei der Kupplungsreaktion mit *rac*-**172** nur zu Produkts Spuren, das Ketenacetal **181**^[115] zeigte gar keine Produktbildung. Ebenso ergab das leicht flüchtige Vinylbromid (**146**) nur geringe Produktmengen. Letztendlich erfolgreich verlief die Verknüpfung mit dem β -TMS-substituierten Derivat **148**: *rac*-**182** konnte mit 71% Ausbeute isoliert werden (Schema 4.41).

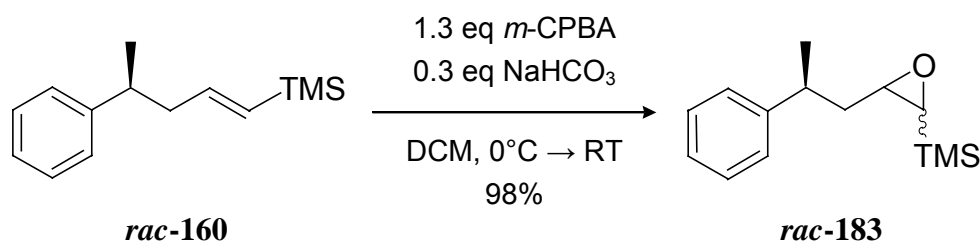


Schema 4.41: Einführung des β -TMS-substituierten Vinylbromids **148**.

Die nachfolgenden Syntheseschritte zur Herstellung der angestrebten bicyclischen Vorstufe wurden zunächst mit dem unsubstituierten Derivat *rac*-**160** (siehe Abb. 4.9 unter **4.3.3**) versuchsweise durchgeführt.

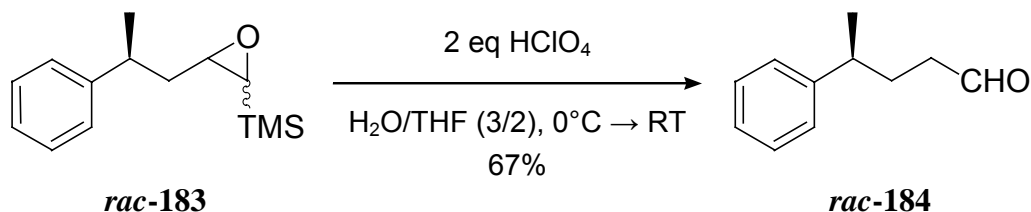
4.5.2 Darstellung des bicyclischen Grundgerüsts mit dem Testsystem

Im ersten Schritt wurde *rac*-**160** mit *m*-CPBA^[116] nahezu quantitativ epoxidiert (Schema 4.42).



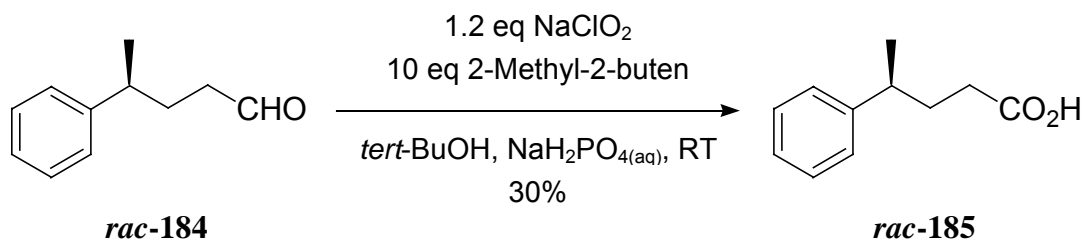
Schema 4.42: Epoxidierung des unsubstituierten Testsubstrats *rac*-**160**.

Ansäuern des Epoxids **rac-183** mit Perchlorsäure^[117] lieferte unter Abgang der TMS-Gruppe den labilen Aldehyd **rac-184** mit 67% Ausbeute (Schema 4.43).



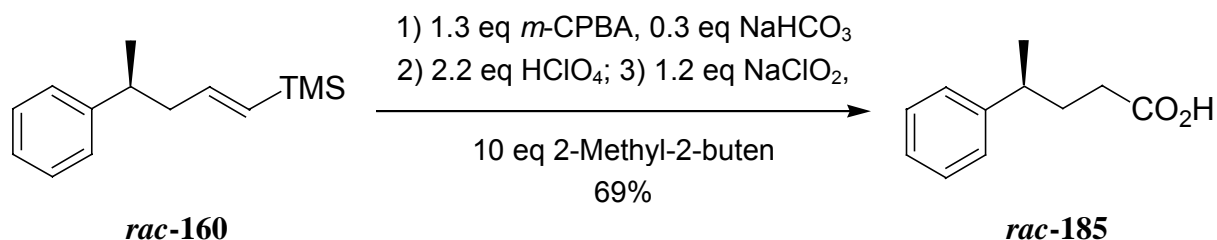
Schema 4.43: Darstellung des Aldehyds **rac-184**.

Durch Oxidation mit Natriumchlorit^[118] wurde **rac-184** in die freie Carbonsäure **rac-185** umgewandelt, die sich durch basische Extraktion sauber erhalten ließ (Schema 4.44). Die niedrige Ausbeute von 30% könnte auf eine mögliche Zersetzung des Edukts vor der Reaktion zurückzuführen sein.



Schema 4.44: Oxidation zur Carbonsäure **rac-185**.

Die geringe Stabilität des Aldehyds **rac-184** und die Möglichkeit der Produktreinigung durch einfache Extraktion führte zu der Überlegung, die Carbonsäure **rac-185** ohne chromatographische Reinigung der Zwischenprodukte direkt aus dem TMS-Olefin **rac-160** herzustellen (Schema 4.45). Auf diese Weise konnte die Gesamtausbeute über die drei Schritte auf 69% gesteigert werden.

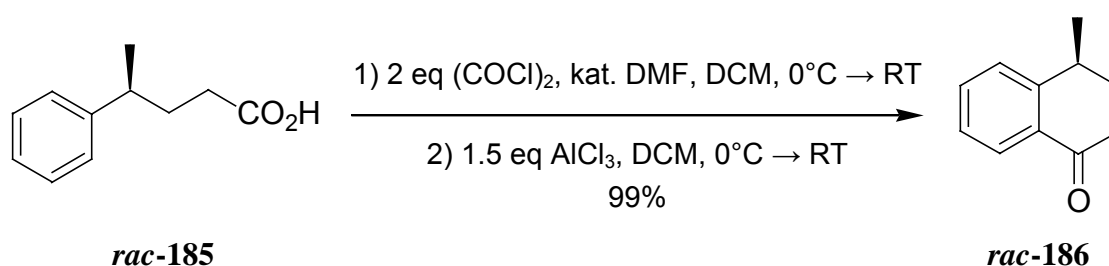


Schema 4.45: Darstellung der Carbonsäure **rac-185** aus **rac-160** ohne Isolation der Zwischenprodukte.

An dieser Stelle bot sich die Option einer Methylierung in α -Position zur Carbonylfunktionalität. Dies hätte allerdings ein vorheriges Verestern der freien Säure erforderlich gemacht,

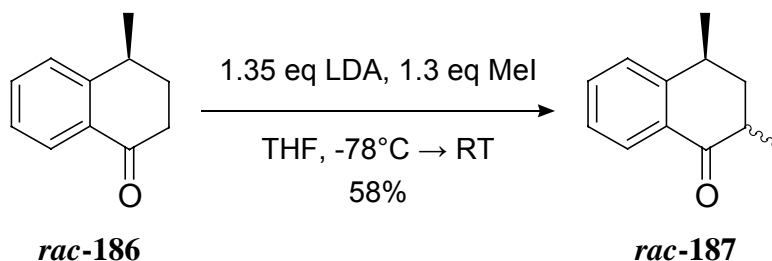
weswegen zunächst die Cyclisierung durchgeführt wurde. Unter Verwendung des Evans-Auxiliars^[93] sollte hier eine asymmetrische Alkylierung möglich sein, um das zweite Stereozentrum diastereoselektiv aufzubauen. Eine α -Methylierung^[119] und anschließende asymmetrische Hydrierung^[24] wäre als alternative Option denkbar.

Der Ringschluss zu **rac-186** sollte über eine intramolekulare Friedel-Crafts-Reaktion erfolgen. Dazu wurde **rac-185** *in-situ* zum Säurechlorid transformiert und dann mit wasserfreiem Aluminiumchlorid umgesetzt (Schema 4.46). Nach der Reaktion wurde Pyridin zur Neutralisation zugefügt.^[120] Auf diesem Wege konnte das Cyclisierungsprodukt **rac-186** schließlich mit quantitativer Ausbeute erhalten werden.



Schema 4.46: Cyclisierung von **rac-185** durch intramolekulare Friedel-Crafts-Reaktion.

Zur abschließenden Einführung der Methylgruppe wurde **rac-186** mit Lithiumdiisopropylamid deprotoniert und das Enolat mit Iodmethan abgefangen.^[121] Das somit komplettierte bicyclische Grundgerüst **rac-187** konnte mit 58% Ausbeute als Gemisch der Diastereomere im Verhältnis von etwa 85:15 zugunsten des *trans*-Isomers erhalten werden (Schema 4.47). Eine Trennung der Diastereomere durch einfache Flash-Säulenchromatographie war nicht möglich. Unter Verwendung von 1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin^[122] als chiraalem Auxiliar sollte diese Transformation in stereoselektiver Weise durchführbar sein.

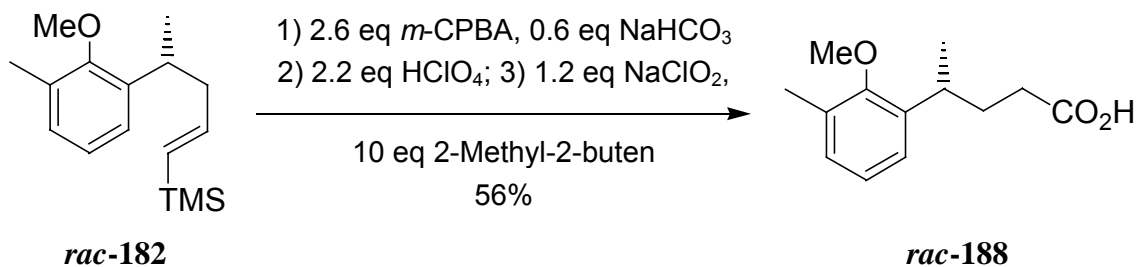


Schema 4.47: Fertigstellung des Testsystems **rac-187** durch α -Methylierung.

Die hier ausgearbeiteten Transformationen sollten nun zur Synthese der avisierten Zielstruktur eingesetzt werden.

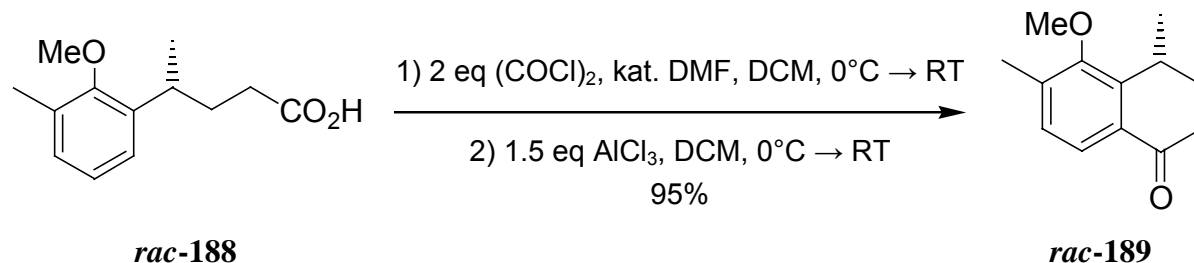
4.5.3 Darstellung der angestrebten bicyclischen *Tanzawaic Acid A*-Vorstufe

In Analogie zum Testsystem wurde zunächst das TMS-Olefin *rac*-**182** ohne Isolation der Zwischenprodukte direkt in die entsprechende Carbonsäure *rac*-**188** mit 56% Gesamtausbeute umgewandelt (Schema 4.48). Dabei war eine erhöhte Menge an *m*-CPBA einzusetzen, um die anfängliche Epoxidierung zu vervollständigen.



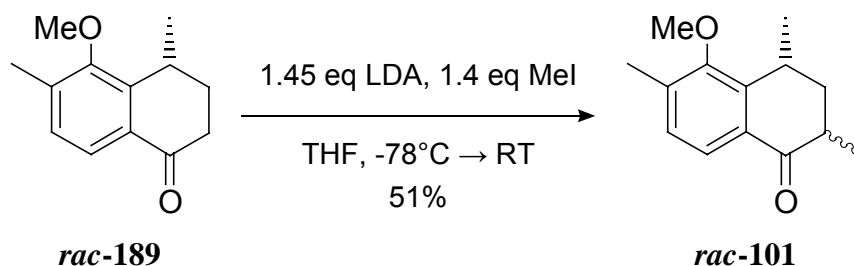
Schema 4.48: Darstellung der Carbonsäure *rac*-**188** aus *rac*-**182** in Analogie zum Testsystem.

Die anschließende Cyclisierung von *rac*-**188** unter Friedel-Crafts-Bedingungen führte mit sehr hoher Ausbeute zum Tetralon-Derivat *rac*-**189** (Schema 4.49).



Schema 4.49: Cyclisierung von *rac*-**188** durch intramolekulare Friedel-Crafts-Reaktion.

Methylierung von *rac*-**189** ergab dann die angestrebte Zielstruktur mit 51% Ausbeute als Gemisch der Diastereomere (*trans/cis*-Verhältnis: ca. 85:15), die auch hier nicht durch Flash-Säulenchromatographie trennbar waren (Schema 4.50).



Schema 4.50: Fertigstellung der angestrebten Zielstruktur *rac*-**101**.

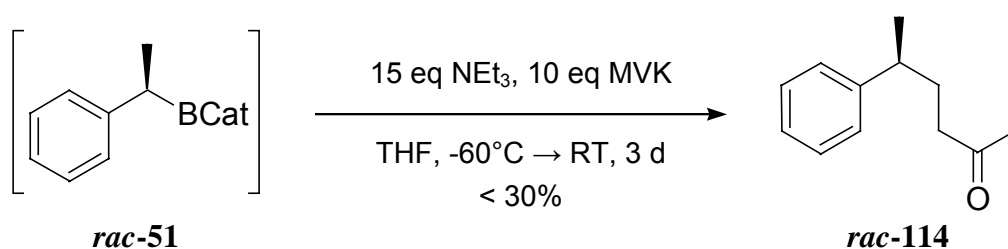
Mit der Herstellung der von Arimoto^[88] beschriebenen bicyclischen Vorstufe war es gelungen, die formale Totalsynthese von *Tanzawaic Acid A* unter Verwendung der neu entwickelten Methodik zu realisieren. Die hier beschriebenen Ausbeuten sind allerdings unoptimiert und noch steigerungsfähig. In den vorherigen Kapiteln wurden bereits Möglichkeiten aufgezeigt, die Zielverbindung diastereoselektiv zugänglich zu machen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Verfahrensweisen entwickelt, benzylich chirale Verbindungen durch Übergangsmetallkatalysierte C-C-Verknüpfungen mit asymmetrisch hydroborierten Styrolderivaten zugänglich zu machen. Das Leistungspotential der effektivsten Methodik konnte anhand der formalen Totalsynthese von *Tanzawaic Acid A* und der Darstellung von (+)- α -Curcumen demonstriert werden.

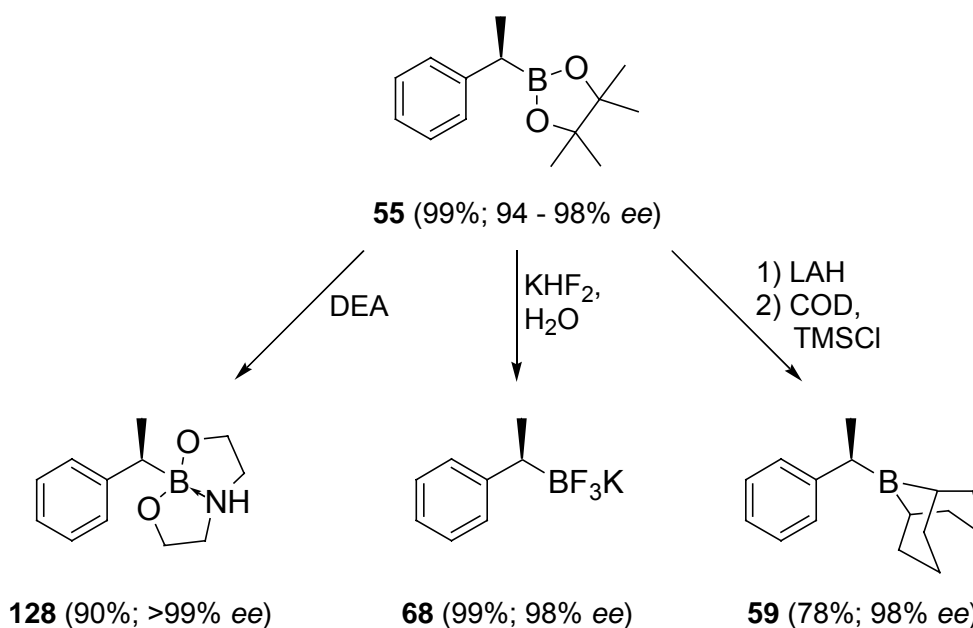
5.1 Zusammenfassung der erzielten Ergebnisse

Erste Untersuchungen, die *in-situ* generierten Benzylboronsäurecatecholate einer Rhodium-vermittelten 1,4-Addition gemäß den von Hayashi^[91] beschriebenen Bedingungen zu unterziehen, waren nicht erfolgreich und führten lediglich zu Hydrolyseprodukten. Unter modifizierten, wasserfreien Bedingungen konnten Ausbeuten bis zu 30% erzielt werden (Schema 5.1). Allerdings ließen sich beim Einsatz des asymmetrisch hydroborierten Substrats **51** (96% *ee*) keine enantiomerenangereicherten Produkte beobachten.



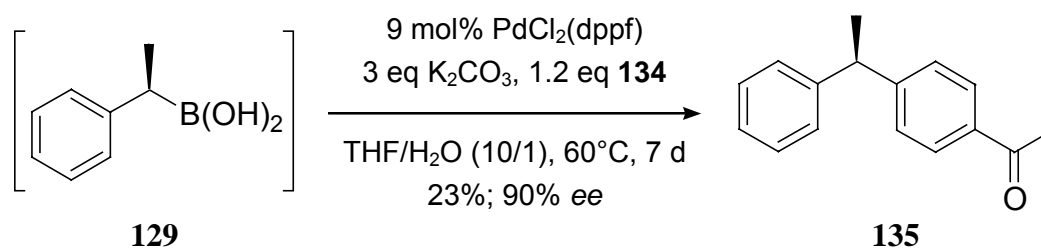
Schema 5.1: Verwendung des *in-situ* generierten Hydroborierungsprodukts *rac-51* zur Rhodium-katalysierten 1,4-Addition an Methylvinylketon.

Bei C-C-Verknüpfungen mit sekundären Benzylbor-Spezies im Rahmen einer Suzuki-Reaktion bildeten sich hauptsächlich die deborierten Verbindungen Ethylbenzol und Styrol. Nutzung des *in-situ* generierten Boronsäurecatecholats *rac-51* erforderte harsche Kupplungsbedingungen, die schlecht abtrennbare Nebenprodukte zur Folge hatten. Nach Isolation des Hydroborierungsprodukts in Form des Pinakolesters **55** konnten reaktivere Bor-Substrate hergestellt werden (Schema 5.2).



Schema 5.2: Synthese reaktiver Benzylbor-Kupplungssubstrate aus dem isolierbaren Pina-kolester **55**.

Saure Hydrolyse des Diethanolaminboronsäureesters *rac*-**128**, dessen Aufbau sich durch Röntgenkristallstrukturanalyse belegen ließ, generierte *in-situ* die freie Boronsäure *rac*-**129**, die bei der Verknüpfung mit elektronenarmen *para*-substituierten Arylbromiden und -triflaten Ausbeuten bis zu 30% lieferte. Das Kupplungsprodukt **135** aus dem nahezu enantiomerenreinen Substrat **128** bzw. **129** und dem Triflat **134** konnte unter leichter Racemisierung mit 90% *ee* erhalten werden (Schema 5.3). Damit war gezeigt, dass sich die C-C-Verknüpfung unter den Suzuki-Bedingungen mit Erhalt der Konfiguration am benzyli-schen Stereozentrum durchführen lässt.



Schema 5.3: Darstellung des Kupplungsprodukts **135** aus der *in-situ* erzeugten Boronsäure **129** (>99% *ee*) unter Suzuki-Bedingungen.

Das leicht handhabbare Kaliumtrifluoroborat *rac*-**68**, dessen Aufbau auch durch Röntgenkristallstrukturanalyse belegt werden konnte, führte zu analogen Ergebnissen. Abbildung 5.1 stellt einige der synthetisierten Verbindungen mit den erhaltenen Ausbeuten dar.

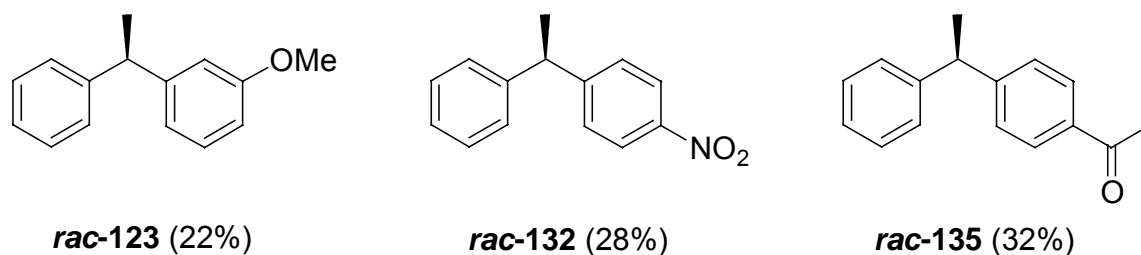
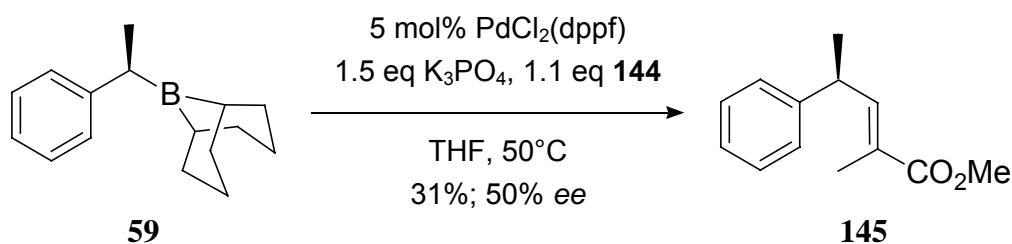


Abb. 5.1: Aus dem Kaliumtrifluoroborat **rac-68** und den entsprechenden Triflaten synthetisierte Kupplungsprodukte.

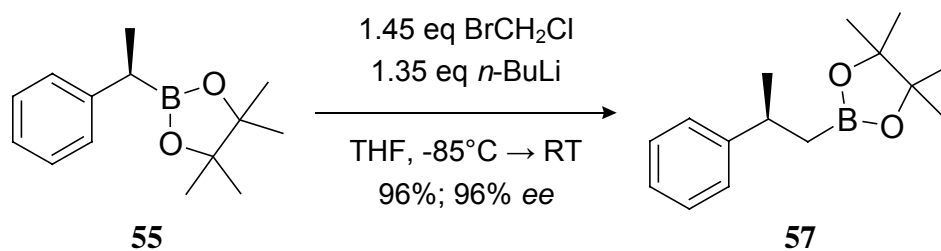
Ein Vergleich mit der Darstellung von **rac-135** nach Molander^[67] (4% Ausbeute) belegt die durch Optimierung erzielten Verbesserungen. Allerdings ließen sich die Ausbeuten an benzyli-schen Kupplungsprodukten auch nicht unter Einsatz eines Mikrowellensynthesegeräts oder durch die Verwendung ionischer Flüssigkeiten als Reaktionsmedium weiter steigern. Ebenso blieben vielfältige Optimierungsversuche unter Nutzung eines Reaktionskarussells erfolglos. Ausgehend vom nicht-racemischen Salz **68** (98% *ee*) verlief die Synthese von **135** ebenfalls mit einer geringen Racemisierung (90% *ee*) unter Retention am benzyli-schen Stereozentrum.

Während sich das Kaliumtrifluoroborat **rac-68** als ungeeignet zur Kupplung mit olefinischen Substraten erwies, konnte der elektronenarme β -Brommethacrylsäureester (**144**) mit dem Borabicyclononan-Derivat **rac-59** zu **rac-145** umgesetzt werden (35% Ausbeute). Bei der Durchführung dieser Transformation mit nicht-racemischem Edukt **59** (98% *ee*) zeigte **145** allerdings einen deutlich reduzierten Enantiomerenüberschuss von nur noch 50% *ee* (Schema 5.4).



Schema 5.4: Verknüpfung des Borabicyclonans **59** (98% *ee*) mit dem Vinylbromid **144**.

Die niedrigen Kupplungsproduktausbeuten sowie die unerwünschten Racemisierungserscheinungen machten eine vorgeschaltete Homologisierung der benzyli-schen Hydroborierungsprodukte erforderlich. Nach Optimierung der von Crudden^[44c] vorgestellten Methodik konnte das isolierte Pinakolboronate **55** mit *in-situ* generiertem Chlormethyl-lithium in sehr hoher Ausbeute unter vollständiger Retention der Konfiguration zu **57** umgesetzt werden (Schema 5.5). Dieses Prozedere ließ sich in analoger Weise auch zu einer zweiten Methyleneinsertion anwenden.



Schema 5.5: Homologisierung von **55** (96% ee) mit Chlormethylolithium unter Retention der Konfiguration am benzylichen Stereozentrum.

Die so erzeugten primären Alkylborane erbrachten in der Palladium-vermittelten Kreuzkupplung sehr hohe Ausbeuten. Nach Transformation des Pinakolesters *rac*-**57** in das entsprechende Borabicyclononan-Derivat ergab beispielsweise die Reaktion mit dem Bromolefin **144** das Produkt *rac*-**154** nahezu quantitativ. Als wesentlich praktikabler erwies sich aber der direkte Einsatz der homologisierten Pinakolester zur C-C-Verknüpfung unter *in-situ*-Aktivierung mit *sec*-Butyllithium nach Falck.^[108] Damit war schließlich eine präparativ attraktive Methodik gefunden worden, eine Vielzahl benzylichs chiraler Verbindungen aus den katalytisch hydroborierten Styrolderivaten darzustellen. Einige der synthetisierten Kupplungsprodukte sind mit den erhaltenen Ausbeuten in Abbildung 5.2 gezeigt.

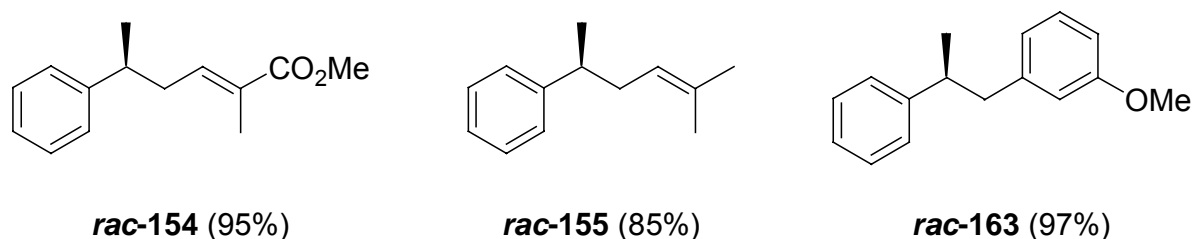
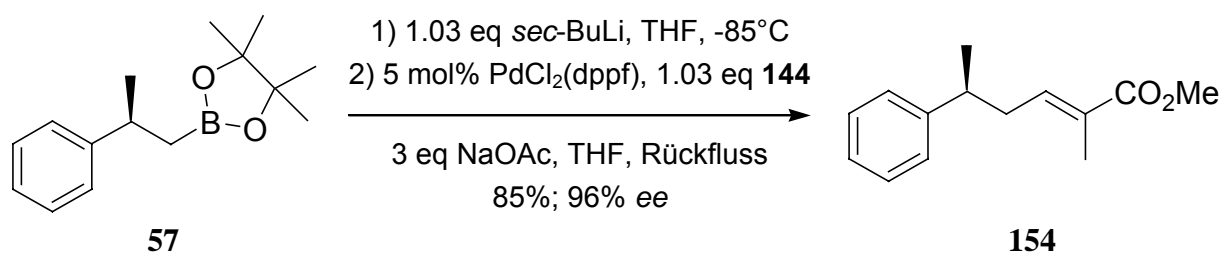


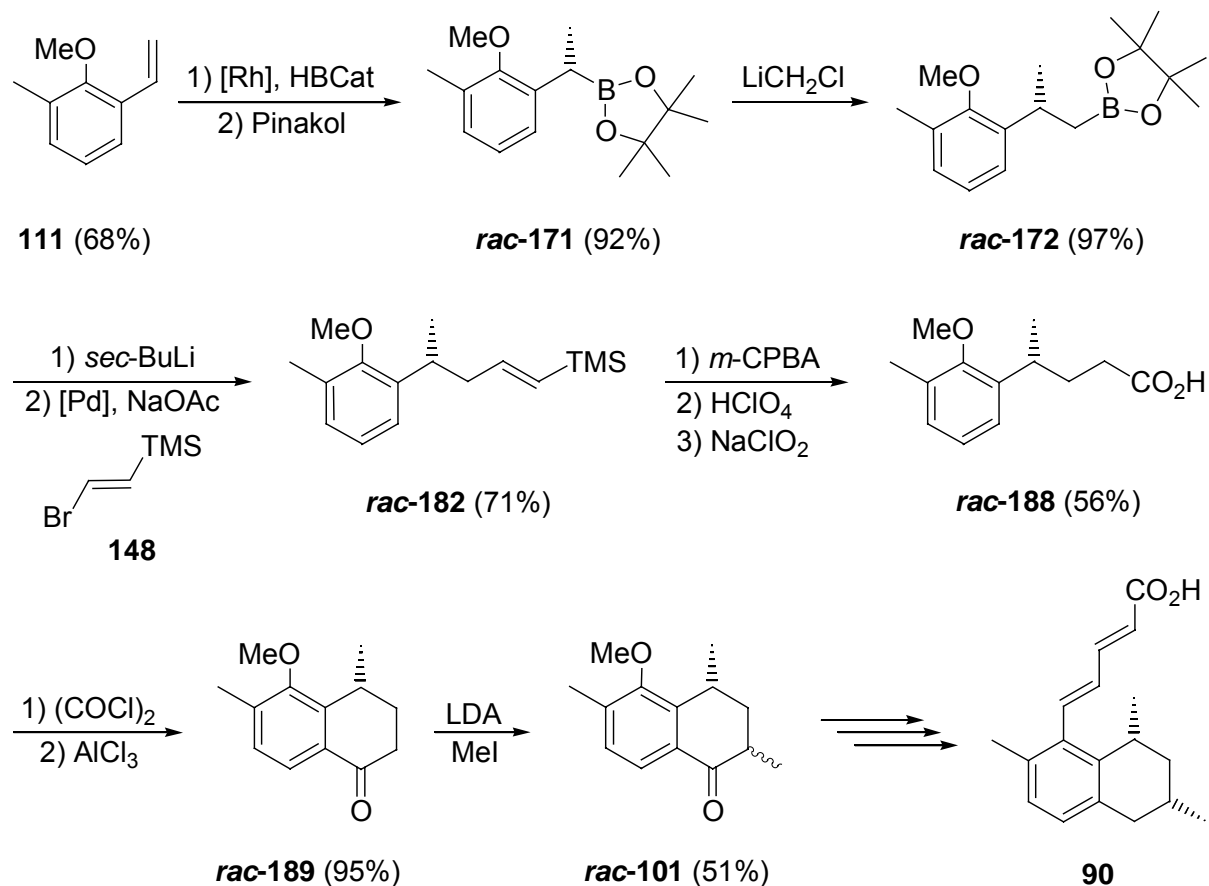
Abb. 5.2: Aus dem homologisierten Pinakolester *rac*-**57** und den entsprechenden Bromiden unter *in-situ*-Aktivierung mit *sec*-Butyllithium hergestellte Kupplungsprodukte.

Die asymmetrische Variante ausgehend von **57** (96% ee) lieferte das Verknüpfungsprodukt **154** ohne Minderung des Enantiomerenüberschusses (Schema 5.6).



Schema 5.6: Reaktion des chiralen Pinakolboronats **57** (96% ee) mit dem Bromolefin **144**.

Die entwickelte Verfahrensweise wurde zur formalen Totalsynthese des entzündungshemmenden Naturstoffs *Tanzawaic Acid A* (**90**) eingesetzt (Schema 5.7).



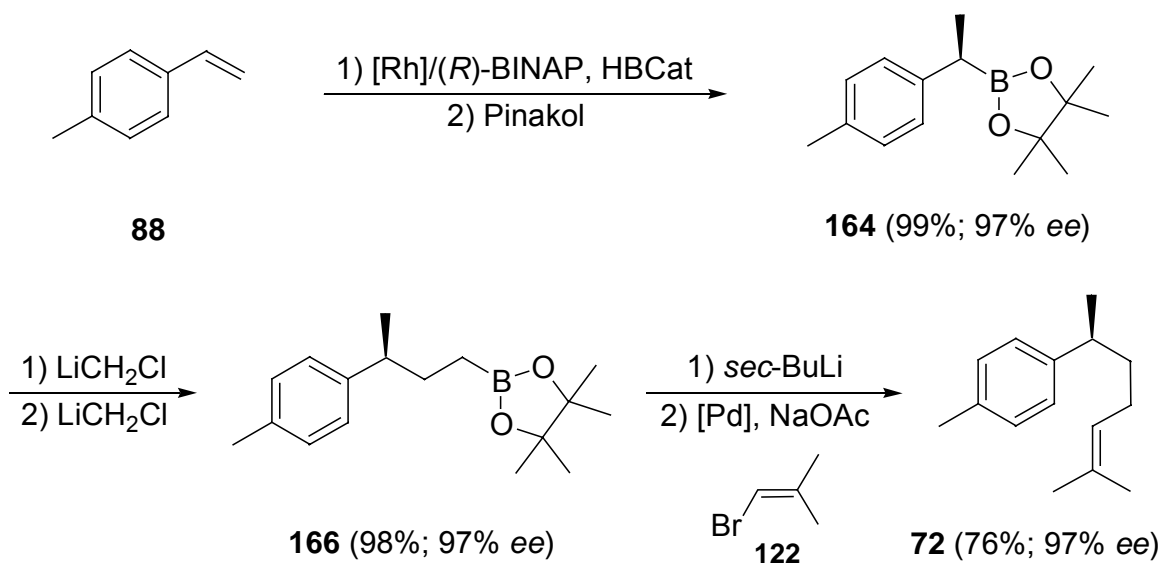
Schema 5.7: Syntheseweg zur bicyclischen *Tanzawaic Acid A*-Vorstufe **rac-101**.

Dazu wurde das Styrolerivat **111**, das sich in drei Stufen aus *ortho*-Kresol mit 68% Gesamtausbeute herstellen ließ, zunächst Rhodium-vermittelt hydroboriert. Der isolierte Pinakolester **rac-171** konnte mit sehr guter Ausbeute homologisiert und nachfolgend mit dem TMS-substituierten Vinylbromid **148** unter *in-situ*-Aktivierung Palladium-katalysiert verknüpft werden. Transformation von **rac-182** lieferte die freie Carbonsäure **rac-188** nach drei Schritten ohne Isolation der Zwischenprodukte mit 56% Gesamtausbeute. Die Cyclisierung zu **rac-189** via intramolekularer Friedel-Crafts-Reaktion gelang mit sehr hoher Ausbeute. Danach führte eine α -Methylierung schließlich zur angestrebten *Tanzawaic Acid A*-Vorstufe **rac-101**, die als Gemisch der Diastereomere (*trans/cis*-Verhältnis: ca. 85:15) erhalten wurde. Die von dieser Verbindung ausgehenden weiteren Umformungen bis zum Naturstoff **90**, wurden in der von Arimoto *et al.*^[88] beschriebenen Synthese geschildert.

In einem ersten Vorversuch zur asymmetrischen Hydroborierung von **111** unter Verwendung von (*S*)-BINAP als chiraalem Liganden konnte gezeigt werden, dass auch der stereoselektive

Zugang zu *Tanzawaic Acid A*-Vorstufen auf diesem Wege mit hohen Enantiomerenüberschüssen möglich sein sollte. Des Weiteren wurden verschiedene Optionen erörtert, die es erlauben, das zweite Chiralitätszentrum diastereoselektiv aufzubauen.

Das Leistungspotential der neuartigen Methodik konnte in besonderem Maße durch die enantioselective Totalsynthese des im Veilchenblütenöl vorkommenden Sesquiterpens (+)- α -Curcumen (**72**) unter Beweis gestellt werden (Schema 5.8).



Schema 5.8: Totalsynthese von α -Curcumen (**72**) mit 74% Gesamtausbeute und 97% ee.

Ausgehend von *para*-Methylstyrol (**88**) erfolgte im ersten Schritt die asymmetrische Hydroborierung unter Verwendung von (*R*)-BINAP als chiraalem Liganden. Der Pinakolester **164** ließ sich nahezu quantitativ mit einem Enantiomerenüberschuss von 97% erzeugen. Seine zweifache Homologisierung ohne Isolation des Zwischenprodukts lieferte das Kupplungs-substrat **166** unter Retention mit 98% Gesamtausbeute. Nach Verknüpfung mit dem Bromolefin **122** unter *sec*-Butyllithium-Aktivierung konnte der Naturstoff nach nur drei Stufen mit 97% ee erhalten werden. Damit wurde (+)- α -Curcumen unter Verwendung ausschließlich kommerziell erhältlicher Reagenzien in der höchsten bisher beschriebenen Gesamtausbeute von 74% hergestellt.

5.2 Ausblick

Anhand der Synthese von (+)- α -Curcumen und der bicyclischen *Tanzawaic Acid A*-Vorstufe konnte das große Potential der entwickelten Methodik zur effizienten, asymmetrischen Darstellung von Naturstoffen mit benzylichem Chiralitätszentrum demonstriert werden. Eine Nutzung dieser Verfahrensweise eröffnet neue, attraktive Optionen, derartige Verbindungen oder gar Verbindungsklassen zugänglich zu machen.

So würde sich die Realisierung einer ersten Totalsynthese von *Tanzawaic Acid D* (**93**) anbieten (Abb. 5.3). Zum Aufbau des zweiten, nichtbenzylichen Stereozentrums wäre u. a. eine katalytisch-asymmetrische Epoxidierung^[123] mit einer geeigneten Vorstufe denkbar.

Basierend auf dieser Methodik sollten aber auch die Synthesen anderer, bioaktiver bi- und tricyclischer Naturstoffe, wie den Calamenenen, den Helioporinen oder den Pseudopterosinen, möglich sein (siehe Abb. 2.1). In Analogie zum aufgezeigten Weg zu *Tanzawaic Acid A* könnte sich beispielsweise der Baustein **15** (Abb. 5.3), einem Zwischenprodukt in der Darstellung der Pseudopterosin-Aglyca G-J nach Kocienski^[9] (siehe Schema 2.3), in einer wesentlich kürzeren Sequenz als den beschriebenen 12 Schritten erreichen lassen.

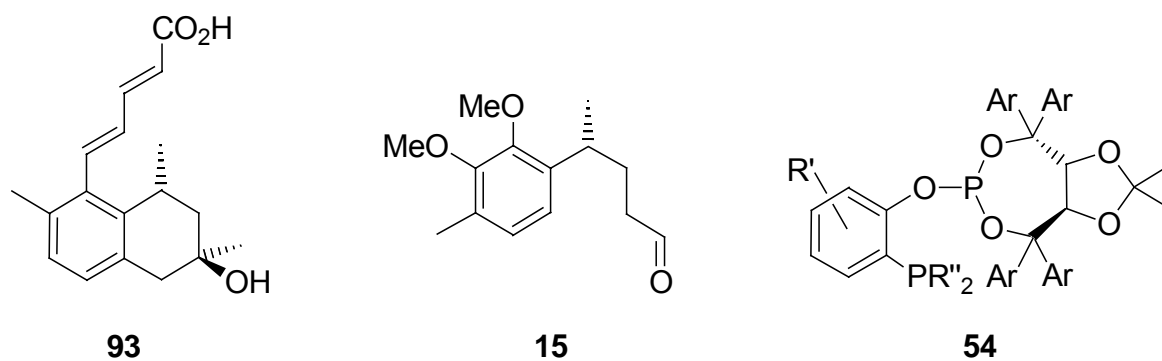


Abb. 5.3: *Tanzawaic Acid D* (**93**), die Pseudopterosin-Vorstufe **15** nach P. J. Kocienski^[9] und das optimierbare Ligandenkonstrukt nach H.-G. Schmalz.^[40]

Die asymmetrische Hydroborierung von Styrolen wird durch die hier erreichte erweiterte Verwendung ihrer Produkte zu C-C-verknüpfenden Transformationen in einen neuen synthetischen Kontext gerückt. Dies sollte zu weiteren Nachforschungen auf diesem Gebiet anregen, um den Zugang zu höher substituierten Derivaten in verbesserten Ausbeuten und Selektivitäten mit neuen Ligandentypen auszudehnen.

Besonders aussichtsreich sind in diesem Zusammenhang modular aufgebaute Ligandenkonstrukte, wie das in der Arbeitsgruppe Schmalz^[40] entwickelte **54** (Abb. 5.3), da sie die Option der Optimierbarkeit für verschiedene Problemstellungen bieten. Mit dem P,N-Liganden QUINAP^[37b] lassen sich bereits viele höher- sowie β -substituierte Styrole mit sehr guten Resultaten bei Raumtemperatur transformieren.

Zudem wurde hier gezeigt, dass die Enantiomerenüberschüsse der Hydroborierungsprodukte durch Kristallisation in Form der Diethanolaminboronate gesteigert werden können. Es sollten sich Möglichkeiten finden lassen, diese Option in die entwickelte Methodik zu integrieren.

Die im Rahmen dieser Arbeit zusammengetragenen Ergebnisse und Erkenntnisse bilden eine vielversprechende Grundlage für weitere Forschungsarbeiten.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

6.1.1 Reagenzien

Die verwendeten Reagenzien wurden von den Firmen *Acros*, *Aldrich*, *Fluka*, *KMF*, *Lancaster* und *Strem* erworben und, sofern nicht anders vermerkt, ohne Reinigung eingesetzt. Ihre in Prozent angegebene Reinheit ist bei den jeweiligen Substanzen vermerkt und bei der Berechnung der verwendeten Mengen berücksichtigt worden.

Lithiumorganyl-Lösungen wurden von der Firma *Chemetall* bezogen und ihre Konzentration vor Gebrauch durch Titration wie folgt bestimmt: In einem ausgeheizten 10-ml-Schlenkrohr wurde unter Argonatmosphäre ein gewogenes Pellet trockenen (-)-Menthols (ca. 250 bis 300 mg) in 2 ml abs. THF vorgelegt und mit wenigen Krümeln 9,10-Phenanthrolin versetzt. Bei 0°C (Eiskühlung) wurde dann mittels 250- μ l-*Hamilton*-Spitze die zu titrierende Lösung unter Rühren zugetropft, bis sich ein dauerhafter Farbumschlag ergab. Aus dem benötigten Volumen und der eingesetzten Stoffmenge des (-)-Menthols konnte die Konzentration berechnet werden.

6.1.2 Wasserfreie Lösungsmittel

Diethylether (Et₂O) und Tetrahydrofuran (THF) wurden in einer Argonatmosphäre von Natrium/Benzophenon vor Gebrauch frisch abdestilliert. Dimethoxyethan (DME), Benzol und Toluol wurden unter Argonatmosphäre von Natrium/Benzophenon destilliert und über Molsieb (4 Å) aufbewahrt. Dichlormethan (DCM) und N,N-Dimethylformamid (DMF) wurden von Calciumhydrid abdestilliert und unter Argonatmosphäre über Molsieb (3 Å) gelagert. Triethylamin wurde durch Abdestillieren von Kaliumhydroxid getrocknet.

Zur Chromatographie eingesetzte Lösemittel wie Cyclohexan (CyH), Essigsäureethylester (EE) und Pentan wurden lediglich destilliert. Diethylether (Et₂O) wurde von Kaliumhydroxid abdestilliert.

6.1.3 Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre

Es wurde eine Schutzgas/Ölpumpenvakuum-Doppelanlage verwendet. Als Schutzgas kam Argon 4.6 (99.996%) ohne weitere Reinigung oder Trocknung zum Einsatz. Eingesetzte Kolben wurden vor Beginn der Reaktion im Ölpumpenvakuum evakuiert, ausgeheizt und nach dem Erkalten mit Schutzgas belüftet. Apparaturen wurden nur im Argongegenstrom geöffnet, wie z.B. beim Eintragen von Feststoffen. Flüssigkeiten wurden in gasdichte Spritzen (*Hamilton*) gefüllt und durch Stahlkanülen zur Reaktionslösung dosiert.

Abfüllen und Lagerung oxidationsempfindlicher Substanzen erfolgte in der Glovebox Labmaster 130 der Firma *Braun*.

6.1.4 Chromatographie

Bei der **Dünnschichtchromatographie (DC)** kamen Fertigplatten der Firma *Merck* mit Kieselgel 60 F₂₅₄ auf Glas oder Aluminiumfolie zum Einsatz. Die Chromatogramme wurden mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) oder Färbereagenzien ausgewertet. Verwendet wurde dafür zumeist das Cer-Reagenz (2 g Phosphormolybdänsäure, 1 g Cer-(IV)-sulfat und 10 ml konzentrierte Schwefelsäure in 90 ml Wasser), das nach Erhitzen mit einem Heißluftgebläse anfärbt. Seltener kam das Kaliumpermanganat-Reagenz zum Einsatz (3 g Kaliumpermanganat und 5 ml 5%ige wässrige Natronlauge in 300 ml Wasser).

Bei der **Flash-Säulenchromatographie** diente Kieselgel 60 (230 - 400 mesh) von *Merck* als stationäre Phase. Die eingesetzten Eluenten sind bei den jeweiligen Versuchsvorschriften angegeben.

6.1.5 Analytik

Gaschromatographie mit massenselektivem Detektor (GC-MS):

Die Chromatogramme wurden mit einem *Agilent* GC System, HP 6890 N Serie mit Mass Selective Detector 5973 N unter den folgenden Spezifikationen aufgenommen: Kapillarsäule: HP5-MS von *Macherey-Nagel* (30 m x 0.25 mm Ø; Filmdicke: 0.25 μm); Einlasstemperatur: 300°C; Detektor: 300°C; Temperaturprogramm: 50°C für 2 min, dann mit einer Heizrate von 25°C/min auf 300°C; Trägergas: H₂; Druck: 0.7 bar; Flow: 2.7 ml/min.

Schmelzpunktbestimmung (Fp.):

Die Werte wurden mit der Schmelzpunktapparatur Melting Point B-545 der Firma *Büchi* digital ermittelt und sind korrigiert.

Kernspinresonanzspektroskopie (^1H -, ^{13}C -, ^{11}B -, ^{19}F -NMR):

Die Spektren wurden mit den Geräten *Bruker* AM 500 (500 MHz), *Bruker* DPX 300 (300 MHz) und *Bruker* AC 200 (250 MHz) gemessen. Chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben. Als Lösungsmittel wurden Deuteriochloroform (CDCl_3) und Deuterodimethylsulfoxid (d_6 -DMSO) verwendet, deren als Verunreinigung enthaltene, nichtdeuterierte Anteile als interner Standard herangezogen wurden (^1H -, ^{13}C -NMR). Vor Aufnahme von ^{11}B - und ^{19}F -NMR-Spektren wurde das Gerät mit Hilfe von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als externem Standard geeicht. Dem jeweiligen Datensatz sind die Messfrequenzen sowie das eingesetzte Lösungsmittel in Klammern vorangestellt. Alle Spektren wurden bei Raumtemperatur aufgenommen.

Die Feinstruktur der Protonensignale (^1H -NMR) ist mit „s“ für Singulett, „d“ für Dublett, „t“ für Triplet, „dd“ für Doppeldublett und „m“ für Multiplet etc. angegeben. Ein vor das Feinstruktursignal gestelltes „ Ψ “ kennzeichnet eine Pseudomultiplizität, ein vorangestelltes „br“ ein verbreitertes Signal. Die Angabe der Multiplizität, der Kopplungskonstante [$^nJ(\text{H},\text{H})$ in Hz], der Protonenanzahl und der Zuordnung erfolgt in Klammern.

^{13}C -NMR-Verschiebungen wurden den ^1H -Breitband-entkoppelten Spektren entnommen. Die Zahl direkt gebundener Protonen konnte anhand von DEPT-Spektren (DEPT = Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer) ermittelt werden.

Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (IR):

Alle Proben wurden mit dem FT-IR Spektrometer Paragon 1000 der Firma *Perkin-Elmer* unter Verwendung der ATR-Technik (ATR = Attenuated Total Internal Reflectance) vermessen. Die Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ sind in cm^{-1} angegeben. Sehr intensive Banden sind mit „s“ (strong), mäßig intensive mit „m“ (medium) und wenig intensive mit „w“ (weak) ausgewiesen.

Massenspektroskopie und hochauflösende Massenspektroskopie (MS, HRMS):

Die Messungen wurden mit *Finnigan* Incos 500 oder *Finnigan* MAT 900S unter Elektronenstoßionisation (EI) mit einem Ionisierungspotential von 70 eV durchgeführt. Als Lösungsmittel dienten Methanol oder Dichlormethan.

Elementaranalysen (EA):

Die Elementaranalysen wurden mit *Elementar*, Vario EL bestimmt.

Röntgenkristallstrukturanalyse (X-Ray):

Gemessen wurde mit dem *Nonius* KappaCCD-Vierkreisdiffraktometer unter Verwendung des Steuerprogramms *Denzo* (*Nonius*). Die Strukturberechnungen wurden mit dem Programm *SheIXS86* vorgenommen und mit dem Programm *SheIXL93* verfeinert.

Spezifische optische Drehungen ($[\alpha]_{\lambda}$):

Drehwerte wurden mit dem Polarimeter *Perkin-Elmer* 343 (thermostatisiert) bestimmt. Die jeweilige Messtemperatur, das verwendete Lösungsmittel und die Probenkonzentration (c) in g/100 ml sind in Klammern vorangestellt.

Gaschromatographie mit chiralem Trägermaterial (Chirale GC):

Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheiten wurden Chromatogramme mit einem *Agilent* GC System, HP 6890 Serie unter den folgenden Spezifikationen aufgenommen: Kapillarsäulen: a) Lipodex-A von *Macherey-Nagel* (50 m x 0.25 mm Ø; Filmdicke: 0.25 µm) oder b) 6-TBDMS (Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)-β-cyclodextrin (50% in OV 1701); 25 m x 0.25 mm Ø); Einlasstemperatur: 220°C; Detektor: 220°C; Trägergas: H₂. Die jeweils verwendete Kapillarsäule, das Temperaturprogramm, der Druck in bar sowie der Flow in ml/min sind den Retentionszeiten in Klammern nachgestellt.

6.2 Hydroborierung von Styrol und Styrolderivaten

6.2.1 Allgemeine Versuchsvorschrift zur racemischen Hydroborierung

In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden unter Argonatmosphäre 0.01 eq (1.0 mol%) Bis-(1,5-cyclooctadien)-rhodium(I)-tetrafluoroborat und 0.011 eq (1.1 mol%) *rac*-BINAP vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wird dreimal evakuiert und wieder mit Argon belüftet, bevor abs. THF zugefügt und die orangegelbe Suspension für 30 min bei RT gerührt wird. Nach Zugabe des Styrols (1 eq) werden zur Reaktionsmischung bei 0°C 1.20 eq frisch destilliertes Catecholboran, gelöst in abs. THF, getropft und für ein bis zwei Stunden bei RT gerührt.

Anschließend werden 2.35 eq Pinakol, gelöst in abs. THF, bei 0°C zugesetzt und die Reaktion über Nacht bei RT belassen.

Zur Isolation des Produkts wird die Reaktionslösung unter Argonatmosphäre eingeeengt und der dunkelbraune Rückstand per Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) gereinigt.

6.2.2 Allgemeine Versuchsvorschrift zur asymmetrischen Hydroborierung

In einem ausgeheizten Schlenkrohr werden unter Argonatmosphäre 0.02 eq (2.0 mol%) Bis-(1,5-cyclooctadien)-rhodium(I)-tetrafluoroborat und 0.022 eq (2.2 mol%) (*R*)-BINAP vorgelegt. Das mit Septum zu versehende Reaktionsgefäß wird dreimal evakuiert und wieder mit Argon belüftet, bevor abs. DME zugefügt und die orangegelbe Suspension für 30 min bei RT gerührt wird. Nach Zugabe des Styrols (1 eq) werden der Reaktionsmischung bei -78°C 1.10 eq frisch destilliertes Catecholboran, gelöst in abs. DME, langsam zugetropft und für sechs bis acht Stunden bei dieser Temperatur gehalten.

Anschließend werden 2.35 eq Pinakol, gelöst in abs. THF, bei -78°C zugefügt und die Reaktion über Nacht auf RT erwärmt.

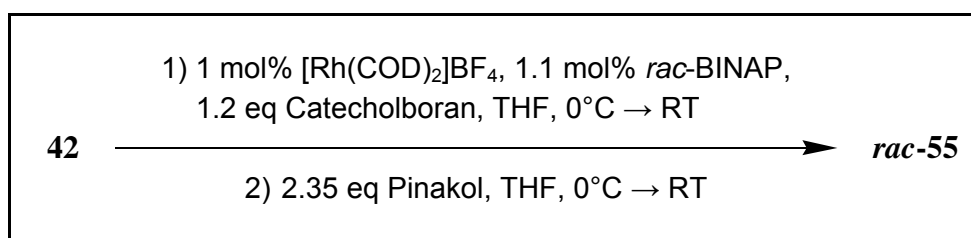
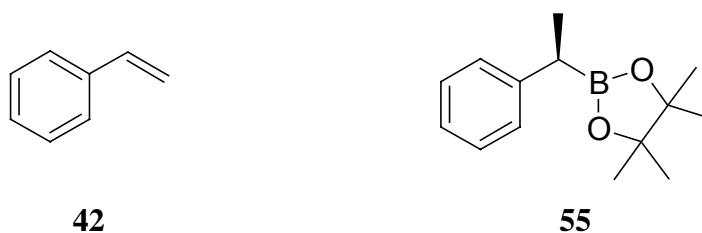
Zur Isolation des Produkts wird die Reaktionslösung unter Argonatmosphäre eingeeengt und der dunkelbraune Rückstand per Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) gereinigt.

Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler GC erfolgt hier über die durch Oxidation zu erhaltenden Alkohole. Dazu werden 0.05 mmol des Pinakolboronats in 200 µl MeOH gelöst, mit 120 µl 3 M NaOH und etwa 15 µl 35%ige H₂O₂-Lösung versetzt und 1 h bei RT gerührt.

Danach wird das Reaktionsgemisch mit 2 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung aufgenommen und mit 2 ml MTBE ausgeschüttelt. Die organische Phase kann ohne weitere Aufreinigung der Analytik zugeführt werden.^[I]

^[I] Bei der asymmetrischen Hydroborierung variierte die Enantiomerenreinheit leicht, so lag sie beim Styrol (**42**) zwischen 94 und 98% *ee*. Bei den nachfolgenden Umsetzungen ist der jeweilige Wert des Substrats in Klammern angegeben.

6.2.3 (*R**)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(1-phenylethyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (*rac*-55)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.2.1 wurden 71 mg (0.17 mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ und 123 mg (0.19 mmol; 97%) *rac*-BINAP in 10 ml abs. THF vorgelegt. Nach Zugabe von 2.02 ml (17.4 mmol; 99%) Styrol (**42**) wurden unter Eiskühlung 2.23 ml (20.9 mmol) Catecholboran, gelöst in 3 ml abs. THF, zugetropft und für 2 h bei RT gerührt. Darauf wurden 4.89 g (40.9 mmol; 99%) Pinacol in 4 ml abs. THF zugesetzt.

Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) konnten 3.99 g (17.2 mmol; 99%) *rac*-55 als farbloses Öl erhalten werden.^[III]

^[III] Um eine Zersetzung bei längerer Lagerung zu vermeiden, sollte das Produkt bei -20°C unter Argonatmosphäre aufbewahrt werden.

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BO}_2$ (MG = 232.13)

DC (CyH/EE = 10+1): $R_f = 0.27$.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 6.85 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (s, 6 H, CH_3), 1.20 (s, 6 H, CH_3), 1.33 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.5$ Hz, 3 H, CH_3), 2.43 (q, $^3J(\text{H,H}) = 7.5$ Hz, 1 H, CH), 7.09-7.15 (m, 1 H, CH), 7.20-7.28 ppm (m, 4 H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.0$ (CH_3), 24.5 (2 CH_3), 24.6 (2 CH_3), 26.0 (br, CH), 83.2 (2 C), 125.0 (CH), 127.7 (2 CH), 128.2 (2 CH), 144.9 ppm (C).

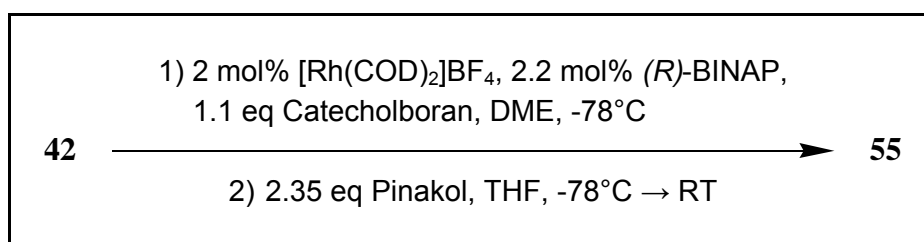
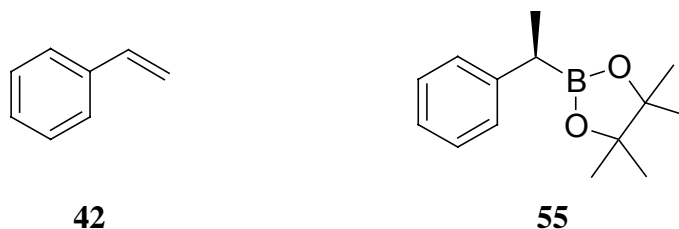
$^{11}\text{B-NMR}$ (96 MHz, CDCl_3): $\delta = 36.5$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3058$ (w), 3021 (w), 2973 (m), 2927 (w), 2871 (w), 1600 (w), 1491 (m), 1450 (m), 1377 (s), 1351 (s), 1317 (s), 1271 (m), 1211 (m), 1141 (s), 1109 (m), 1079 (w), 1049 (w), 1022 (m), 974 (m), 961 (m), 905 (w), 873 (m), 843 (s), 763 (m), 698 (s), 670 cm^{-1} (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 83 (11), 105 (30), 117 (12), 132 (25), 146 (14), 174 (15), 217 (40), 232 (100) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BO}_2$, ber.: 232.163, gef.: 232.164.

6.2.4 (*R*)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(1-phenylethyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (**55**)^[44a]



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.2.2 wurden 20 mg (0.05 mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ und 35 mg (0.06 mmol; 98%) (*R*)-BINAP in 2.5 ml abs. DME vorgelegt. Nach Zugabe von 290 μl (2.50 mmol; 99%) Styrol (**42**) wurden bei -78°C 295 μl (2.75 mmol) Catecholboran, gelöst in 1 ml abs. DME, zugetropft und für 7.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Darauf wurden 701 mg (5.88 mmol; 99%) Pinacol in 1.5 ml abs. THF zugesetzt.

Nach Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) konnten 576 mg (2.48 mmol; 99%; 98% *ee*) **55** als farbloses Öl erhalten werden.^[11]

^[11] Um eine Zersetzung bei längerer Lagerung zu vermeiden, sollte das Produkt bei -20°C unter Argonatmosphäre aufbewahrt werden.

C₁₄H₂₁BO₂ (MG = 232.13)

$[\alpha]_D^{20}$ (20°C, CHCl₃, c = 1.03): $[\alpha]_{589} = -12.4^\circ$; $[\alpha]_{546} = -14.6^\circ$; $[\alpha]_{405} = -29.4^\circ$; $[\alpha]_{365} = -38.3^\circ$; $[\alpha]_{334} = -49.0^\circ$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): gemäß *rac-55* (6.2.3).

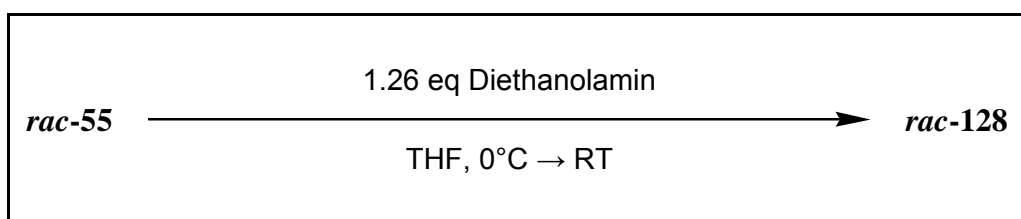
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): gemäß *rac-55* (6.2.3).

¹¹B-NMR (96 MHz, CDCl₃): gemäß *rac-55* (6.2.3).

Chirale GC: R_t: 10.4 min (*ent-55_{Ox}*), 10.6 min (*55_{Ox}*) (Lipodex-A, 100°C isotherm, 1.2 bar, 1.7 ml/min); R_t: 24.6 min (*55_{Ox}*), 29.5 min (*ent-55_{Ox}*) (6-TBDMS, 85°C isotherm, 0.5 bar, 2.8 ml/min).

6.3 Synthese der benzylichen Organobor-Kupplungssubstrate

6.3.1 (*R**)-2-(1-Phenylethyl)-[1,3,6,2]-dioxazboracyclooctan (*rac-128*)^[95]



In einem 100-ml-Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 2.30 g (9.91 mmol) *rac-55* in 6 ml abs. THF gelöst und bei 0°C 1.22 ml (12.5 mmol; 1.26 eq; 98%) Diethanolamin in 4 ml abs. THF zugetropft. Nach etwa 1 h bildete sich ein weißer, voluminöser Niederschlag. Die Suspension wurde über Nacht bei RT gerührt.

Zur Vervollständigung der Fällung wurden 100 ml kaltes Hexan zugegeben und eine weitere Stunde unter Eiskühlung gerührt. Anschließend wurde der weiße Niederschlag abfiltriert, einmal mit kaltem Hexan gewaschen und aus heißem Ethanol umkristallisiert. Die verbleibende Mutterlauge wurde noch ein weiteres Mal zur Gewinnung von Produkt genutzt. Es fielen nach Trocknung insgesamt 1.96 g (8.95 mmol; 90%) *rac-128* in Form farbloser Kristalle an.

C₁₂H₁₈BNO₂ (MG = 219.09)**Fp.:** 195-196°C.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.10 (d, ³J(H,H) = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.85 (q, ³J(H,H) = 7.3 Hz, 1 H, CH), 2.63-2.81 (m, 4 H, NCH₂), 3.40-3.68 (m, 4 H, OCH₂), 6.41 (br, 1 H, NH), 6.92-6.97 (m, 1 H, CH), 7.08-7.15 ppm (m, 4 H, CH).

¹³C-NMR (75 MHz, d₆-DMSO): δ = 17.3 (CH₃), 30.8 (br, CH), 50.6 (NCH₂), 50.7 (NCH₂), 62.0 (OCH₂), 62.1 (OCH₂), 122.9 (CH), 126.9 (2 CH), 127.5 (2 CH), 150.4 ppm (C).

¹¹B-NMR (96 MHz, d₆-DMSO): δ = 15.3 ppm.

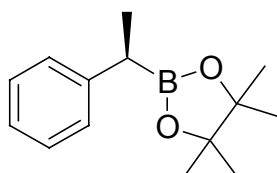
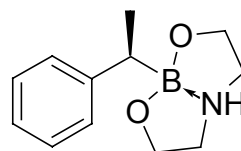
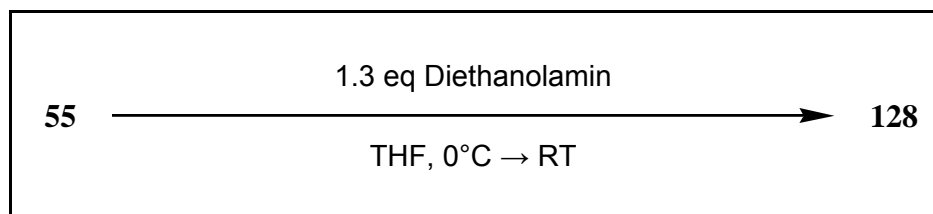
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3157 (m), 2953 (m), 2925 (m), 2848 (s), 1598 (w), 1540 (w), 1493 (m), 1450 (m), 1370 (w), 1335 (w), 1272 (m), 1233 (m), 1214 (s), 1193 (m), 1136 (m), 1103 (m), 1090 (s), 1070 (s), 1054 (s), 1011 (m), 1001 (m), 963 (m), 932 (m), 902 (m), 865 (s), 792 (s), 770 (m), 760 (m), 697 cm⁻¹ (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 56 (5), 70 (15), 77 (6), 105 (5), 114 (100), 188 (3) [M⁺ - OCH₃].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₂H₁₈BNO₂, ber.: 219.143, gef.: 219.143.

EA (%): ber.: C (65.79), H (8.28), N (6.39), gef.: C (65.41), H (8.35), N (6.34).

X-Ray: Die Kristallstrukturdaten befinden sich im Anhang unter **7.1.1**.

6.3.2 (R)-2-(1-Phenylethyl)-[1,3,6,2]-dioxazboracyclooctan (128)**55****128**

In einem 100-ml-Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 520 mg (2.24 mmol; 94% *ee*) **55** in 2 ml abs. THF gelöst und bei 0°C 285 µl (2.91 mmol; 1.3 eq; 98%) Diethanolamin in 1 ml abs. THF zugetropft. Nach etwa 1 h bildete sich ein weißer, voluminöser Niederschlag. Die Suspension wurde über Nacht bei RT gerührt.

Zur Vervollständigung der Fällung wurden 60 ml kaltes Hexan zugegeben und weitere 3 h unter Eiskühlung gerührt. Anschließend wurde der weiße Niederschlag abfiltriert, einmal mit kaltem Hexan gewaschen und aus heißem Ethanol umkristallisiert. Die verbleibende Mutterlauge wurde noch ein weiteres Mal zur Gewinnung von Produkt genutzt. Es fielen nach Trocknung insgesamt 325 mg (1.48 mmol; 66%; 99.6% *ee*) **128** in Form farbloser Kristalle an. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte wiederum durch Oxidation zum Alkohol wie in 6.2.2 beschrieben.

C₁₂H₁₈BNO₂ (MG = 219.09)

$[\alpha]_{\lambda}$ (20°C, MeOH, c = 0.91): $[\alpha]_{589} = +19.6^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = +24.2^{\circ}$; $[\alpha]_{405} = +60.5^{\circ}$; $[\alpha]_{365} = +89.8^{\circ}$; $[\alpha]_{334} = +134.3^{\circ}$.

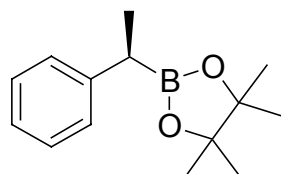
¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): gemäß *rac*-**128** (6.3.1).

¹³C-NMR (75 MHz, d₆-DMSO): gemäß *rac*-**128** (6.3.1).

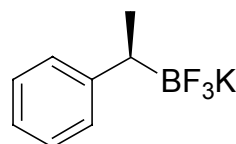
¹¹B-NMR (96 MHz, d₆-DMSO): gemäß *rac*-**128** (6.3.1).

Chirale GC: gemäß **55**_{ox} und *ent*-**55**_{ox} (6.2.4).

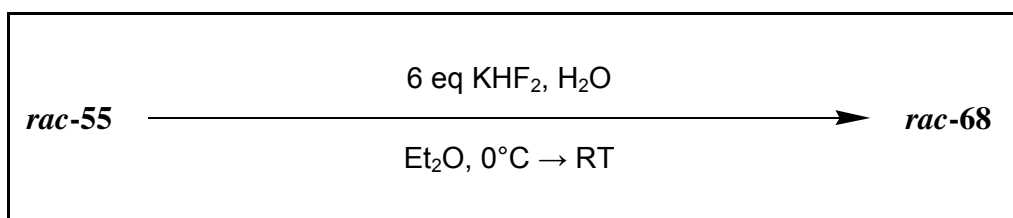
6.3.3 (*R**)-Kalium-(1-phenylethyl)trifluoroborat (*rac*-**68**)^[67]



55



68



In einem 100-ml-Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 1.16 g (5.0 mmol) *rac*-**55** in 8.4 ml abs. Et₂O vorgelegt. Dazu wurden bei 0°C 2.37 g (30.0 mmol; 6 eq; 99%) KHF₂ gegeben und innerhalb von 100 min 4.0 ml dest. H₂O per Dosierpumpe durch ein Septum zuge tropft. Die sich nach kurzer Zeit weißlich trübende Suspension wurde für weitere 2 h bei RT gerührt.

Anschließend wurden 90 ml Aceton zugesetzt und vom weißen Rückstand abdekantiert. Nach zweimaligem Wiederholen wurden die vereinigten Rohproduktlösungen eingeeengt und der Rückstand unter Ölpumpenvakuum etwa 30 min von Lösemittelresten befreit, bis sich ein weißer Feststoff bildete. Dieser wurde in möglichst wenig heißem Aceton aufgenommen und mit ca. 100 ml trockenem Et₂O in Form weißer Flocken erneut ausgefällt. Zur Vervollständigung der Fällung wurde die Suspension noch für etwa 2 h bei 0°C gerührt. Das Produkt wurde schließlich abfiltriert und einmal mit kaltem Et₂O gewaschen. Es fielen nach Trocknung 1.06 g (4.98 mmol; 99%) **rac-68** in Form eines weißen Feststoffs an.

C₈H₉BF₃K (MG = 212.06)

Fp.: 198-200°C.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.03 (d, ³J(H,H) = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 1.58 (br, 1 H, CH), 6.84-6.92 (m, 1 H, CH), 7.02-7.08 ppm (m, 4 H, CH).

¹³C-NMR (75 MHz, d₆-DMSO): δ = 17.2 (CH₃), 32.4 (br, CH), 122.0 (CH), 126.7 (2 CH), 127.4 (2 CH), 152.3 ppm (C).

¹¹B-NMR (96 MHz, d₆-DMSO): δ = 7.2 ppm (m).

¹⁹F-NMR (282 MHz, d₆-DMSO): δ = -143.4 ppm (m).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3058 (w), 3023 (w), 2961 (m), 2927 (w), 2871 (m), 1596 (w), 1489 (m), 1448 (m), 1371 (w), 1277 (m), 1228 (m), 1196 (w), 1105 (m), 1074 (s), 1048 (m), 1016 (s), 1001 (s), 981 (s), 952 (s), 917 (s), 904 (s), 767 (m), 706 cm⁻¹ (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 51 (17), 55 (6), 65 (18), 77 (19), 79 (13), 91 (15), 103 (9), 105 (21), 107 (7), 126 (7), 139 (100), 154 (36) [M⁺ - KF].

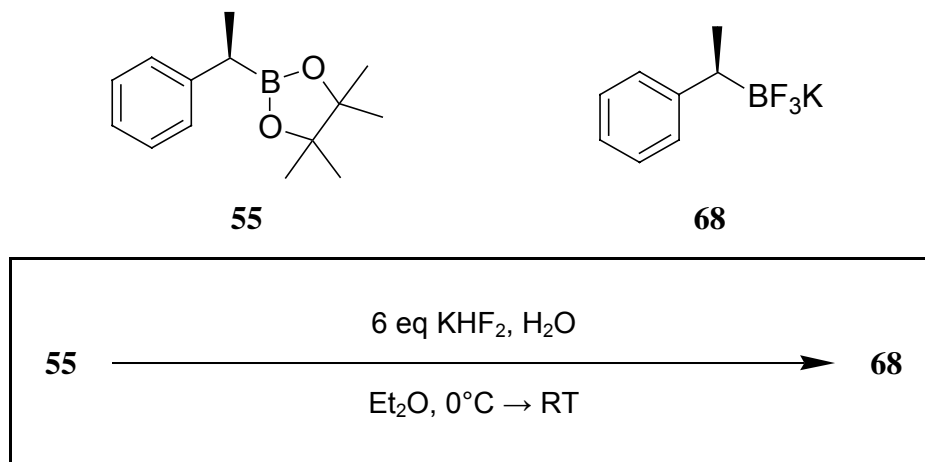
HRMS (EI, 70 eV): C₈H₉BF₂, ber.: 154.077, gef.: 154.077.

EA (%): ber.: C (45.31), H (4.28), gef.: C (44.84), H (4.27).^[III]

X-Ray: Die Kristallstrukturdaten befinden sich im Anhang unter **7.1.2**.

^[III] Die Abweichung des Kohlenstoffwertes lässt sich möglicherweise über eingeschlossene Kaliumfluoridspuren erklären, die trotz mehrfacher Umkristallisation nicht entfernt werden konnten.

6.3.4 (R)-Kalium-(1-phenylethyl)trifluoroborat (68)



In einem 100-ml-Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 1.09 g (4.70 mmol; 96% *ee*) **55** in 8 ml abs. Et₂O vorgelegt. Dazu wurden bei 0°C 2.23 g (28.2 mmol; 6 eq; 99%) KHF₂ gegeben und innerhalb von 100 min 3.8 ml dest. H₂O per Dosierpumpe durch ein Septum zugetropft. Die sich nach kurzer Zeit weißlich trübende Suspension wurde für weitere 3 h bei RT gerührt.

Anschließend wurden 90 ml Aceton zugesetzt und vom weißen Rückstand abdekantiert. Nach zweimaligem Wiederholen wurden die vereinigten Produktlösungen eingengt und der Rückstand unter Ölpumpenvakuum etwa 10 min von Lösemittelresten befreit, bis sich ein weißer Feststoff bildete. Dieser wurde in möglichst wenig heißem Aceton aufgenommen und mit ca. 100 ml trockenem Et₂O in Form weißer Flocken erneut ausgefällt. Zur Vervollständigung der Fällung wurde die Suspension noch für etwa 2.5 h bei 0°C gerührt. Das Produkt wurde schließlich abfiltriert und einmal mit kaltem Et₂O gewaschen. Es fielen nach Trocknung 983 mg (4.64 mmol; 99%; 98% *ee*) **68** in Form eines weißen Feststoffs an. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte auch hier durch Oxidation zum Alkohol wie in 6.2.2 beschrieben.

C₈H₉BF₃K (MG = 212.06)

$[\alpha]_D^{20}$ (20°C, Aceton, c = 1.06): $[\alpha]_{589} = +11.0^\circ$; $[\alpha]_{546} = +13.7^\circ$; $[\alpha]_{405} = +41.6^\circ$; $[\alpha]_{365} = +67.1^\circ$.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): gemäß *rac*-**68** (6.3.3).

¹³C-NMR (75 MHz, d₆-DMSO): gemäß *rac*-**68** (6.3.3).

¹¹B-NMR (96 MHz, d₆-DMSO): gemäß *rac*-**68** (6.3.3).

¹⁹F-NMR (282 MHz, d₆-DMSO): gemäß *rac*-**68** (6.3.3).

Chirale GC: gemäß **55**_{ox} und *ent*-**55**_{ox} (6.2.4).

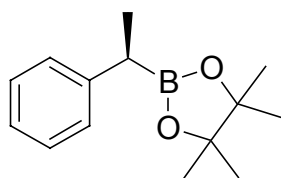
6.3.5 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Darstellung von BBN-Kupplungs substraten

In einem ausgeheizten, mit Septum zu versehenen Schlenkkolben wird unter Argonatmosphäre das Pinakolboronat (1 eq) gelöst in abs. Et₂O vorgelegt. Unter Eiskühlung werden 1.2 eq LAH-Lösung (1 M in Et₂O) langsam zugetropft. Die sich weißlich trübende Suspension wird für 2 h bei 0°C gehalten, bevor 1.1 eq COD und 1.3 eq TMSCl zugefügt werden. Nach weiteren 2 h wird die Kühlung entfernt und über Nacht bei RT gerührt.

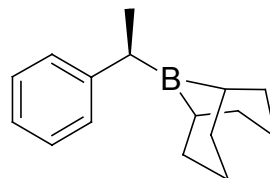
Die Rohprodukt-Lösung wird im Argongegenstrom über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer unter Argonatmosphäre eingengt. Unter Verwendung einer kleinen, inertisierten Vakuumdestillationsapparatur sind die als farblose Öle anfallenden Verbindungen zu reinigen, was möglichst schonend bewerkstelligt werden sollte, um Racemisierung zu vermeiden.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgt ebenfalls wie in 6.2.2 beschrieben über die entsprechenden Alkohole, allerdings ist hier die Oxidation bei 0°C durchzuführen. Aufgrund ihrer hohen Luft- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit wurden die Produkte ohne vollständige Analytik direkt weiter umgesetzt.

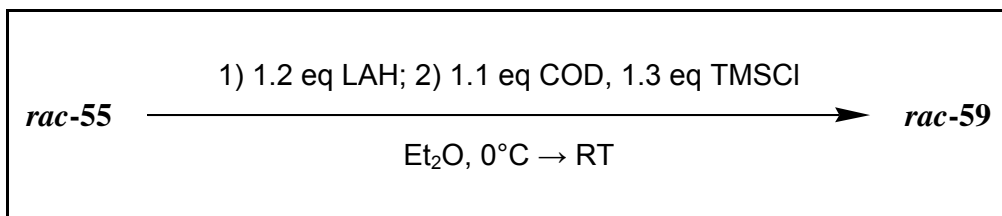
6.3.6 (*R**)-9-(1-Phenylethyl)-9-borabicyclo[3.3.1]nonan (*rac*-59)



55



59



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.3.5 wurden 700 mg (3.02 mmol) *rac*-55 in 7 ml abs. Et₂O erst mit 3.62 ml LAH-Lösung (1 M in Et₂O; 3.62 mmol), dann mit 412 µl COD (3.32 mmol; 99%) und 501 µl TMSCl (3.92 mmol; 99%) versetzt.

Nach Vakuumdestillation konnten 530 mg (2.34 mmol; 78%) *rac*-59 erhalten werden.

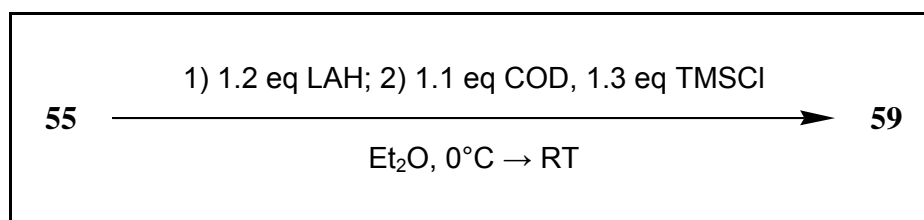
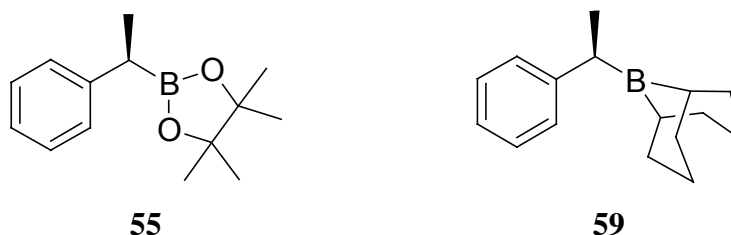
C₁₆H₂₃B (MG = 226.17)

Sdp.: 77-78°C (0.21 mbar).

GC-MS (HP5-MS): R_t: 8.29 min.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 41 (21), 53 (15), 65 (21), 79 (51), 93 (81), 105 (100), 120 (54), 226 (63) [M⁺].

6.3.7 (R)-9-(1-Phenylethyl)-9-borabicyclo[3.3.1]nonan (59)^[45]



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.3.5 wurden 450 mg (1.94 mmol; 98% *ee*) **55** in 5 ml abs. Et₂O erst mit 2.33 ml LAH-Lösung (1 M in Et₂O; 2.33 mmol), dann mit 265 µl COD (2.13 mmol; 99%) und 322 µl TMSCl (2.52 mmol; 99%) versetzt.

Nach Vakuumdestillation (Ölbadtemperatur nicht über 100°C) konnten 342 mg (1.51 mmol; 78%; 98% *ee*) **59** erhalten werden.

C₁₆H₂₃B (MG = 226.17)

Sdp.: 83°C (0.75 mbar).

Chirale GC: gemäß **55_{ox}** und *ent*-**55_{ox}** (6.2.4).

6.4 Synthese von Aryl- und Vinylsubstraten

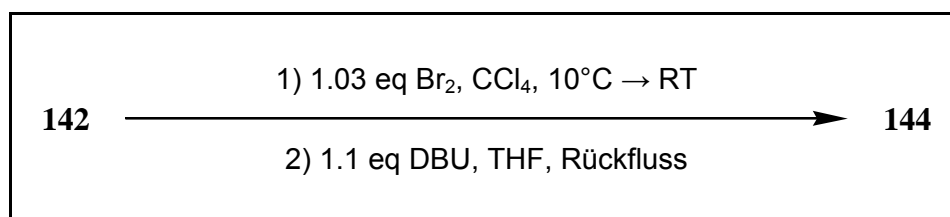
6.4.1 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Darstellung von Aryltriflaten aus Phenolen^[99]

In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden unter Argonatmosphäre die zu triflierenden Phenole in abs. DCM vorgelegt und zunächst mit 3.2 eq DMAP versetzt. Unter Eiskühlung werden 1.04 eq Trifluormethansulfonsäureanhydrid gelöst in wenig DCM langsam zugetropft. Nach einer Stunde bei 0°C werden weitere 0.44 eq DMAP und 0.1 eq Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugesetzt und die Reaktion für weitere 2 h bei dieser Temperatur gehalten.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung zweimal mit 1 M HCl-Lösung und einmal mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über MgSO₄, Filtration und Entfernen des Lösemittels, erhält man die gewünschten Produkte sauber in Form gelbfarbener Öle.

Auf diese Weise konnten u. a. 3-Hydroxyacetophenon und 3-Hydroxyanisol quantitativ in die entsprechenden Triflate (**190**, **191**) überführt werden. Auf die vollständige Analytik wurde hier verzichtet.

6.4.2 (*E*)-3-Brom-2-methylacrylsäuremethylester (**144**)^[100]



In einem 250-ml-Dreihalskolben wurden 9.4 ml (88.0 mmol) 2-Methylacrylsäuremethylester (**142**) in 100 ml CCl₄ vorgelegt. Bei 10°C wurden 4.7 ml (90.6 mmol; 1.03 eq) Brom in 50 ml CCl₄ per Tropftrichter unter steter Entfärbung der Reaktionslösung in etwa 2 h zugefügt.

Nach einer Stunde bei RT wurden der Reaktionslösung 50 ml halbgesättigte Na₂S₂O₃-Lösung zugesetzt und die Phasen getrennt. Nach dreimaligem Extrahieren der wässrigen Phase mit MTBE wurden die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel und geringe

Eduktreste wurden zunächst bei Normaldruck entfernt, dann das entstandene Dibromid bei vermindertem Druck (77°C, 11 mbar) überdestilliert.

Das hellgelbe Zwischenprodukt wurde anschließend in einem 250-ml-Dreihalskolben in 100 ml abs. THF gelöst und mit 14.4 ml (96.4 mmol; 1.1 eq) DBU versetzt. Die gelbe Reaktionslösung wurde für eine Stunde am Rückfluss gehalten, wobei sich ein farbloser Niederschlag abschied.

Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch nach Abkühlen auf 35 ml Wasser gegossen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 1 M HCl- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels konnten 12.0 g (67.0 mmol; 76% Gesamtausbeute) **144** als gelbfarbendes Öl ohne weitere Aufreinigung sauber erhalten werden.

C₅H₇BrO₂ (MG = 179.01)

GC-MS (HP5-MS): R_t: 3.80 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.96 (d, ⁴J (H,H) = 1.5 Hz, 3 H, CH₃), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 7.48 ppm (q, ⁴J (H,H) = 1.5 Hz, 1 H, CHBr).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 15.6 (CH₃), 52.2 (OCH₃), 122.8 (CHBr), 133.8 (C), 165.4 ppm (CO).

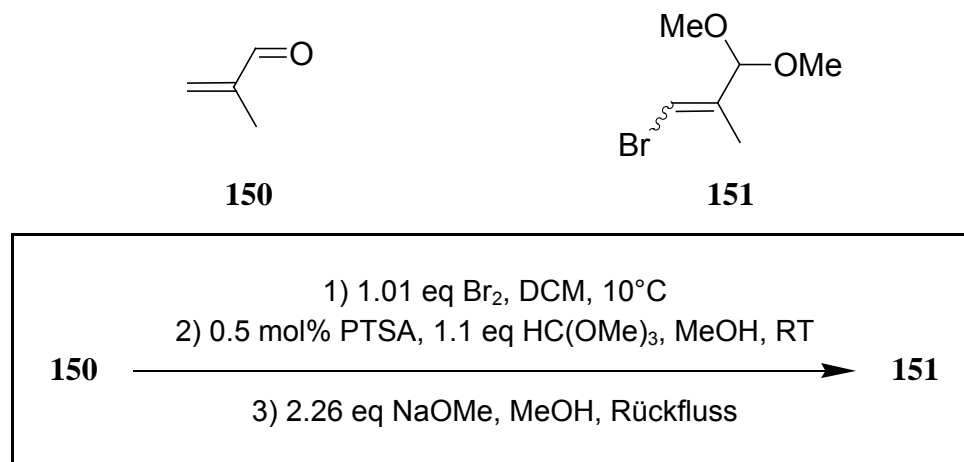
Die Doppelbindungskonfiguration konnte per **NOE**-Experiment belegt werden.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3096 (w), 2995 (w), 2950 (m), 2842 (w), 1717 (s), 1613 (s), 1434 (s), 1379 (m), 1306 (s), 1228 (s), 1190 (m), 1107 (s), 1017 (w), 981 (m), 949 (m), 840 (m), 728 (s), 662 (m), 653 cm⁻¹ (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 53 (8), 59 (24), 69 (13), 71 (7), 81 (6), 99 (100), 119 (50), 121 (46), 147 (72), 149 (72), 178 (40) [M⁺], 180 (38) [M⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₅H₇BrO₂, ber.: 177.963, gef.: 177.963.

6.4.3 (*E*)-1-Brom-3,3-dimethoxy-2-methylpropen (**151**)^[105]



In einem 25-ml-Schlenkkolben wurden zu 900 μl (10.3 mmol; 95%) 2-Methylacrolein (**150**) in 5 ml abs. DCM bei 10°C 535 μl (10.4 mmol; 1.01 eq) Brom unter steter Entfärbung zuge- tropft. Nach einer Stunde bei dieser Temperatur wurden dem gebildeten Dibromid 2 ml MeOH, 10.0 mg (0.05 mmol; 0.005 eq; 98%) PTSA-Monohydrat und 1.26 ml (11.4 mmol; 1.1 eq; 99%) Orthoameisensäuretrimethylester zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT belassen.

Zur Kurzaufarbeitung wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nach Trocknen über MgSO_4 eingengt und als Rückstand fiel ein gelbes Öl an.

Das acetalisierte Zwischenprodukt wurde in 10 ml abs. MeOH aufgenommen und mit 633 mg (11.7 mmol; 1.13 eq) Natriummethanolat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst für 16 h am Rückfluss gehalten, bevor ein zweites Mal 633 mg NaOMe zugegeben und für weitere 8 h erhitzt wurde.

Unter Eiskühlung wurden anschließend etwa 10 ml Wasser zugesetzt und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert. Nach Trocknen über Na_2CO_3 wurde das Lösemittel entfernt und das Rohprodukt unter vermindertem Druck destillativ gereinigt. Es konnten 1.34 g (6.9 mmol; 67% Gesamtausbeute) **151** als farbloses Öl isoliert werden, das laut $^1\text{H-NMR}$ und GC-MS etwa 20% des (*Z*)-Isomers (*E/Z*-Verhältnis: 4:1) enthielt.

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ (MG = 195.06)

Sdp.: $73\text{-}75^\circ\text{C}$ (30 mbar).

GC-MS (HP5-MS): R_t : 4.00 min (*Z*); 4.15 min (*E*).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.74$ (d, $^4J(\text{H,H}) = 1.4$ Hz, 3 H, CH_3), 3.25 (s, 6 H, OCH_3), 4.59 (s, 1 H, CH), 6.39 ppm (q, $^4J(\text{H,H}) = 1.4$ Hz, 1 H, CHBr) (*E*).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.73$ (s, 1 H, CH_3), 3.38 (s, 6 H, OCH_3), 5.13 (s, 1 H, CH), 6.09 ppm (m, 1 H, CHBr) (*Z*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.2$ (CH_3), 53.0 (2 OCH_3), 104.4 (CHBr), 108.0 (CH), 138.3 ppm (C) (*E*).

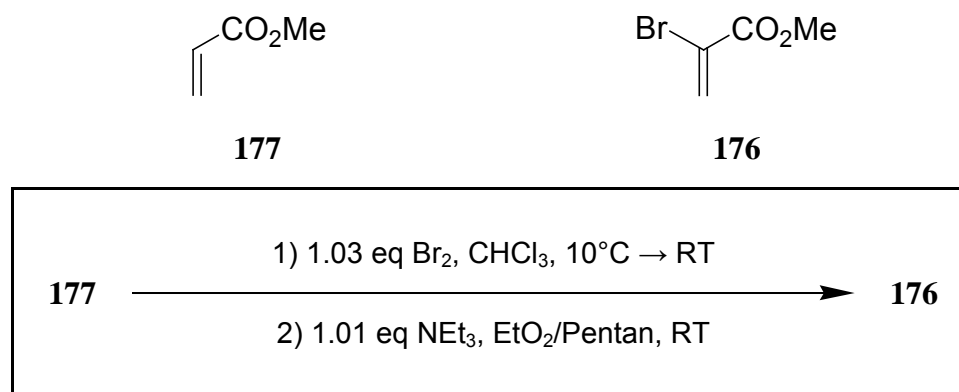
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.6$ (CH_3), 54.9 (2 OCH_3), 103.5 (CHBr), 104.2 (CH), 138.5 ppm (C) (*Z*).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2986$ (w), 2930 (m), 2828 (m), 1636 (m), 1443 (m), 1376 (m), 1354 (m), 1294 (m), 1267 (w), 1211 (m), 1190 (s), 1163 (m), 1104 (s), 1058 (s), 965 (s), 921 (w), 892 (w), 859 (w), 796 (s), 718 (s), 673 (m), 636 cm^{-1} (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 47 (25), 53 (30), 55 (32), 59 (7), 69 (23), 75 (100), 93 (10), 95 (11), 115 (56), 133 (6), 135 (5), 163 (61) [$\text{M}^+ - \text{OMe}$], 165 (61) [$\text{M}^+ - \text{OMe}$].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{BrO}_2$, ber.: 193.994, gef.: 193.994.

6.4.4 2-Bromacrylsäuremethylester (**176**)^[114]



In einem 100-ml-Schlenkkolben wurden 4.6 ml (50.0 mmol; 99%) Methylacrylat (**177**) in 20 ml über Alox N getrocknetem CHCl_3 vorgelegt. Bei 10°C wurden 2.7 ml (51.5 mmol; 1.03 eq) Brom in 5 ml CHCl_3 per Tropftrichter unter steter Entfärbung in etwa 30 min zugefügt. Nach einer Stunde bei RT wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 60 ml eines trockenen (Alox N) $\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentan}$ -Gemischs (1:1) aufgenommen. Unter leichter Kühlung wurden 7.0 ml (50.5 mmol; 1.01 eq) NEt_3 (über Alox B filtriert) in 4 ml $\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentan}$ zugetropft, woraufhin sich sofort ein weißer, voluminöser Niederschlag bildete.

Nach 2 h bei RT wurde der Rückstand über Celite abfiltriert und mit Et₂O/Pentan (1:1) gewaschen. Das Filtrat wurde einmal mit Wasser ausgeschüttelt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wurde das Rohprodukt unter vermindertem Druck destillativ gereinigt, wobei ca. 0.1 mg 4-Hydroxyanisol in den Vorlagekolben zu geben waren, um eine Polymerisation des Produkts zu verhindern. Es konnten 5.49 g (33.3 mmol; 67% Gesamtausbeute) **176** als gelbfarbendes Öl erhalten werden.

C₄H₅BrO₂ (MG = 164.99)

Sdp.: 82°C (25 mbar).

GC-MS (HP5-MS): R_t: 2.84 min.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 6.22 (d, ²J (H,H) = 1.6 Hz, 1 H, CH₂), 6.91 ppm (d, ²J (H,H) = 1.6 Hz, 1 H, CH₂).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 53.4 (OCH₃), 120.9 (CBr), 130.7 (CH₂), 162.3 ppm (CO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3114 (w), 3026 (w), 3001 (w), 2952 (m), 2844 (w), 1724 (s), 1609 (m), 1510 (w), 1434 (m), 1383 (m), 1255 (s), 1189 (m), 1102 (s), 988 (m), 935 (s), 862 (m), 792 (s), 709 (s), 685 cm⁻¹ (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 53 (25), 54 (22), 59 (29), 79 (7), 81 (6), 85 (51), 105 (86), 107 (84), 133 (99), 135 (100), 146 (17), 148 (16), 164 (71) [M⁺], 166 (70) [M⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₅H₇BrO₂, ber.: 163.947, gef.: 163.947.

6.5 Benzylische Kupplungsprodukte

6.5.1 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Kupplung unter Verwendung des Diethanolaminoboronats (**128**)^[94,96]

In einem spitzen Schlenkrohr werden dem in THF gelösten Diethanolaminoboronat (**128**) unter Argonatmosphäre 1.05 - 1.2 eq entgaste 5%ige H₂SO₄-Lösung (ca. 0.53 M) zugesetzt. Nach 45 min Rühren bei RT wird der klaren Suspension zur besseren Phasentrennung etwas festes NaCl zugegeben, die wässrige Phase abpipettiert und mit wenig THF extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Molsieb (4 Å) getrocknet. Dabei ist grundsätzlich darauf zu achten, dass möglichst wenig Luft an die Lösung mit der gebildeten Boronsäure gelangt, da diese sehr oxidationsempfindlich ist.

In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden unter Argonatmosphäre 0.08 - 0.09 eq (8 - 9 mol%) [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-palladium(II)-chlorid (als CH₂Cl₂-Addukt) und 3 eq K₂CO₃ oder Cs₂CO₃ vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wird dreimal evakuiert und wieder mit Argon belüftet, bevor die Boronsäurelösung zugegeben und mit THF nachgespült wird. Zuletzt wird das zu kuppelnde Aryltriflat oder Arylbromid (1.0 - 1.2 eq) zugesetzt und so viel dest. Wasser, dass die Reaktionslösung einem THF/H₂O-Verhältnis von etwa 10+1 entspricht. Die Reaktion wird dann über einen längeren Zeitraum erhitzt.

Zur Isolation des Produkts wird das Reaktionsgemisch mit Wasser aufgenommen und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 1 M NaOH- und gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen des Lösemittels erfolgt die Reinigung des Rohprodukts per Flash-Säulenchromatographie. Unzureichend abtrennbare Reste detriflierter bzw. dehalogenerter Kupplungsreagenzien sind bei erhöhter Temperatur am Ölpumpenvakuum zu entfernen.

6.5.2 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Kupplung unter Verwendung des Kaliumtrifluoroborats (**68**)^[67]

In einem ausgeheizten Schlenkrohr werden unter Argonatmosphäre 0.08 eq (8 mol%) [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-palladium(II)-chlorid (als CH₂Cl₂-Addukt), 3 eq K₂CO₃ und das Kaliumtrifluoroborat (**68**) vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wird dreimal evakuiert und wieder mit Argon belüftet, bevor THF/H₂O im Verhältnis 10+1 zugesetzt wird. Zuletzt erfolgt die Zugabe des Aryltriflats (1.0 - 1.05 eq) und die Reaktionslösung wird für 7 - 9 Tage bei 60°C gehalten.

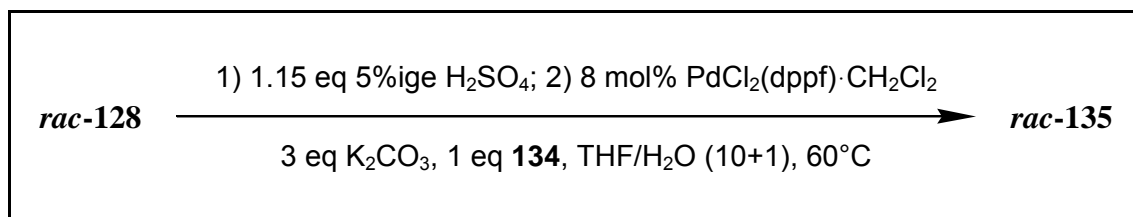
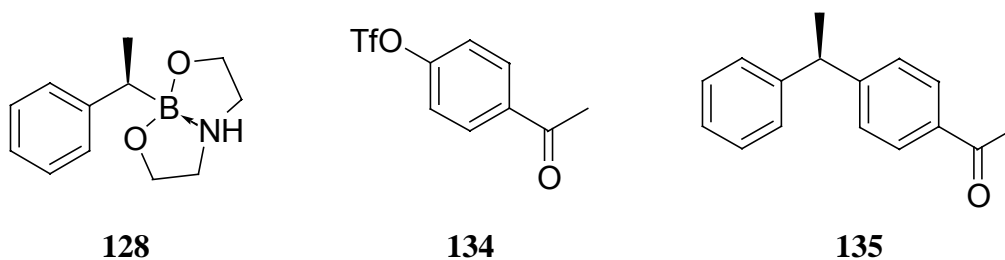
Zur Isolation des Produkts wird das Reaktionsgemisch mit Wasser aufgenommen und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 1 M NaOH- und gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen des Lösemittels erfolgt die Reinigung des Rohprodukts per Flash-Säulenchromatographie. Unzureichend abtrennbare Reste detriflierter Kupplungsreagenzien sind bei erhöhter Temperatur am Ölpumpenvakuum zu entfernen.

6.5.3 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Kupplung unter Verwendung von BBN-Substraten^[104]

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wird unter Argonatmosphäre das BBN-Kupplungssubstrat in abs. DMF/THF (5+1) vorgelegt. Dazu werden 0.05 eq (5 mol%) [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-palladium(II)-chlorid (als CH₂Cl₂-Addukt), 1.5 eq K₃PO₄ und das zu kuppelnde Bromolefin oder Arylbromid (1.0 - 1.5 eq) gegeben. Die Reaktionslösung ist dann über Nacht bei 50°C zu halten.

Zur Isolation racemischer Produkte wird das Reaktionsgemisch mit Wasser aufgenommen und dreimal mit MTBE oder Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die bei der Verwendung nichtracemischer Substrate modifizierten Vorgehensweisen zur Aufarbeitung sind in den einzelnen Fällen gesondert geschildert. Nach Einengen des Lösemittels erfolgt die Reinigung des Rohprodukts per Flash-Säulenchromatographie. Unzureichend abtrennbare Reste dehalogenerter Kupplungsreagenzien sind bei erhöhter Temperatur am Ölpumpenvakuum zu entfernen.

6.5.4 (*R**)-1-[4-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (*rac*-135)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.1 wurden 109 mg (0.5 mmol) *rac*-128 in 3 ml THF mit 550 µl (0.29 mmol; 1.15 eq) 5%iger H₂SO₄-Lösung in die entsprechende Boronsäure umgewandelt. Die abpipettierte wässrige Phase wurde mit 2 ml THF gewaschen. Die getrocknete Substratlösung wurde zu 33 mg (0.04 mmol; 8 mol%; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂

und 207 mg (1.5 mmol) K_2CO_3 gegeben und zweimal mit je 1 ml THF nachgespült. Nach Zugabe von 0.7 ml dest. Wasser und 96 μ l (0.5 mmol; 1.0 eq; 99%) Trifluormethansulfonsäure-(4-acetylphenylester) (**134**) wurde das Reaktionsgemisch über 7 Tage bei 60°C gehalten.

Nach Aufarbeitung, Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) und Entfernen von Acetophenonresten (2 h bei 50°C / 0.5 mbar) konnten 28 mg (0.12 mmol; 25%) *rac*-**135** als hellgelbliches Öl erhalten werden.

$C_{16}H_{16}O$ (MG = 224.30)

DC (CyH/EE = 10+1): $R_f = 0.22$.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 9.04 min.

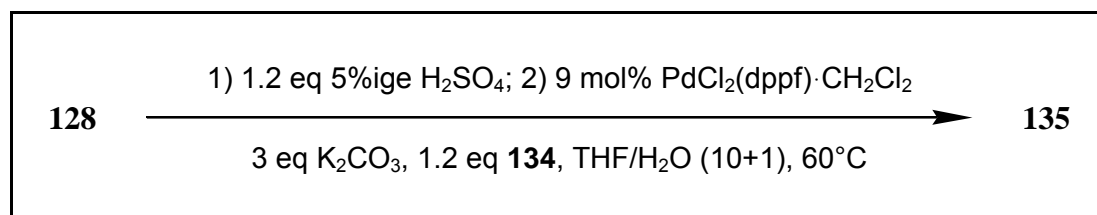
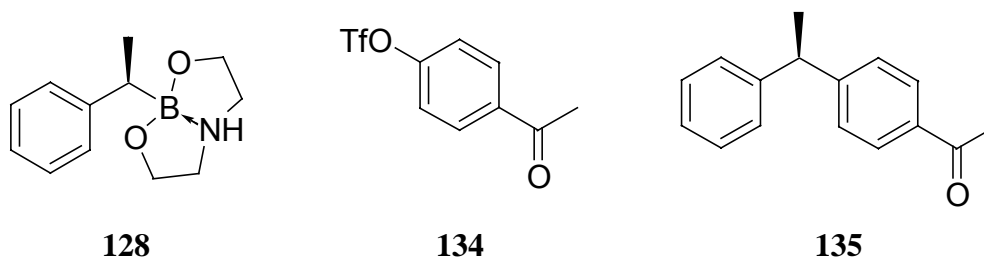
1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.65$ (d, $^3J(H,H) = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3), 2.55 (s, 3 H, CH_3), 4.19 (q, $^3J(H,H) = 7.2$ Hz, 1 H, CH), 7.16-7.32 (m, 7 H, CH), 7.85-7.89 ppm (m, 2 H, CH).

^{13}C -NMR (63 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.5$ (CH_3), 26.5 (CH_3), 44.8 (CH), 126.3 (CH), 127.5 (2 CH), 127.8 (2 CH), 128.5 (4 CH), 135.2 (C), 145.3 (C), 152.0 (C), 197.7 ppm (CO).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3057$ (w), 3025 (w), 2966 (w), 2928 (w), 2872 (w), 1676 (s), 1603 (s), 1567 (w), 1492 (m), 1449 (m), 1410 (m), 1355 (s), 1304 (w), 1265 (s), 1182 (m), 1154 (w), 1121 (w), 1075 (w), 1054 (w), 1027 (m), 1014 (m), 954 (m), 909 (w), 841 (s), 780 (m), 756 (m), 734 (m), 697 (s), 676 (s), 637 (m), 609 cm^{-1} (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (8), 63 (5), 77 (17), 82 (10), 89 (5), 97 (10), 103 (12), 105 (12), 115 (6), 152 (6), 165 (52), 166 (29), 178 (6), 181 (12), 209 (100), 224 (40) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $C_{16}H_{16}O$, ber.: 224.120, gef.: 224.120.

6.5.5 (R)-1-[4-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (**135**)

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.1 wurden 109 mg (0.5 mmol; 99.6% *ee*) **128** in 4 ml THF mit 572 μl (0.30 mmol; 1.2 eq) 5%iger H_2SO_4 -Lösung in die entsprechende Boronsäure umgewandelt. Die abpipettierte wässrige Phase wurde mit 2 ml THF gewaschen. Die getrocknete Substratlösung wurde zu 38 mg (0.05 mmol; 9 mol%; 98%) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 207 mg (1.5 mmol) K_2CO_3 gegeben und zweimal mit je 2 ml THF nachgespült. Nach Zugabe von 1.0 ml dest. Wasser und 115 μl (0.3 mmol; 1.2 eq; 99%) Trifluormethansulfonsäure-(4-acetylphenylester) (**134**) wurde das Reaktionsgemisch über 7 Tage bei 60°C gehalten.

Nach Aufarbeitung, Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) und Entfernen von Acetophenonresten (2 h bei 50°C / 0.5 mbar) konnten 26 mg (0.12 mmol; 23%; 90% *ee*) **135** als hellgelbliches Öl erhalten werden.

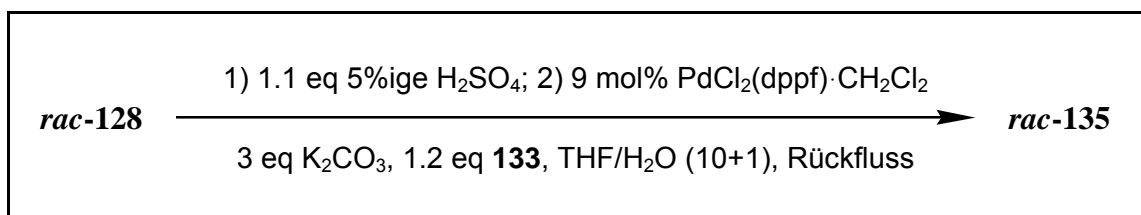
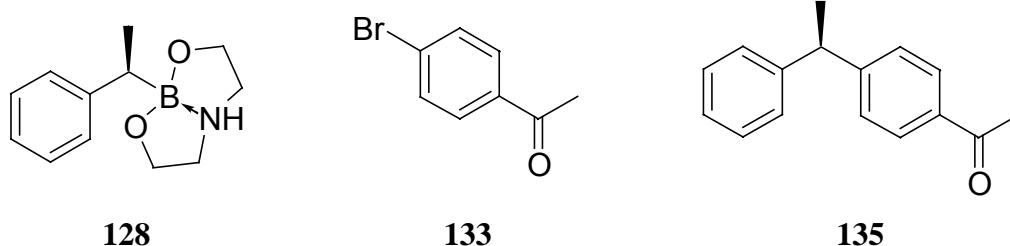
C₁₆H₁₆O (MG = 224.30)

$[\alpha]_D$: siehe 6.5.8.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**135** (6.5.4).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**135** (6.5.4).

Chirale GC: R_t: 128.3 min (**135**), 133.6 min (*ent*-**135**) (6-TBDMS, 135°C isotherm, 0.4 bar, 1.7 ml/min).

6.5.6 (*R**)-1-[4-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (*rac*-135)

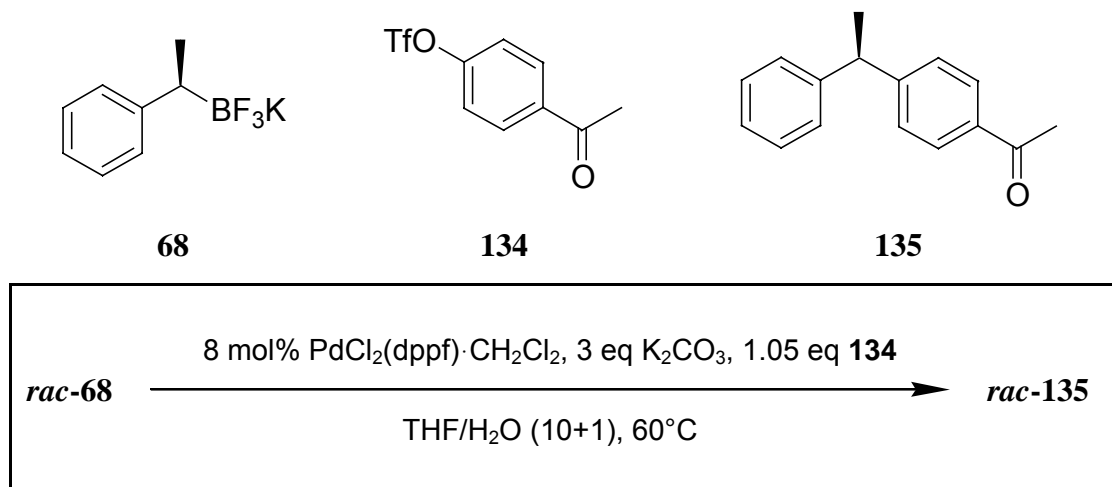
Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.1 wurden 219 mg (1.0 mmol) *rac*-128 in 4 ml THF mit 1.05 ml (0.55 mmol; 1.1 eq) 5%iger H₂SO₄-Lösung in die entsprechende Boronsäure umgewandelt. Die abpipettierte wässrige Phase wurde mit 2 ml THF gewaschen. Die getrocknete Substratlösung wurde zu 75 mg (0.09 mmol; 9 mol%; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ und 417 mg (3.0 mmol) K₂CO₃ gegeben und zweimal mit je 2 ml THF nachgespült. Nach Zugabe von 1.0 ml dest. Wasser und 244 mg (1.2 mmol; 1.2 eq; 98%) 4-Bromacetophenon (**133**) wurde das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

Nach Aufarbeitung, Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) und Entfernen von Acetophenonresten (2 h bei 50°C / 0.5 mbar) konnten 67 mg (0.30 mmol; 30%) *rac*-135 als hellgelbliches Öl erhalten werden.

C₁₆H₁₆O (MG = 224.30)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß 6.5.4.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß 6.5.4.

6.5.7 (R*)-1-[4-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (*rac*-135)


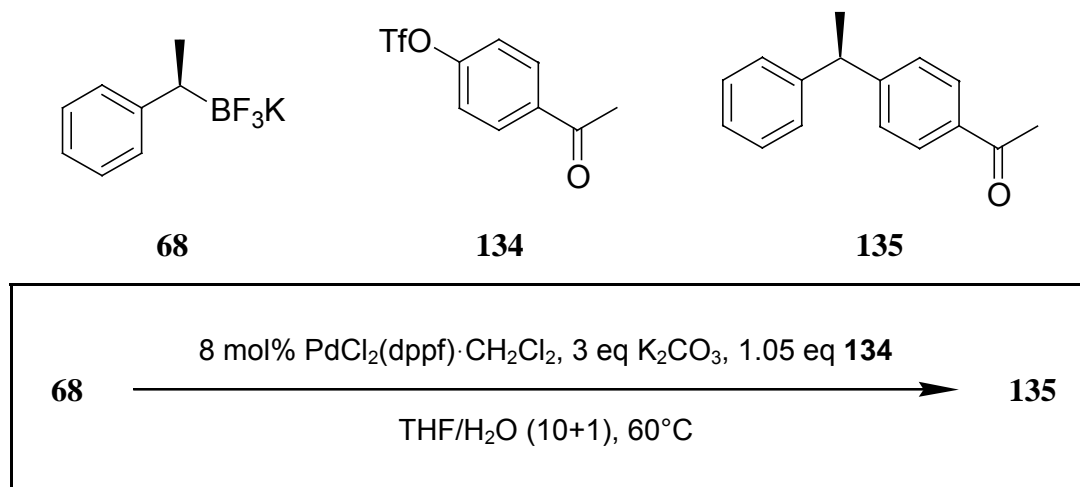
Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.2 wurden 106 mg (0.5 mmol) *rac*-68 mit 33 mg (0.04 mmol; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ und 207 mg (1.5 mmol) K₂CO₃ in 7.7 ml THF/H₂O (10+1) gelöst. Nach Zugabe von 100 µl (0.53 mmol; 1.05 eq; 99%) Trifluormethansulfonsäure-(4-acetylphenylester) (134) wurde das Reaktionsgemisch über 7 Tage bei 60°C gehalten.

Nach Aufarbeitung, Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) und Entfernen von Acetophenonresten (2 h bei 50°C / 0.5 mbar) konnten 36 mg (0.16 mmol; 32%) *rac*-135 als hellgelbliches Öl erhalten werden.

C₁₆H₁₆O (MG = 224.30)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß 6.5.4.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß 6.5.4.

6.5.8 (R)-1-[4-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (**135**)

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.2 wurden 130 mg (0.61 mmol; 98% *ee*) **68** mit 41 mg (0.05 mmol; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ und 254 mg (1.84 mmol) K₂CO₃ in 9.4 ml THF/H₂O (10+1) gelöst. Nach Zugabe von 123 µl (0.64 mmol; 1.05 eq; 99%) Trifluormethansulfonsäure-(4-acetylphenylester) (**134**) wurde das Reaktionsgemisch über 9 Tage bei 60°C gehalten.

Zur Aufarbeitung wurde die Rohproduktlösung mit halbgesättigter NH₄Cl-Lösung aufgenommen, dreimal mit MTBE extrahiert, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) und Entfernen von Acetophenonresten (2 h bei 50°C / 0.5 mbar) konnten 45 mg (0.20 mmol; 33%; 90% *ee*) **135** als hellgelbliches Öl erhalten werden.

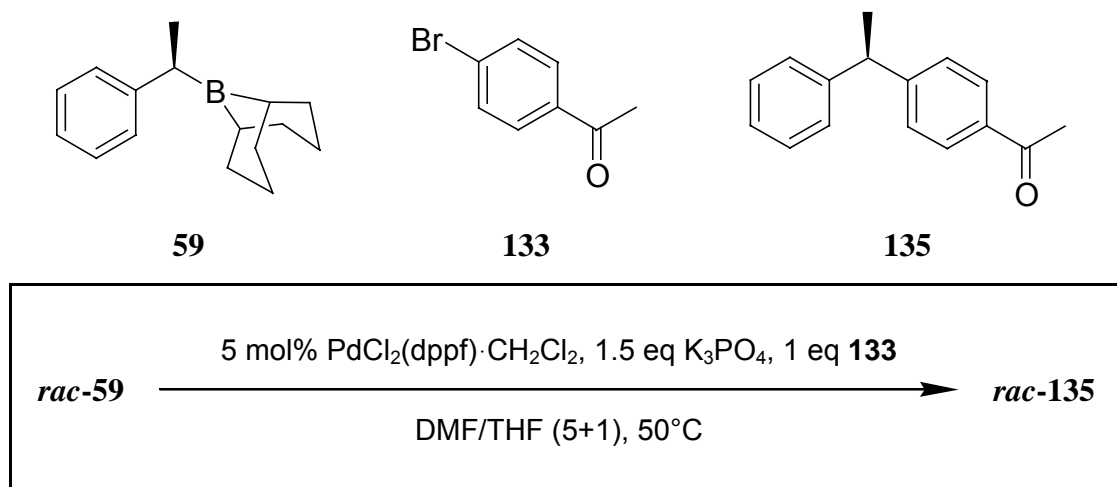
C₁₆H₁₆O (MG = 224.30)

[α]_D (20°C, CHCl₃, c = 0.92): [α]₅₈₉ = -6.7°; [α]₅₄₆ = -7.6°; [α]₄₀₅ = -17.2°.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**135** (6.5.4).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**135** (6.5.4).

Chirale GC: gemäß 6.5.5.

6.5.9 (R*)-1-[4-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (*rac*-135)


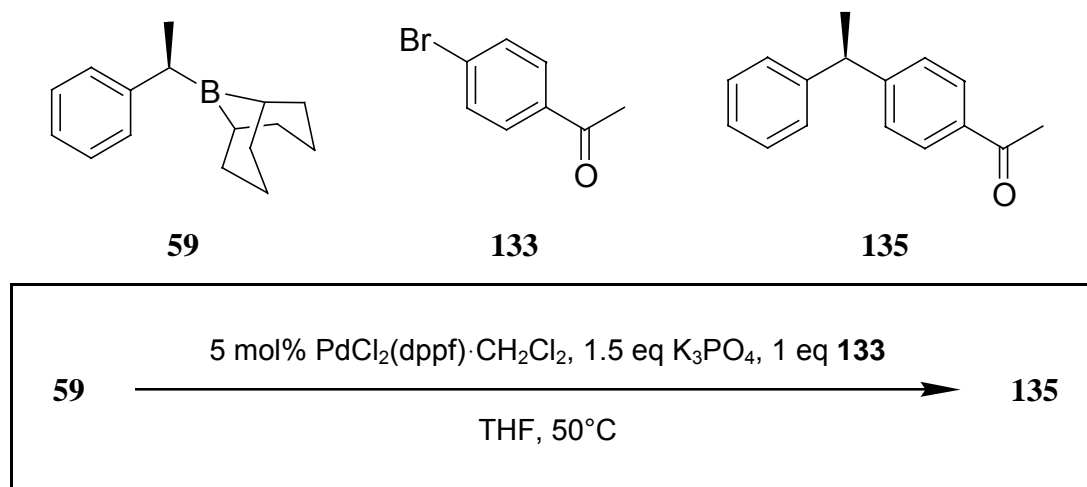
Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.3 wurden 113 mg (0.5 mmol) *rac*-59 in 6 ml abs. DMF/THF (5+1) vorgelegt. Dazu wurden 21 mg (0.03 mmol; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂, 164 mg (0.75 mmol; 97%) K₃PO₄ und 102 mg (0.5 mmol; 1.0 eq; 98%) 4-Bromacetophenon (**133**) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 50°C gerührt.

Bei der Aufarbeitung wurde mit MTBE extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) und Entfernen von Acetophenonresten (2 h bei 50°C / 0.5 mbar) konnten 28 mg (0.12 mmol; 25%) *rac*-135 als hellgelbliches Öl erhalten werden.

C₁₆H₁₆O (MG = 224.30)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß 6.5.4.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß 6.5.4.

6.5.10 (R)-1-[4-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (**135**)

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.3 wurden 185 mg (0.82 mmol; 95% *ee*) **59** in 8 ml abs. THF vorgelegt. Dazu wurden 34 mg (0.04 mmol; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂, 269 mg (1.23 mmol; 97%) K₃PO₄ und 167 mg (0.82 mmol; 1.0 eq; 98%) 4-Bromacetophenon (**133**) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 50°C gehalten.

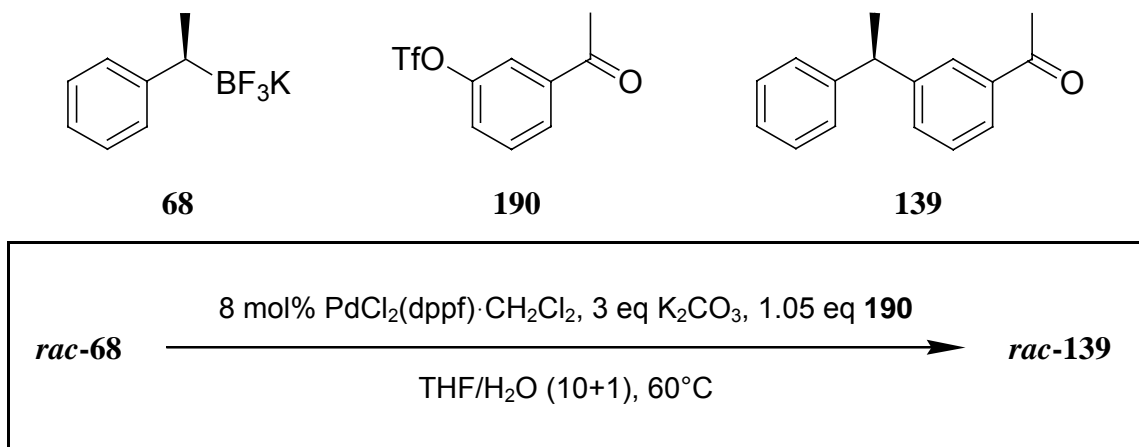
Zur Aufarbeitung wurde die Rohproduktlösung lediglich über Kieselgel filtriert und mit trockenem THF nachgewaschen. Anschließende Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) und Entfernen von Acetophenonresten (2 h bei 50°C / 0.5 mbar) ergaben 39 mg (0.17 mmol; 21%; 8% *ee*) **135** als hellgelbliches Öl.

C₁₆H₁₆O (MG = 224.30)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**135** (6.5.4).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**135** (6.5.4).

Chirale GC: gemäß 6.5.5.

6.5.11 (*R**)-1-[3-(1-Phenylethyl)-phenyl]-ethanon (*rac*-139)

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.2 wurden 106 mg (0.5 mmol) *rac*-**68** mit 33 mg (0.04 mmol; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ und 207 mg (1.5 mmol) K₂CO₃ in 7.7 ml THF/H₂O (10+1) gelöst. Nach Zugabe von 141 mg (0.53 mmol; 1.05 eq; 99%) Trifluormethansulfonsäure-(3-acetylphenylester) (**190**) wurde das Reaktionsgemisch über 9 Tage bei 60°C gehalten.

Nach Aufarbeitung, Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 50+1) und Entfernen von Acetophenonresten (2 h bei 50°C / 0.5 mbar) konnten 23 mg (0.10 mmol; 21%) *rac*-**139** als hellgelbliches Öl erhalten werden.

C₁₆H₁₆O (MG = 224.30)

DC (CyH/EE = 10+1): R_f = 0.16.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 8.88 min.

H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.66 (d, ³J(H,H) = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 2.56 (s, 3 H, CH₃), 4.20 (q, ³J(H,H) = 7.2 Hz, 1 H, CH), 7.15-7.42 (m, 7 H, CH), 7.76 (d, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 1 H, CH), 7.85 ppm (s, 1 H, CH).

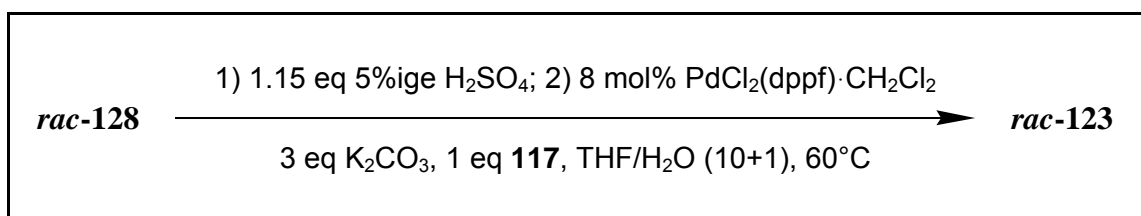
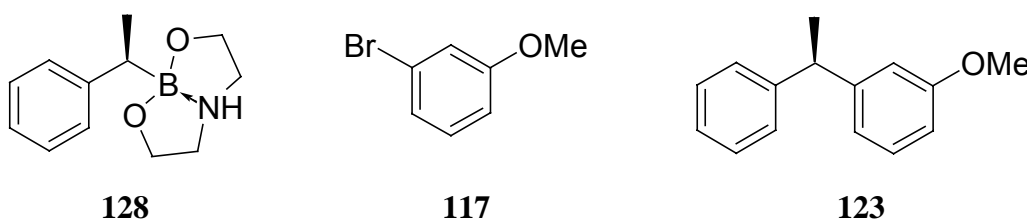
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (CH₃), 26.6 (CH₃), 44.7 (CH), 126.3 (CH), 126.3 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.6 (CH), 132.5 (CH), 137.3 (C), 145.6 (C), 147.0 (C), 198.2 ppm (CO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3058 (w), 3024 (w), 2965 (w), 2926 (w), 2850 (w), 1681 (s), 1597 (m), 1582 (m), 1493 (m), 1450 (m), 1433 (m), 1373 (m), 1355 (s), 1269 (s), 1256 (s), 1177 (m), 1081 (w), 1056 (w), 1027 (m), 983 (w), 961 (m), 910 (m), 846 (w), 801 (s), 761 (s), 695 cm⁻¹ (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (9), 63 (5), 77 (19), 82 (11), 89 (6), 97 (12), 103 (13), 105 (16), 115 (7), 139 (5), 152 (8), 165 (61), 166 (32), 178 (8), 181 (19), 191 (7), 194 (6), 209 (100), 224 (55) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $C_{16}H_{16}O$, ber.: 224.120, gef.: 224.120.

6.5.12 (*R**)-3-(1-Phenylethyl)-anisol (*rac*-123)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.1 wurden 109 mg (0.5 mmol) *rac*-128 in 3 ml THF mit 550 μ l (0.29 mmol; 1.15 eq) 5%iger H_2SO_4 -Lösung in die entsprechende Boronsäure umgewandelt. Die abpipettierte wässrige Phase wurde mit 2 ml THF gewaschen. Die getrocknete Substratlösung wurde zu 33 mg (0.04 mmol; 8 mol%; 98%) $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ und 207 mg (1.5 mmol) K_2CO_3 gegeben und zweimal mit je 1 ml THF nachgespült. Nach Zugabe von 0.7 ml dest. Wasser und 64 μ l (0.5 mmol; 1.0 eq; 98%) 3-Bromanisol (**117**) wurde das Reaktionsgemisch über 7 Tage bei 60°C gehalten.

Nach Aufarbeitung, Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Gradient: $CyH_{100\%} \rightarrow CyH/EE = 50+1$) und Entfernen von Edukt- (**117**) und Anisolresten (2 h bei 35°C / 0.4 mbar) konnten 16 mg (0.08 mmol; 15%) *rac*-123 als hellgelbliches Öl erhalten werden.

$C_{15}H_{16}O$ (MG = 212.29)

DC ($CyH/EE = 10+1$): $R_f = 0.44$.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 8.19 min.

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.61$ (d, $^3J(H,H) = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 4.10 (q, $^3J(H,H) = 7.2$ Hz, 1 H, CH), 6.69-6.82 (m, 3 H, CH), 7.16-7.27 ppm (m, 6 H, CH).

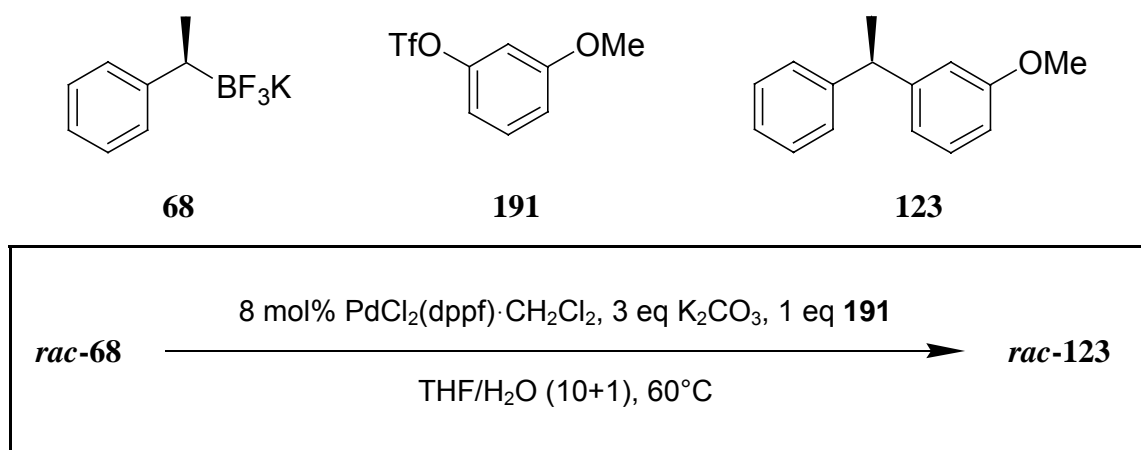
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.8$ (CH_3), 44.8 (CH), 55.1 (OCH_3), 110.9 (CH), 113.8 (CH), 120.1 (CH), 126.0 (CH), 127.6 (2 CH), 128.3 (2 CH), 129.3 (CH), 146.2 (C), 148.0 (C), 159.6 ppm (C).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3057$ (w), 3024 (w), 2961 (m), 2925 (m), 2870 (w), 2851 (w), 1597 (s), 1582 (s), 1486 (s), 1451 (s), 1433 (m), 1373 (w), 1313 (w), 1283 (m), 1261 (s), 1219 (m), 1151 (m), 1040 (s), 1027 (m), 983 (w), 962 (w), 874 (w), 855 (w), 773 (m), 760 (s), 697 (s), 610 cm^{-1} (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (5), 77 (11), 91 (8), 103 (7), 105 (6), 115 (5), 153 (17), 165 (37), 182 (26), 197 (100), 212 (62) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}$, ber.: 212.120, gef.: 212.120.

6.5.13 (*R**)-3-(1-Phenylethyl)-anisol (*rac*-123)



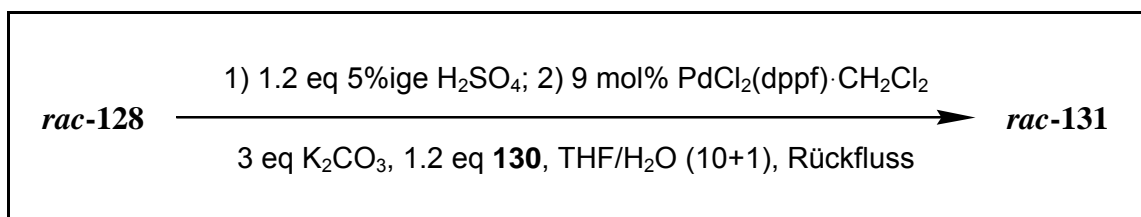
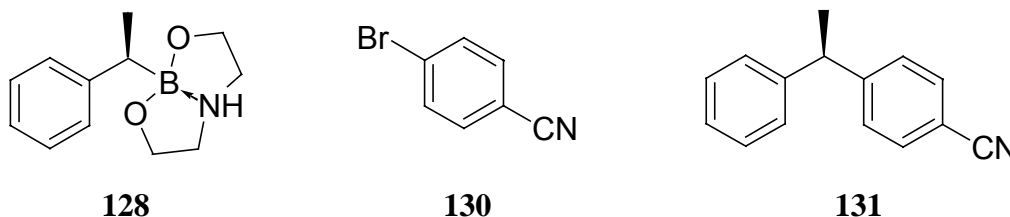
Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.2 wurden 106 mg (0.5 mmol) *rac*-**68** mit 33 mg (0.04 mmol; 98%) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 207 mg (1.5 mmol) K_2CO_3 in 7.7 ml THF/ H_2O (10+1) gelöst. Nach Zugabe von 128 mg (0.5 mmol; 1.0 eq) Trifluormethansulfonsäure-(3-methoxyphenylester) (**191**) wurde das Reaktionsgemisch über 9 Tage bei 60°C gehalten.

Nach Aufarbeitung, Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Gradient: $\text{CyH}_{100\%} \rightarrow \text{CyH}/\text{EE} = 50+1$) und Entfernen von Edukt- (**191**) und Anisolresten (2 h bei 35°C / 0.4 mbar) konnten 23 mg (0.11 mmol; 22%) *rac*-**123** als hellgelbliches Öl erhalten werden.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}$ (MG = 212.29)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): gemäß 6.5.12.

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): gemäß 6.5.12.

6.5.14 (*R**)-4-(1-Phenylethyl)-benzonitril (*rac*-131)

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.1 wurden 186 mg (0.85 mmol) *rac*-128 in 4 ml THF mit 972 μl (0.51 mmol; 1.2 eq) 5%iger H_2SO_4 -Lösung in die entsprechende Boronsäure umgewandelt. Die abpipettierte wässrige Phase wurde mit 2 ml THF gewaschen. Die getrocknete Substratlösung wurde zu 64 mg (0.08 mmol; 9 mol%; 98%) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 352 mg (2.55 mmol) K_2CO_3 gegeben und zweimal mit je 2 ml THF nachgespült. Nach Zugabe von 1.0 ml dest. Wasser und 188 mg (1.02 mmol; 1.2 eq; 99%) 4-Brombenzonitril (**130**) wurde das Reaktionsgemisch über 3 Tage unter Rückfluss erhitzt.

Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) konnten 35 mg (0.17 mmol; 20%) *rac*-131 als gelbfarbenes Öl erhalten werden.

C₁₅H₁₃N (MG = 207.27)

DC (CyH/EE = 10+1): $R_f = 0.17$.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 8.68 min.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.60$ (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3), 4.15 (q, $^3J(\text{H,H}) = 7.2$ Hz, 1 H, CH), 7.12-7.21 (m, 3 H, CH), 7.23-7.28 (m, 4 H, CH), 7.48-7.57 ppm (m, 2 H, CH).

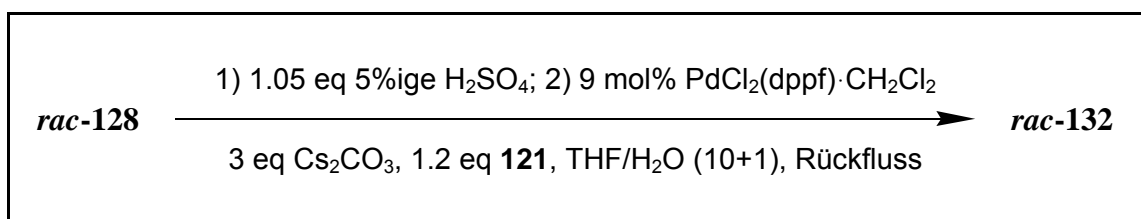
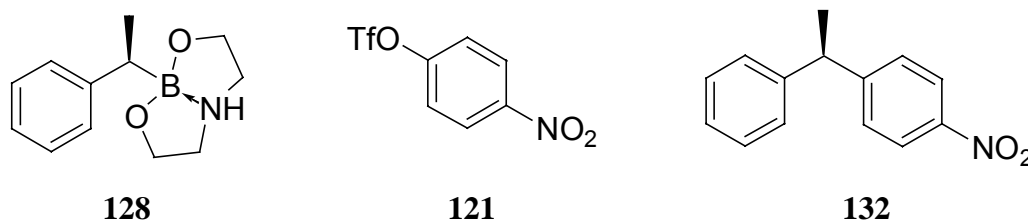
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.4$ (CH_3), 44.8 (CH), 109.9 (C), 118.9 (CN), 126.6 (CH), 127.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.6 (2 CH), 132.2 (2 CH), 144.6 (C), 151.9 ppm (C).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3057$ (w), 3026 (w), 2968 (w), 2929 (w), 2873 (w), 2225 (s), 1726 (w), 1605 (s), 1586 (w), 1501 (m), 1491 (m), 1449 (m), 1410 (w), 1374 (w), 1275 (w), 1176 (w), 1068 (m), 1027 (m), 1018 (m), 841 (s), 764 (s), 730 (m), 699 cm^{-1} (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (9), 63 (5), 77 (13), 82 (5), 152 (5), 165 (29), 177 (6), 190 (25), 192 (100), 207 (36) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $C_{15}H_{13}N$, ber.: 207.105, gef.: 207.105.

6.5.15 (*R**)-4-(1-Phenylethyl)-nitrobenzol (*rac*-132)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.1 wurden 219 mg (1.0 mmol) *rac*-128 in 4 ml THF mit 1.0 ml (0.53 mmol; 1.05 eq) 5%iger H_2SO_4 -Lösung in die entsprechende Boronsäure umgewandelt. Die abpipettierte wässrige Phase wurde mit 2 ml THF gewaschen. Die getrocknete Substratlösung wurde zu 75 mg (0.09 mmol; 9 mol%; 98%) $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ und 987 mg (3.0 mmol; 99%) Cs_2CO_3 gegeben und zweimal mit je 2 ml THF nachgespült. Nach Zugabe von 1.0 ml dest. Wasser und 329 mg (1.2 mmol; 1.2 eq; 99%) Trifluormethansulfonsäure-(4-nitrophenylester) (**121**) wurde das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) konnten 45 mg (0.20 mmol; 20%) *rac*-132 als gelbfarbendes Öl erhalten werden.

$C_{14}H_{13}NO_2$ (MG = 227.26)

DC (CyH/EE = 10+1): R_f = 0.28.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 9.26 min.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.66 (d, 3J (H,H) = 7.2 Hz, 3 H, CH_3), 4.24 (q, 3J (H,H) = 7.2 Hz, 1 H, CH), 7.17-7.38 (m, 7 H, CH), 8.10-8.14 ppm (m, 2 H, CH).

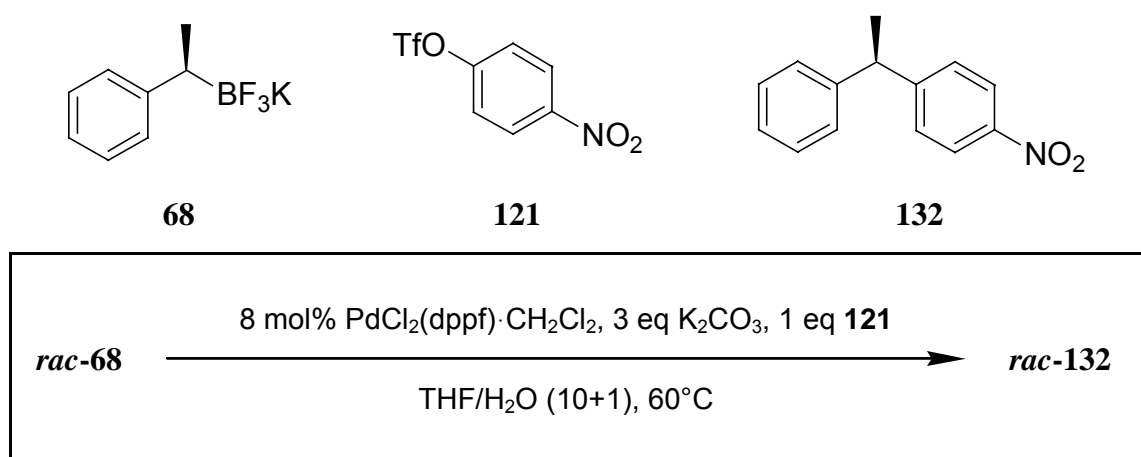
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.5 (CH_3), 44.7 (CH), 123.7 (2 CH), 126.7 (CH), 127.5 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.7 (2 CH), 144.5 (C), 146.4 (C), 154.0 ppm (C).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3059 (w), 3024 (w), 2967 (w), 2926 (w), 2849 (w), 1724 (w), 1684 (w), 1593 (s), 1513 (s), 1491 (s), 1449 (s), 1420 (w), 1336 (s), 1284 (m), 1248 (w), 1210 (m), 1180 (m), 1140 (m), 1108 (s), 1055 (m), 1027 (m), 1013 (m), 966 (w), 921 (w), 882 (m), 855 (s), 778 (m), 752 (s), 737 (s), 696 (s), 648 cm^{-1} (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (11), 63 (7), 77 (21), 89 (6), 103 (11), 105 (13), 115 (8), 139 (6), 153 (17), 165 (68), 166 (48), 181 (8), 212 (100), 227 (42) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, ber.: 227.095, gef.: 227.094.

6.5.16 (*R*^{*})-4-(1-Phenylethyl)-nitrobenzol (*rac*-132)



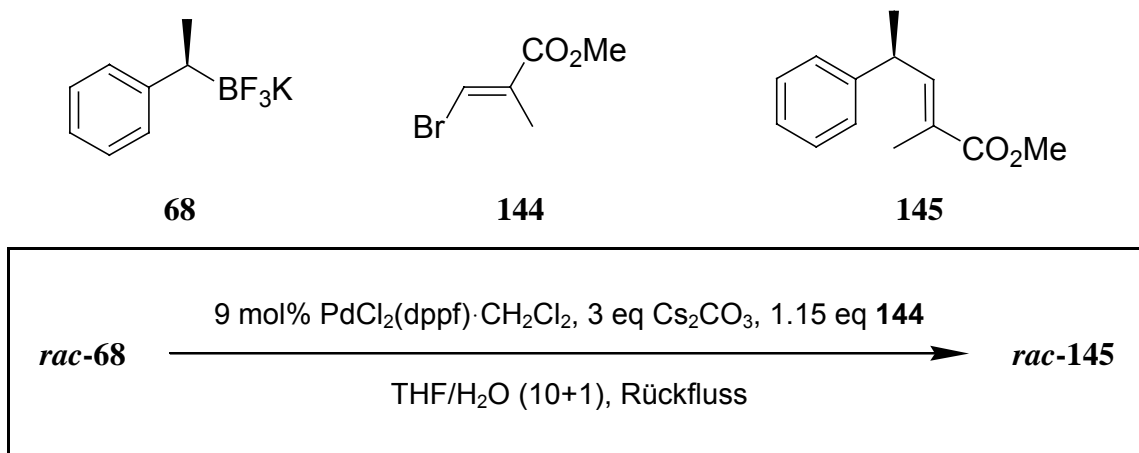
Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.2 wurden 106 mg (0.5 mmol) *rac*-**68** mit 33 mg (0.04 mmol; 98%) $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 207 mg (1.5 mmol) K_2CO_3 in 7.7 ml THF/ H_2O (10+1) gelöst. Nach Zugabe von 137 mg (0.5 mmol; 1.0 eq) Trifluormethansulfonsäure-(4-nitrophenylester) (**121**) wurde das Reaktionsgemisch über 9 Tage bei 60°C gehalten.

Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Gradient: $\text{CyH}_{100\%}$ → $\text{CyH}/\text{EE} = 50+1$) konnten 32 mg (0.14 mmol; 28%) *rac*-**132** als gelbfarbendes Öl erhalten werden.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (MG = 227.26)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): gemäß 6.5.15.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): gemäß 6.5.15.

6.5.17 (4*S**)-(2*E*)-2-Methyl-4-phenylpent-2-ensäuremethylester (*rac*-145)

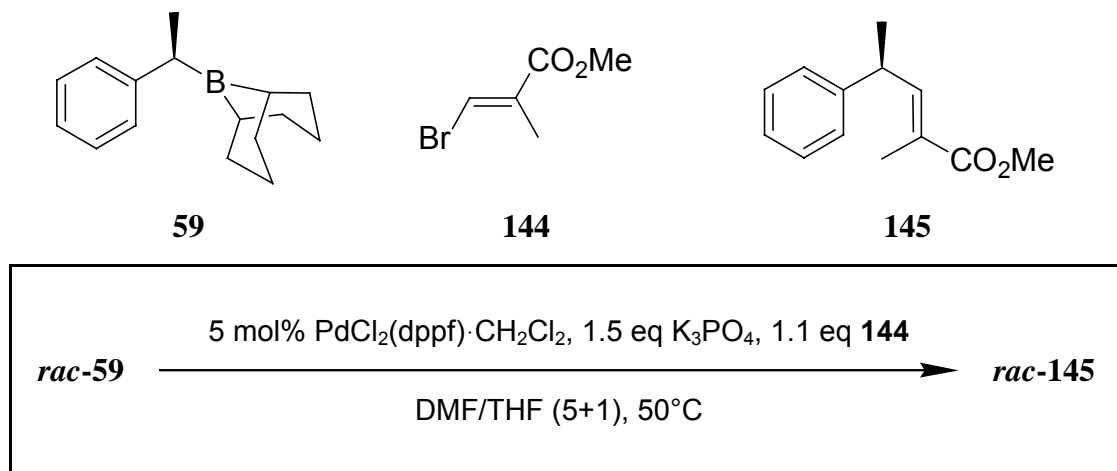
In Analogie zur allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.2 wurden 159 mg (0.75 mmol) *rac*-**68** mit 56 mg (0.07 mmol; 9 mol%; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ und 741 mg (2.25 mmol; 99%) Cs₂CO₃ in 5.5 ml THF/H₂O (10+1) gelöst. Nach Zugabe von 154 mg (0.86 mmol; 1.15 eq) (*E*)-3-Brom-2-methylacrylsäuremethylester (**144**) wurde das Reaktionsgemisch über 2 Tage unter Rückfluss erhitzt.

Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) konnten 6 mg (0.03 mmol; 4%) *rac*-**145** als hellgelbliches Öl erhalten werden.

C₁₃H₁₆O₂ (MG = 204.27)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß 6.5.18.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß 6.5.18.

6.5.18 (4*S**)-(2*E*)-2-Methyl-4-phenylpent-2-ensäuremethylester (*rac*-145)

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.3 wurden 113 mg (0.5 mmol) *rac*-**59** in 6 ml abs. DMF/THF (5+1) vorgelegt. Dazu wurden 21 mg (0.03 mmol; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂, 164 mg (0.75 mmol; 97%) K₃PO₄ und 99 mg (0.55 mmol; 1.1 eq) (*E*)-3-Brom-2-methylacrylsäuremethylester (**144**) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 50°C gerührt. Bei der Aufarbeitung wurde mit MTBE extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) fielen 36 mg (0.18 mmol; 35%) *rac*-**145** als hellgelbliches Öl an.

C₁₃H₁₆O₂ (MG = 204.27)

DC (CyH/EE = 10+1): R_f = 0.33.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 7.31 min.

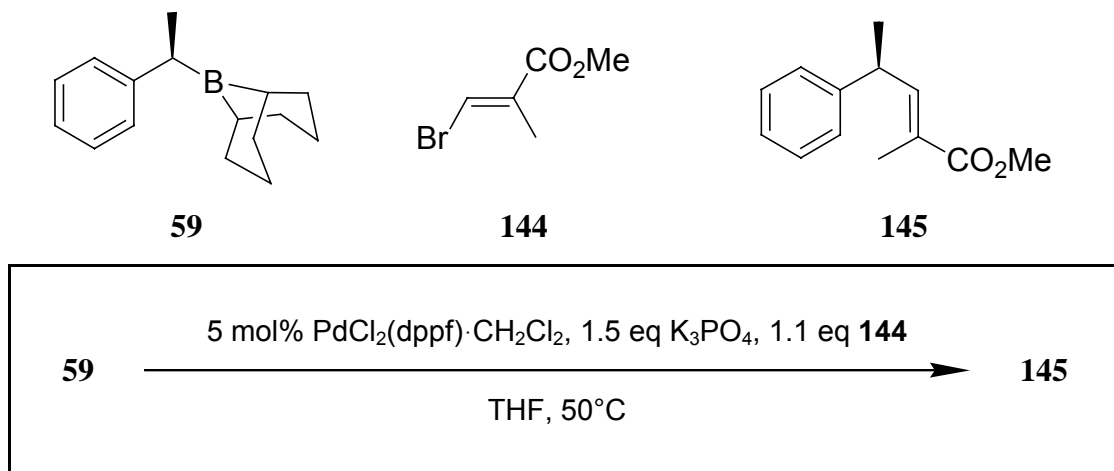
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (d, ³J(H,H) = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 1.89 (d, ⁴J(H,H) = 1.3 Hz, 3 H, CH₃), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.74-3.80 (m, 1 H, CH), 6.85 (dq, ³J(H,H) = 10.0 Hz, ⁴J(H,H) = 1.3 Hz, 1 H, CH), 7.18-7.37 ppm (m, 5 H, CH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 12.5 (CH₃), 21.2 (CH₃), 38.7 (CH), 51.7 (OCH₃), 126.3 (C), 126.4 (CH), 126.9 (2 CH), 128.6 (2 CH), 144.4 (C), 146.2 (CH), 168.7 ppm (CO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3023 (w), 2947 (m), 2923 (m), 2867 (w), 1709 (s), 1645 (m), 1622 (w), 1600 (w), 1491 (m), 1433 (s), 1386 (m), 1356 (m), 1276 (s), 1235 (s), 1193 (s), 1138 (s), 1105 (s), 1080 (m), 1019 (s), 970 (m), 955 (m), 907 (w), 825 (m), 742 (s), 698 cm⁻¹ (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 51 (6), 77 (12), 91 (11), 105 (14), 115 (13), 117 (13), 129 (50), 145 (100), 157 (8), 172 (18), 204 (8) [M⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₃H₁₆O₂, ber.: 204.115, gef.: 204.113.

6.5.19 (4*S*)-(2*E*)-2-Methyl-4-phenylpent-2-ensäuremethylester (**145**)

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.3 wurden 174 mg (0.77 mmol; 98% *ee*) **59** in 7.5 ml abs. THF vorgelegt. Dazu wurden 32 mg (0.04 mmol; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂, 253 mg (1.16 mmol; 97%) K₃PO₄ und 152 mg (0.85 mmol; 1.1 eq) (*E*)-3-Brom-2-methylacrylsäuremethylester (**144**) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 50°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde die Rohproduktlösung lediglich über eine Schicht bestehend aus Celite, Aktivkohle und Kieselgel unter Argonatmosphäre filtriert und mit trockenem THF nachgewaschen. Anschließende Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) ergaben 48 mg (0.23 mmol; 31%; 50% *ee*) **145** als hellgelbliches Öl.

C₁₃H₁₆O₂ (MG = 204.27)

$[\alpha]_{\lambda}$ (20°C, CHCl₃, c = 1.2): $[\alpha]_{589} = +18.3^\circ$; $[\alpha]_{546} = +22.1^\circ$.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**145** (6.5.18).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**145** (6.5.18).

Chirale GC: R_t: 69.1 min (**145**), 70.7 min (*ent*-**145**) (6-TBDMS, 95°C isotherm, 0.5 bar, 2.7 ml/min).

6.6 Synthese der homologisierten Organobor-Kupplungssubstrate

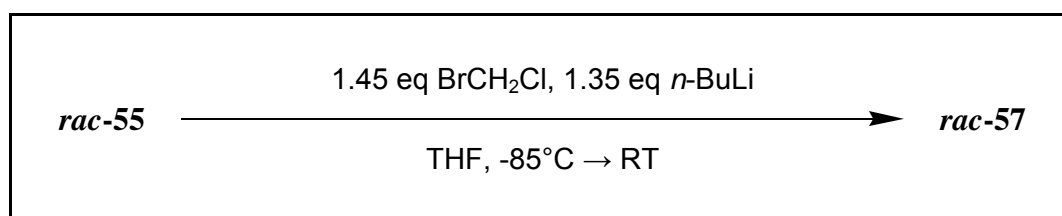
6.6.1 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Homologisierung von Pinakolboronaten^[44c]

In einem ausgeheizten, mit Septum zu versehenen Schlenkkolben wird unter Argonatmosphäre das zu homologisierende Pinakolboronat (1 eq) in abs. THF gelöst und mit 1.45 eq Bromchlormethan versetzt. Bei -85°C (das Isopropanol-Trockeneisbad ist mit flüssigem Stickstoff zusätzlich zu kühlen) werden über einen längeren Zeitraum hinweg 1.35 eq *n*-BuLi (ca. 1.6 M Lösung in Hexan) zugetropft. Anschließend wird die Reaktion im Kältebad über Nacht auf RT erwärmen lassen.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung eingeeengt und mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (ca. 10 ml/mmol) aufgenommen. Die wässrige Phase wird viermal mit dest. Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Zur weiteren Reinigung des Rohprodukts genügt eine Filtration über Kieselgel mit CyH/EE (20+1).

Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler GC erfolgt hier ebenfalls über die durch Oxidation zu erhaltenden Alkohole wie unter 6.2.2 geschildert.

6.6.2 (*S**)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-phenylpropyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (*rac*-57)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.6.1 wurden 1.01 g (4.35 mmol) Pinakolboronat **rac-55** und 414 μl (6.31 mmol; 99%) Bromchlormethan in 18 ml abs. THF vorgelegt. Bei -85°C wurden innerhalb von 60 min 3.63 ml (5.87 mmol; 1.62 M) *n*-BuLi zugetropft.

Nach Isolation konnten 1.06 g (4.32 mmol; 99%) **rac-57** als farbloses Öl erhalten werden.

C₁₅H₂₃BO₂ (MG = 246.16)DC (CyH/EE = 10+1): R_f = 0.28.GC-MS (HP5-MS): R_t: 7.33 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.07-1.22 (m, 2 H, CH₂), 1.14 (s, 12 H, CH₃), 1.26 (d, ³J(H,H) = 6.8 Hz, 3 H, CH₃), 3.02 (se, ³J(H,H) = 7.3 Hz, 1 H, CH), 7.09-7.15 (m, 1 H, CH), 7.20-7.27 ppm (m, 4 H, CH).

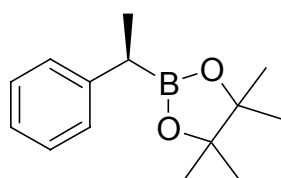
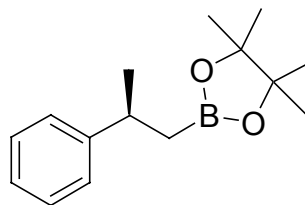
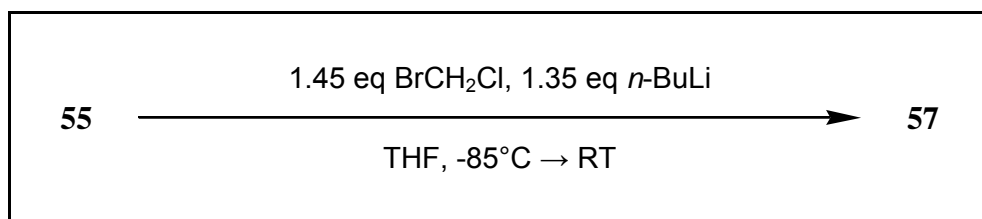
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (br, CH₂), 24.6 (2 CH₃), 24.7 (2 CH₃), 24.9 (CH₃), 35.8 (CH), 82.9 (2 C), 125.6 (CH), 126.6 (2 CH), 128.1 (2 CH), 149.2 ppm (C).

¹¹B-NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 36.5 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3058 (w), 3023 (w), 2976 (m), 2928 (w), 1602 (w), 1493 (m), 1452 (m), 1364 (s), 1320 (s), 1269 (m), 1215 (m), 1181 (m), 1164 (s), 1143 (s), 1109 (m), 1068 (w), 1011 (w), 966 (s), 902 (w), 875 (m), 844 (s), 817 (w), 759 (s), 742 (w), 698 (s), 674 cm⁻¹ (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 84 (57), 105 (100), 118 (8), 128 (28), 131 (34), 146 (52), 202 (18), 231 (62), 246 (21) [M⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₅H₂₃BO₂, ber.: 246.179, gef.: 246.179.

6.6.3 (S)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-phenylpropyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (57)**55****57**

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.6.1 wurden 411 mg (1.77 mmol; 96% *ee*) Pina-kolboronat **55** und 169 µl (2.57 mmol; 99%) Bromchlormethan in 7.5 ml abs. THF vorgelegt. Bei -85°C wurden innerhalb von 25 min 1.49 ml (2.39 mmol; 1.60 M) *n*-BuLi zugetropft. Nach Isolation konnten 417 mg (1.69 mmol; 96%; 96% *ee*) **57** als farbloses Öl erhalten werden.

C₁₅H₂₃BO₂ (MG = 246.16)

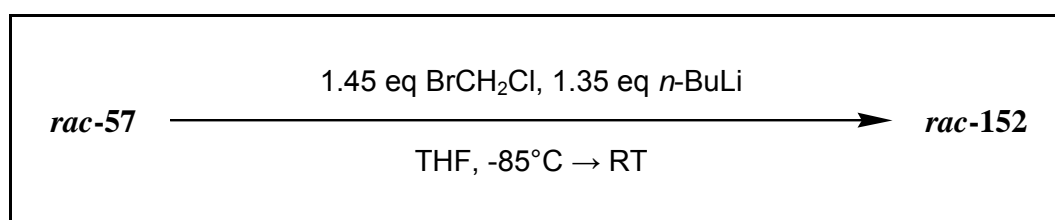
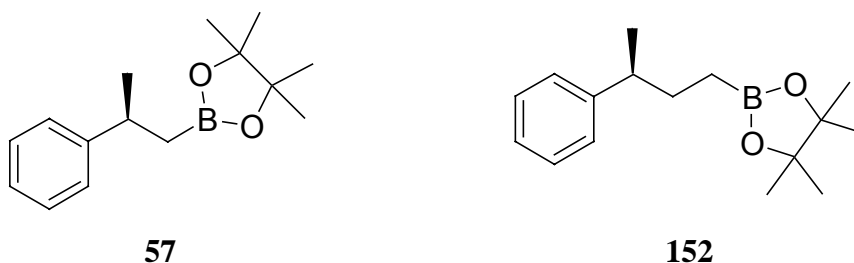
$[\alpha]_{\lambda}$ (20°C, CHCl₃, c = 1.16): $[\alpha]_{589} = +20.3^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = +24.2^{\circ}$; $[\alpha]_{405} = +51.2^{\circ}$; $[\alpha]_{365} = +69.3^{\circ}$; $[\alpha]_{334} = +94.0^{\circ}$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): gemäß *rac-57* (6.6.2).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): gemäß *rac-57* (6.6.2).

¹¹B-NMR (96 MHz, CDCl₃): gemäß *rac-57* (6.6.2).

Chirale GC: R_t: 177.2 min (*57*_{Ox}), 194.6 min (*ent-57*_{Ox}) (6-TBDMS, 60°C für 10 min, dann mit 1°C/min auf 70°C, dann 70°C isotherm, 0.3 bar, 1.8 ml/min).

6.6.4 (S*)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3-phenylbutyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (*rac-152*)

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.6.1 wurden 172 mg (0.7 mmol) Pinakolboronat *rac-57* und 67 μ l (1.01 mmol; 99%) Bromchlormethan in 4 ml abs. THF vorgelegt. Bei -85°C wurden innerhalb von 15 min 590 μ l (0.94 mmol; 1.60 M) *n*-BuLi zugetropft.

Nach Isolation konnten 180 mg (0.69 mmol; 99%) *rac-152* als farbloses Öl erhalten werden.

C₁₆H₂₅BO₂ (MG = 260.18)

DC (CyH/EE = 10+1): R_f = 0.38.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 7.93 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.60\text{-}0.78$ (m, 2 H, CH₂), 1.21 (s, 12 H, CH₃), 1.24 (d, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.67 (q, ³J(H,H) = 7.8 Hz, 2 H, CH₂), 2.62 (se, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 1 H, CH), 7.12-7.18 (m, 3 H, CH), 7.23-7.28 ppm (m, 2 H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.2$ (br, CH_2), 21.6 (CH_3), 24.8 (4 CH_3), 32.7 (CH_2), 42.1 (CH), 82.8 (2 C), 125.7 (CH), 127.1 (2 CH), 128.1 (2 CH), 147.5 ppm (C).

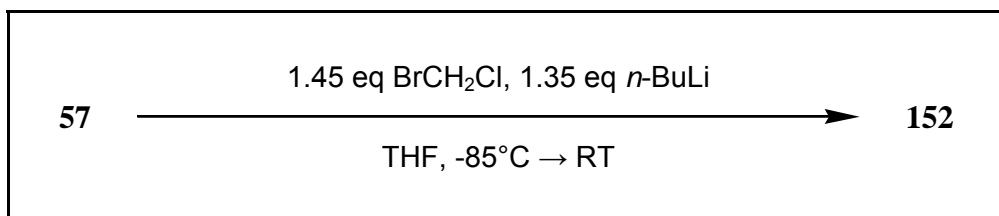
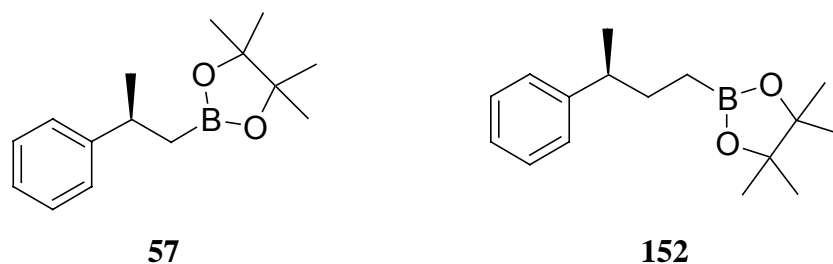
$^{11}\text{B-NMR}$ (96 MHz, CDCl_3): $\delta = 37.0$ ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3058$ (w), 3023 (w), 2973 (m), 2924 (m), 2866 (w), 1601 (w), 1491 (m), 1450 (m), 1405 (m), 1366 (s), 1314 (s), 1271 (m), 1239 (m), 1211 (m), 1164 (s), 1142 (s), 1109 (m), 1027 (w), 1004 (m), 965 (s), 883 (m), 862 (m), 846 (s), 760 (s), 698 (s), 672 cm^{-1} (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 85 (32), 91 (10), 105 (100), 117 (15), 127 (21), 132 (93), 145 (24), 160 (53), 245 (16), 260 (36) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BO}_2$, ber.: 260.195, gef.: 260.195.

6.6.5 (S)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3-phenylbutyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (152)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.6.1 wurden 106 mg (0.43 mmol; 96% *ee*) Pina-kolboronat **57** und 41 μl (0.62 mmol; 99%) Bromchlormethan in 3.5 ml abs. THF vorgelegt. Bei -85°C wurden innerhalb von 10 min 363 μl (0.58 mmol; 1.60 M) *n*-BuLi zugetropft. Nach Isolation konnten 111 mg (0.42 mmol; 99%; 96% *ee*) **152** als farbloses Öl erhalten werden.

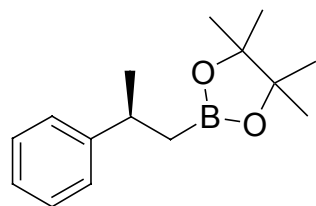
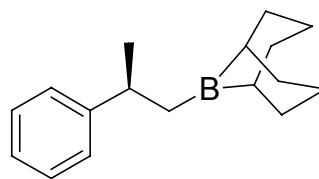
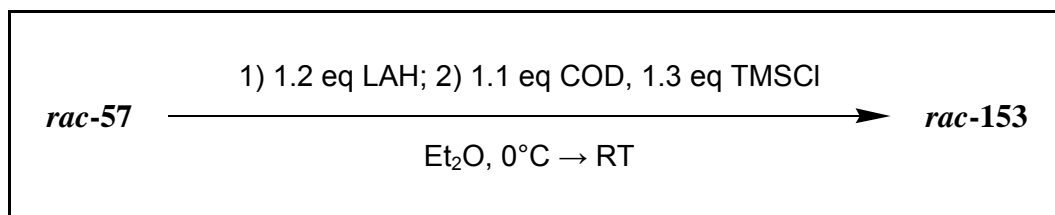
$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BO}_2$ (MG = 260.18)

$[\alpha]_{\lambda}$ (20°C, CHCl_3 , $c = 1.13$): $[\alpha]_{589} = +14.2^\circ$; $[\alpha]_{546} = +17.1^\circ$; $[\alpha]_{405} = +38.6^\circ$; $[\alpha]_{365} = +52.8^\circ$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): gemäß *rac*-**152** (6.6.4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): gemäß *rac*-**152** (6.6.4).

$^{11}\text{B-NMR}$ (96 MHz, CDCl_3): gemäß *rac*-**152** (6.6.4).

6.6.6 (S*)-9-(2-Phenylpropyl)-9-borabicyclo[3.3.1]nonan (*rac*-153)**57****153**

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.3.5 wurden 960 mg (3.9 mmol) *rac*-**57** in 9 ml abs. Et₂O erst mit 4.68 ml LAH-Lösung (1 M in Et₂O; 4.68 mmol), dann mit 533 µl COD (4.29 mmol; 99%) und 648 µl TMSCl (5.07 mmol; 99%) versetzt.

Nach Vakuumdestillation konnten 720 mg (3.0 mmol; 77%) *rac*-**153** erhalten werden.

C₁₇H₂₅B (MG = 240.19)

Sdp.: 88-89°C (0.2 mbar).

GC-MS (HP5-MS): R_t: 8.74 min.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 41 (9), 53 (8), 67 (7), 79 (19), 93 (13), 105 (100), 118 (38), 130 (22), 198 (8), 225 (4), 240 (28) [M⁺].

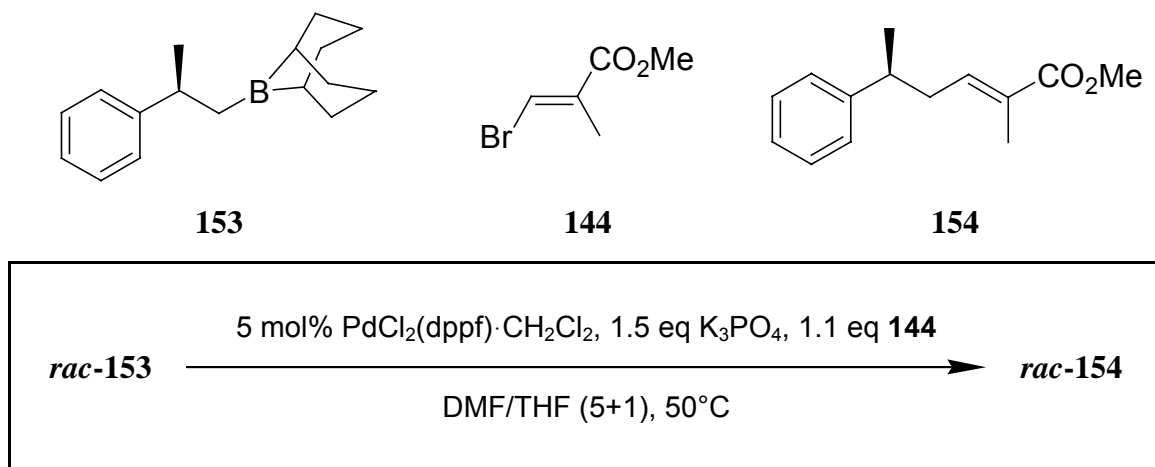
6.7 Homobenzylische Kupplungsprodukte

6.7.1 Allgemeine Versuchsvorschrift zur Kupplung unter Verwendung homologisierter Pinakolboronate^[108]

In einem ausgeheizten, mit Septum zu versehenen Schlenkkolben wird unter Argonatmosphäre das zu kuppelnde Pinakolboronat (1 eq) gelöst in abs. THF vorgelegt. Bei -85°C (das Isopropanol-Trockeneisbad ist mit flüssigem Stickstoff zusätzlich zu kühlen) werden langsam 1.01 - 1.05 eq *sec*-BuLi (ca. 1.4 M Lösung in CyH) zugetropft. Anschließend wird die Reaktion im Kältebad (nachdem überschüssiges Trockeneis entfernt worden ist) über etwa 3 h auf RT erwärmen lassen.

In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden unter Argonatmosphäre 0.05 eq (5 mol%) [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-palladium(II)-chlorid (als CH₂Cl₂-Addukt) und 3 eq Natriumacetat in abs. THF gelöst. Bei etwa -10°C wird die gelbe Substratlösung mit dem aktivierten Pinakolboronat per *Hamilton*-Spritze langsam zugegeben. Nach 5 - 10 min wird der inzwischen dunkelbraunen Reaktionslösung noch das Bromolefin oder Arylbromid (1.0 - 1.5 eq) zugesetzt, bevor diese über Nacht unter Rückfluss zu erhitzen ist.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch zunächst mit wenig Wasser in einen Erlenmeyerkolben gespült und unter Eiskühlung mit 3 M NaOH-Lösung (ca. 20 ml/mmol) und 35%iger H₂O₂-Lösung (ca. 1.0 ml/mmol) behandelt. Auf diese Weise sind innerhalb von 30 min sämtliche Alkylboranreste zu zerstören. Anschließend wird die wässrige Phase dreimal mit MTBE oder Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen des Lösemittels erfolgt die Reinigung des Rohprodukts per Flash-Säulenchromatographie.

6.7.2 (5*S**)-(2*E*)-2-Methyl-5-phenylhex-2-ensäuremethylester (*rac*-154)

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.3 wurden 120 mg (0.5 mmol) **rac-153** in 6 ml abs. DMF/THF (5+1) vorgelegt. Dazu wurden 21 mg (0.03 mmol; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂, 164 mg (0.75 mmol; 97%) K₃PO₄ und 99 mg (0.55 mmol; 1.1 eq) (*E*)-3-Brom-2-methylacrylsäuremethylester (**144**) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 50°C gerührt. Bei der Aufarbeitung wurde mit MTBE extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) fielen 108 mg (0.49 mmol; 99%) **rac-154** als farbloses Öl an.

C₁₄H₁₈O₂ (MG = 218.30)

DC (CyH/EE = 10+1): R_f = 0.30.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 7.79 min.

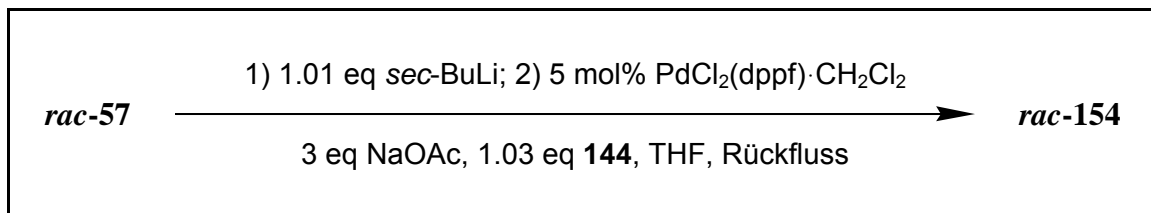
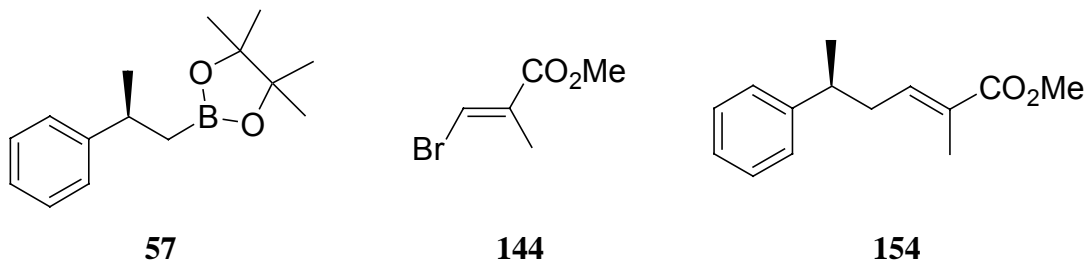
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.77 (d, ⁴J(H,H) = 1.3 Hz, 3 H, CH₃), 2.40-2.48 (m, 2 H, CH₂), 2.87 (se, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 1 H, CH), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 6.73 (tq, ³J(H,H) = 7.5 Hz, ⁴J(H,H) = 1.3 Hz, 1 H, CH), 7.15-7.32 ppm (m, 5 H, CH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 12.4 (CH₃), 21.6 (CH₃), 37.4 (CH₂), 39.4 (CH), 51.6 (OCH₃), 126.2 (CH), 126.8 (2 CH), 128.4 (2 CH, C), 140.6 (CH), 146.3 (C), 168.5 ppm (CO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3024 (w), 2950 (m), 1709 (s), 1647 (m), 1601 (w), 1492 (m), 1450 (m), 1433 (s), 1386 (m), 1359 (m), 1275 (s), 1228 (m), 1192 (s), 1130 (s), 1086 (s), 1055 (m), 1016 (m), 935 (w), 909 (w), 815 (w), 761 (s), 735 (s), 698 cm⁻¹ (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 51 (6), 77 (24), 79 (21), 91 (6), 105 (100), 114 (27), 128 (5), 187 (5), 218 (5) [M⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₄H₁₈O₂, ber.: 218.131, gef.: 218.130.

6.7.3 (5*S)-(2*E*)-2-Methyl-5-phenylhex-2-ensäuremethylester (*rac*-154)**


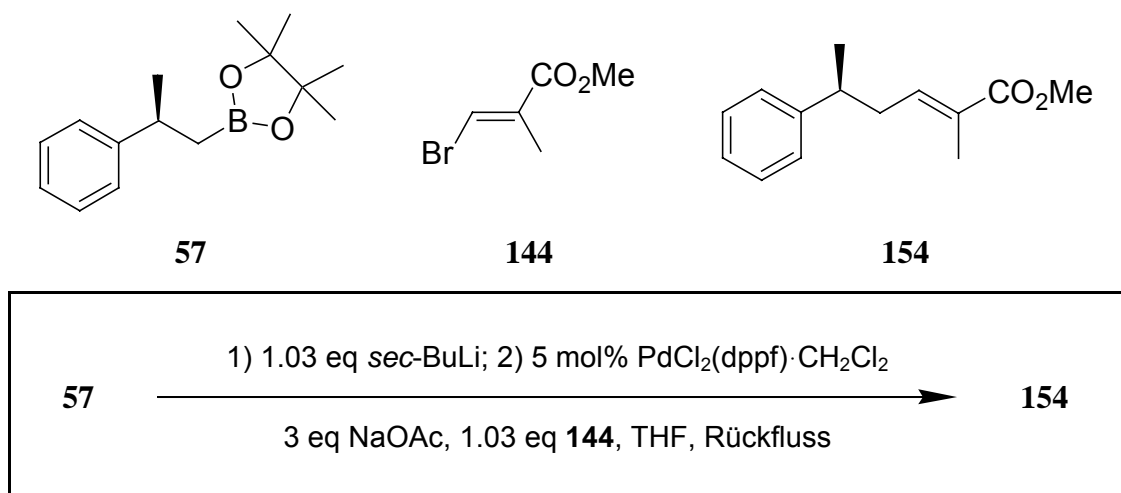
Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.7.1 wurden 99 mg (0.4 mmol) *rac*-57 in 10 ml abs. THF vorgelegt und bei -85° mit 299 μl (0.41 mmol; 1.01 eq; 1.36 M) *sec*-BuLi versetzt. Nach Erwärmen wurde die Substratlösung zu 17 mg (0.02 mmol; 98%) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 99 mg (1.21 mmol) NaOAc, gelöst in 7 ml abs. THF, gegeben und zweimal mit je 1.5 ml abs. THF nachgespült. Zuletzt wurden 74 mg (0.41 mmol; 1.03 eq) (*E*)-3-Brom-2-methylacrylsäuremethylester (**144**) zugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

Bei der Aufarbeitung wurde mit MTBE extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) fielen 83 mg (0.38 mmol; 95%) *rac*-154 als farbloses Öl an.

C₁₄H₁₈O₂ (MG = 218.30)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß 6.7.2.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß 6.7.2.

6.7.4 (5*S*)-(2*E*)-2-Methyl-5-phenylhex-2-ensäuremethylester (**154**)

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.7.1 wurden 99 mg (0.4 mmol; 96% *ee*) **57** in 10 ml abs. THF vorgelegt und bei -85° mit 303 μl (0.41 mmol; 1.03 eq; 1.36 M) *sec*-BuLi versetzt. Nach Erwärmen wurde die Substratlösung zu 17 mg (0.02 mmol; 98%) $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 99 mg (1.21 mmol) NaOAc, gelöst in 7 ml abs. THF, gegeben und zweimal mit je 1.5 ml abs. THF nachgespült. Zuletzt wurden 74 mg (0.41 mmol; 1.03 eq) (*E*)-3-Brom-2-methylacrylsäuremethylester (**144**) zugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

Bei der Aufarbeitung wurde mit MTBE extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) fielen 75 mg (0.34 mmol; 85%; 96% *ee*) **154** als farbloses Öl an.

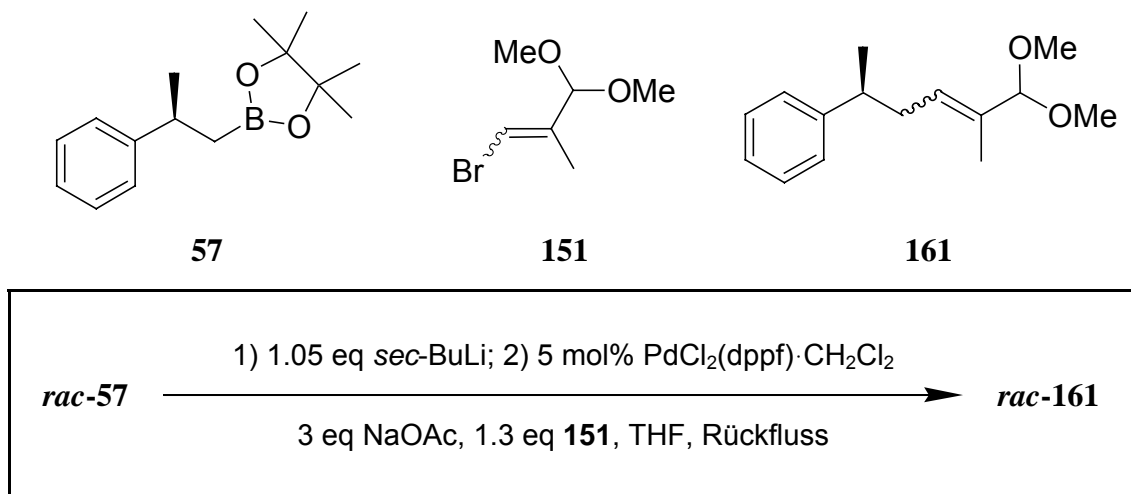
C₁₄H₁₈O₂ (MG = 218.30)

$[\alpha]_D^{20}$ (20°C, CHCl_3 , $c = 1.05$): $[\alpha]_{589} = +23.6^\circ$; $[\alpha]_{546} = +28.4^\circ$; $[\alpha]_{405} = +68.2^\circ$.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): gemäß *rac*-**154** (6.7.2).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl_3): gemäß *rac*-**154** (6.7.2).

Chirale GC: R_t : 61.5 min (**154**), 65.5 min (*ent*-**154**) (6-TBDMS, 100°C isotherm, 0.8 bar, 4.4 ml/min).

6.7.5 (5*S**)-(2*E*)-1,1-Dimethoxy-2-methyl-5-phenylhex-2-en (*rac*-161)

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.7.1 wurden 98 mg (0.4 mmol) *rac*-**57** in 10 ml abs. THF vorgelegt und bei -85° mit 312 μl (0.42 mmol; 1.05 eq; 1.34 M) *sec*-BuLi versetzt. Nach Erwärmen wurde die Substratlösung zu 17 mg (0.02 mmol; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ und 99 mg (1.21 mmol) NaOAc, gelöst in 7 ml abs. THF, gegeben und zweimal mit je 1.5 ml abs. THF nachgespült. Zuletzt wurden 101 mg (0.52 mmol; 1.3 eq) 1-Brom-3,3-dimethoxy-2-methylpropen (**151**; *E/Z*: 4:1) zugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

Bei der Aufarbeitung wurde mit MTBE extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) fielen 79 mg (0.34 mmol; 85%) *rac*-**161** als farbloses Öl an, das laut ¹H-NMR etwa 36% des (*Z*)-Isomers (*E/Z*-Verhältnis: 1.8:1) enthielt.

C₁₅H₂₂O₂ (MG = 234.34)

DC (CyH/EE = 10+1): R_f = 0.21, 0.27.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 7.55 min (*Z*); 7.67 min (*E*).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (d, ³*J* (H,H) = 6.9 Hz, 3 H, CH₃), 1.56 (s, 3 H, CH₃), 2.34-2.43 (m, 2 H, CH₂), 2.73-2.86 (m, 1 H, CHMe), 3.20 (s, 3 H, OCH₃), 3.23 (s, 3 H, OCH₃), 4.39 (s, 1 H, CH(OMe)₂), 5.51 (br t, ³*J* (H,H) = 7.2 Hz, 1 H, CH), 7.17-7.32 ppm (m, 5 H, CH) (*E*).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (d, ³*J* (H,H) = 6.9 Hz, 3 H, CH₃), 1.67 (d, ⁴*J* (H,H) = 1.3 Hz, 3 H, CH₃), 2.34-2.43 (m, 2 H, CH₂), 2.73-2.86 (m, 1 H, CHMe), 3.23 (s, 3 H, OCH₃), 3.33 (s, 3 H, OCH₃), 4.88 (s, 1 H, CH(OMe)₂), 5.41 (br t, ³*J* (H,H) = 7.2 Hz, 1 H, CH), 7.17-7.32 ppm (m, 5 H, CH) (*Z*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.1$ (CH_3), 21.6 (CH_3), 36.1 (CH_2), 39.9 (CHMe), 53.4 (2 OCH_3), 107.9 ($\text{CH}(\text{OMe})_2$), 125.9 (CH), 126.9 (2 CH), 127.9 (CH), 128.2 (2 CH), 132.7 (C), 146.9 ppm (C) (*E*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.6$ (CH_3), 21.4 (CH_3), 36.0 (CH_2), 40.2 (CHMe), 53.8 (OCH_3), 54.0 (OCH_3), 102.2 ($\text{CH}(\text{OMe})_2$), 125.9 (CH), 126.9 (2 CH), 128.2 (2 CH), 129.1 (CH), 133.3 (C), 146.8 ppm (C) (*Z*).

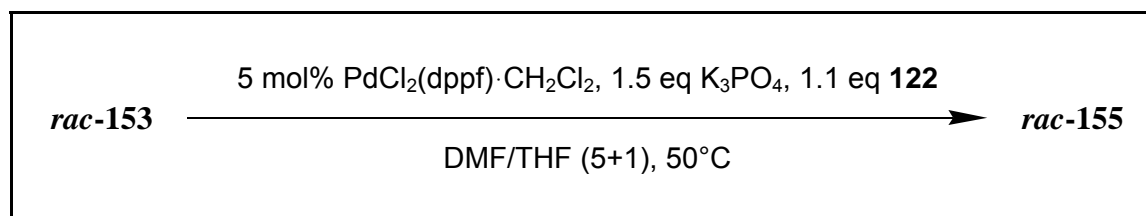
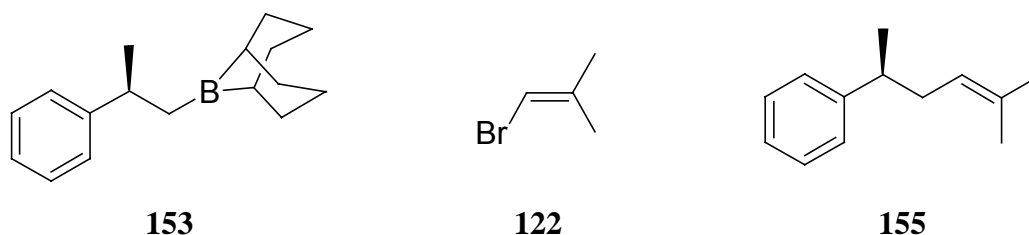
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3059$ (w), 3024 (w), 2956 (m), 2924 (m), 2823 (w), 1725(w), 1687 (m), 1643 (w), 1601 (w), 1582 (w), 1493 (m), 1450 (s), 1373 (m), 1347 (m), 1209 (m), 1188 (m), 1111 (s), 1071 (s), 1054 (s), 961 (s), 906 (m), 855 (w), 810 (w), 760 (s), 697 cm^{-1} (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (21), 53 (15), 55 (13), 59 (16), 65 (16), 77 (42), 79 (15), 91 (50), 95 (7), 103 (13), 105 (22), 115 (46), 117 (11), 128 (52), 129 (62), 141 (20), 143 (22), 153 (16), 155 (100), 157 (34), 170 (23), 171 (19), 172 (8), 187 (99), 202 (55), 203 (7) [$\text{M}^+ - \text{OMe}$] (*E*).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (10), 55 (12), 65 (6), 75 (12), 77 (26), 79 (15), 91 (20), 98 (16), 103 (11), 105 (100), 115 (20), 128 (18), 129 (25), 141 (7), 143 (8), 153 (5), 155 (30), 157 (10), 170 (10), 171 (11), 187 (31), 202 (22), 203 (4) [$\text{M}^+ - \text{OMe}$] (*Z*).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$, ber.: 202.136, gef.: 202.136.

6.7.6 (*S*^{*})-(1,4-Dimethylpent-3-enyl)-benzol (*rac*-155)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.3 wurden 120 mg (0.5 mmol) *rac*-153 in 6 ml abs. DMF/THF (5+1) vorgelegt. Dazu wurden 21 mg (0.03 mmol; 98%) $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, 164 mg (0.75 mmol; 97%) K_3PO_4 und 57 μl (0.55 mmol; 1.1 eq; 99%) 1-Brom-2-methyl-1-propen (**122**) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 50°C gerührt.

Bei der Aufarbeitung wurde mit Et₂O extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Pentan_{100%}) fielen 65 mg (0.37 mmol; 75%) **rac-155** als farbloses Öl an.

C₁₃H₁₈ (MG = 174.29)

DC (Pentan_{100%}): R_f = 0.39.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 5.97 min.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (d, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.53 (s, 3 H, CH₃), 1.64 (d, ⁴J(H,H) = 1.3 Hz, 3 H, CH₃), 2.20-2.29 (m, 2 H, CH₂), 2.70 (se, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 1 H, CH), 5.07 (tq, ³J(H,H) = 7.3 Hz, ⁴J(H,H) = 1.3 Hz, 1 H, CH), 7.12-7.29 ppm (m, 5 H, CH).

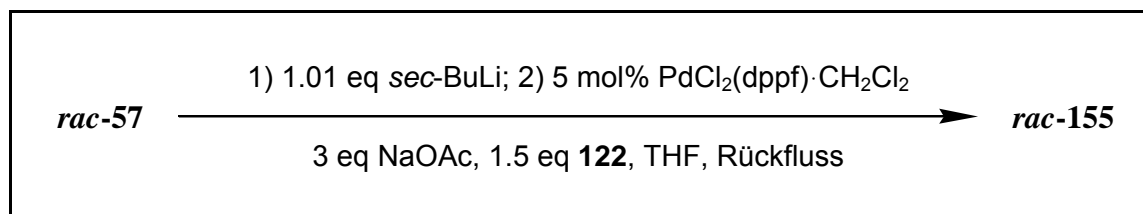
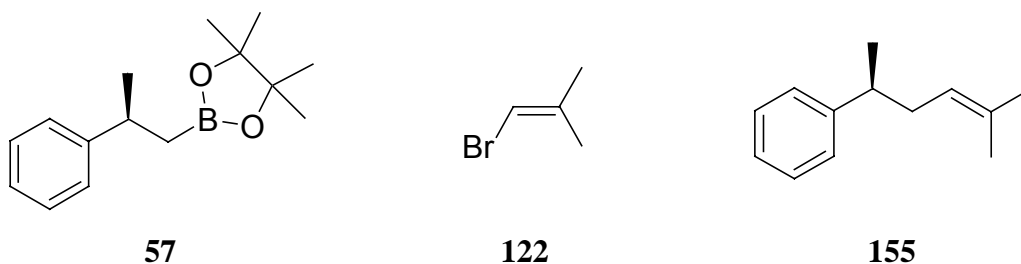
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 17.8 (CH₃), 21.4 (CH₃), 25.7 (CH₃), 36.9 (CH₂), 40.3 (CH), 122.9 (CH), 125.8 (CH), 127.0 (2 CH), 128.2 (2 CH), 132.4 (C), 147.6 ppm (C).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3059 (w), 3024 (w), 2960 (m), 2923 (m), 1671 (w), 1601 (w), 1492 (m), 1449 (s), 1374 (m), 1111 (w), 1062 (w), 1025 (w), 983 (w), 904 (w), 880 (w), 835 (w), 757 (s), 696 cm⁻¹ (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 69 (9), 77 (11), 79 (9), 105 (100), 174 (4) [M⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₃H₁₈, ber.: 174.141, gef.: 174.140.

6.7.7 (S*)-(1,4-Dimethylpent-3-enyl)-benzol (**rac-155**)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.7.1 wurden 99 mg (0.4 mmol) **rac-57** in 10 ml abs. THF vorgelegt und bei -85° mit 299 µl (0.41 mmol; 1.01 eq; 1.36 M) *sec*-BuLi versetzt. Nach Erwärmen wurde die Substratlösung zu 17 mg (0.02 mmol; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂

und 99 mg (1.21 mmol) NaOAc, gelöst in 7 ml abs. THF, gegeben und zweimal mit je 1.5 ml abs. THF nachgespült. Zuletzt wurden 63 μ l (0.6 mmol; 1.5 eq; 99%) 1-Brom-2-methyl-1-propen (**122**) zugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

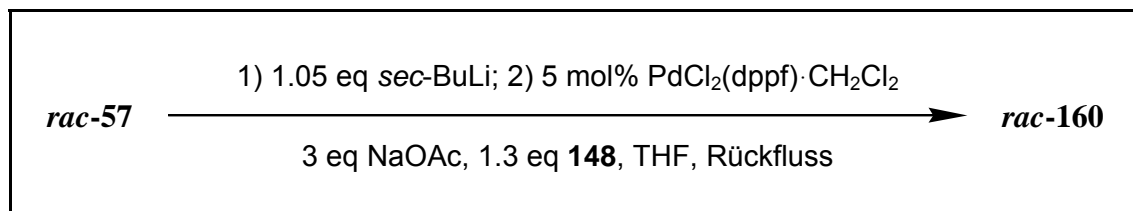
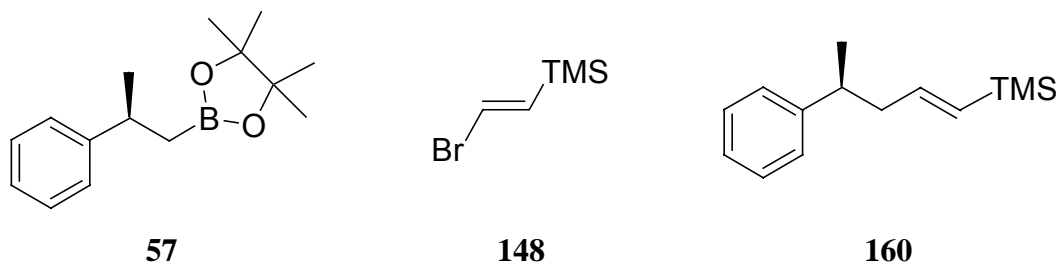
Bei der Aufarbeitung wurde mit Et₂O extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Pentan_{100%}) fielen 60 mg (0.34 mmol; 85%) *rac*-**155** als farbloses Öl an.

C₁₃H₁₈ (MG = 174.29)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß 6.7.6.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß 6.7.6.

6.7.8 (S*)-(E)-Trimethyl-(4-phenylpent-1-enyl)-silan (*rac*-**160**)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.7.1 wurden 788 mg (3.2 mmol) *rac*-**57** in 75 ml abs. THF vorgelegt und bei -85° mit 2.51 ml (3.36 mmol; 1.05 eq; 1.34 M) *sec*-BuLi versetzt. Nach Erwärmen wurden zur Substratlösung 133 mg (0.16 mmol; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ und 788 mg (9.6 mmol) NaOAc bei -10°C gegeben. Zuletzt wurden 652 μ l (4.16 mmol; 1.3 eq; 98%; ca. 90% trans) (2-Bromvinyl)trimethylsilan (**148**) zugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

Bei der Aufarbeitung wurde mit Et₂O extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Pentan_{100%}) und Entfernen von Reagenzresten (**148**; 2 h bei RT / 0.5 mbar) fielen 438 mg (2.01 mmol; 63%) *rac*-**160** als farbloses Öl an.

C₁₄H₂₂Si (MG = 218.41)

DC (Pentan_{100%}): R_f = 0.53.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 6.53 min.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.01 (s, 9 H, 3 CH_3), 1.24 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3), 2.25-2.48 (m, 2 H, CH_2), 2.80 (se, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 1 H, CH), 5.60 (dt, $^3J(\text{H,H}) = 18.4$ Hz, $^4J(\text{H,H}) = 1.1$ Hz, 1 H, CH), 5.93 (dt, $^3J(\text{H,H}) = 18.4$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 1 H, CH), 7.14-7.19 (m, 3 H, CH), 7.26-7.31 ppm (m, 2 H, CH).

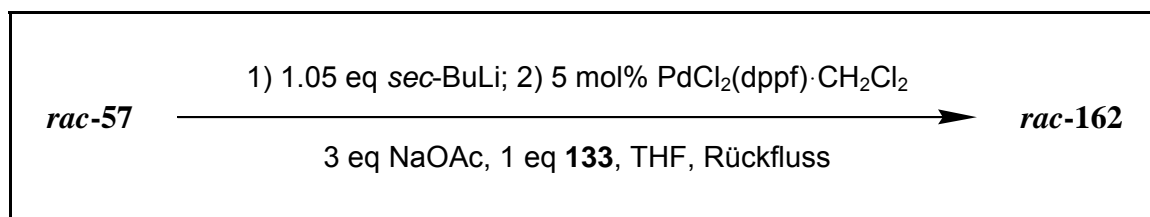
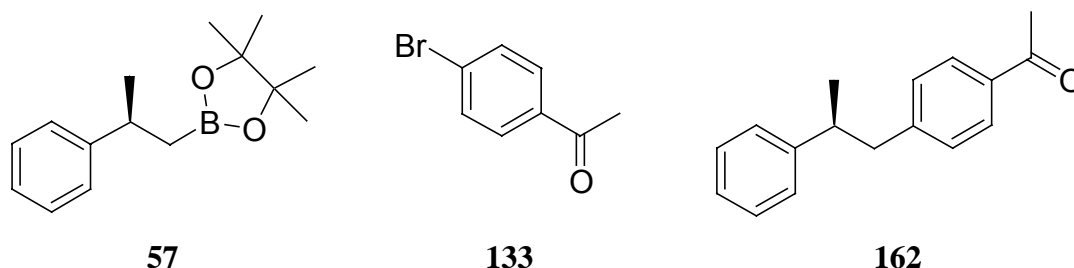
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = -1.2 (3 CH_3), 21.1 (CH_3), 39.6 (CH), 45.8 (CH_2), 125.9 (CH), 127.0 (2 CH), 128.2 (2 CH), 131.9 (CH), 145.2 (CH), 147.2 ppm (C).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3081 (w), 3061 (w), 3025 (w), 2953 (s), 2896 (m), 1614 (m), 1492 (m), 1451 (m), 1433 (w), 1374 (w), 1302 (w), 1245 (s), 1154 (w), 1087 (w), 1064 (w), 1027 (w), 1008 (w), 986 (s), 905 (m), 858 (s), 833 (s), 759 (s), 724 (s), 696 (s), 613 cm^{-1} (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 59 (19), 73 (19), 77 (14), 79 (14), 83 (6), 103 (8), 105 (100), 144 (7), 203 (4), 218 (2) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Si}$, ber.: 203.126, gef.: 203.126.

6.7.9 (*S**)-1-[4-(2-Phenylpropyl)-phenyl]-ethanon (*rac*-162)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.7.1 wurden 123 mg (0.5 mmol) *rac*-57 in 10 ml abs. THF vorgelegt und bei -85° mit 395 μl (0.52 mmol; 1.05 eq; 1.33 M) *sec*-BuLi versetzt. Nach Erwärmen wurde die Substratlösung zu 21 mg (0.02 mmol; 98%) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 123 mg (1.5 mmol) NaOAc, gelöst in 7 ml abs. THF, gegeben und zweimal mit je 1.5 ml abs. THF nachgespült. Zuletzt wurden 102 mg (0.5 mmol; 1.0 eq; 98%) 4-Bromacetophenon (**133**) zugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

Bei der Aufarbeitung wurde mit MTBE extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) fielen 81 mg (0.34 mmol; 68%) **rac-162** als hellgelbes Öl an.

C₁₇H₁₈O (MG = 238.33)

DC (CyH/EE = 10+1): R_f = 0.18.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 9.28 min.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, ³J(H,H) = 6.7 Hz, 3 H, CH₃), 2.50 (s, 3 H, CH₃), 2.75-3.01 (m, 3 H, CH, CH₂), 7.06-7.25 (m, 7 H, CH), 7.74-7.78 ppm (m, 2 H, CH).

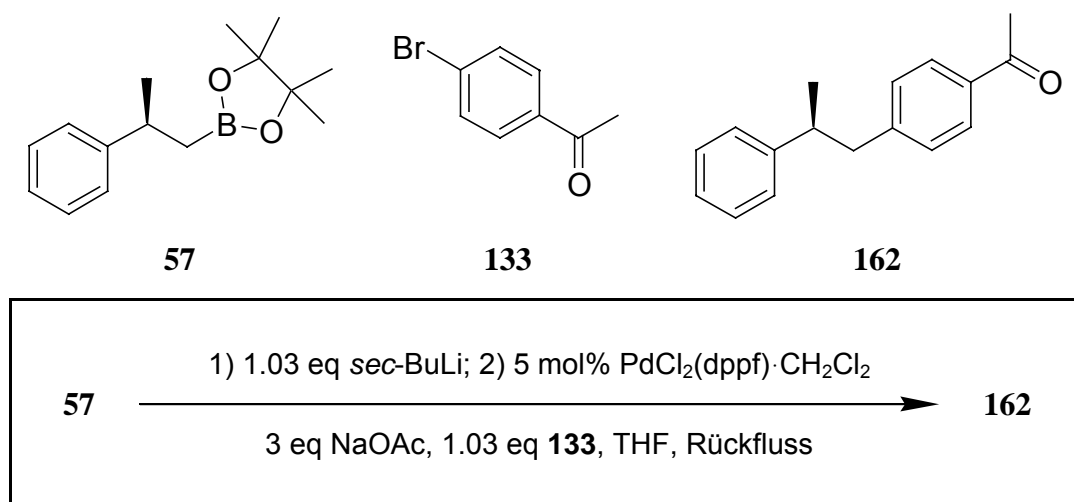
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 21.3 (CH₃), 26.5 (CH₃), 41.6 (CH), 44.9 (CH₂), 126.2 (CH), 126.9 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.3 (2 CH), 129.3 (2 CH), 135.0 (C), 146.1 (C), 146.5 (C), 197.8 ppm (CO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3081 (w), 3057 (w), 3025 (w), 2999 (w), 2959 (w), 2922 (w), 2869 (w), 1677 (s), 1603 (s), 1569 (w), 1492 (m), 1450 (m), 1411 (m), 1356 (s), 1303 (w), 1265 (s), 1205 (w), 1180 (m), 1115 (w), 1074 (w), 1014 (m), 955 (m), 907 (w), 875 (w), 845 (m), 808 (m), 761 (s), 699 cm⁻¹ (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 77 (17), 90 (8), 105 (100), 134 (79), 178 (3), 223 (1), 238 (1) [M⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₆H₁₅O, ber.: 223.112, gef.: 223.112.

6.7.10 (S)-1-[4-(2-Phenylpropyl)-phenyl]-ethanon (**162**)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.7.1 wurden 99 mg (0.4 mmol; 96% *ee*) **57** in 10 ml abs. THF vorgelegt und bei -85° mit 305 µl (0.41 mmol; 1.03 eq; 1.36 M) *sec*-BuLi

versetzt. Nach Erwärmen wurde die Substratlösung zu 17 mg (0.02 mmol; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ und 99 mg (1.21 mmol) NaOAc, gelöst in 7 ml abs. THF, gegeben und zweimal mit je 1.5 ml abs. THF nachgespült. Zuletzt wurden 84 mg (0.41 mmol; 1.03 eq; 98%) 4-Bromacetophenon (**133**) zugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

Bei der Aufarbeitung wurde mit MTBE extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) fielen 62 mg (0.26 mmol; 65%; 96% *ee*) **162** als hellgelbes Öl an.

C₁₇H₁₈O (MG = 238.33)

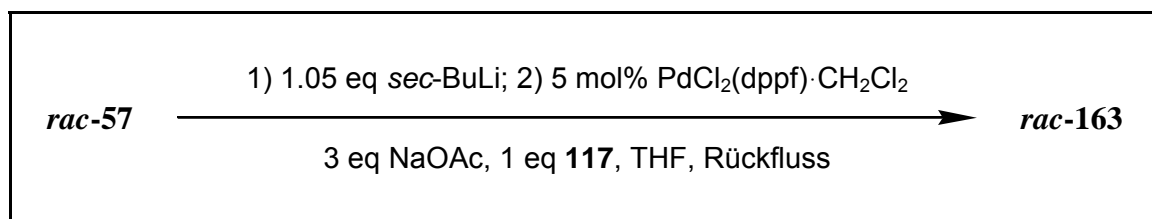
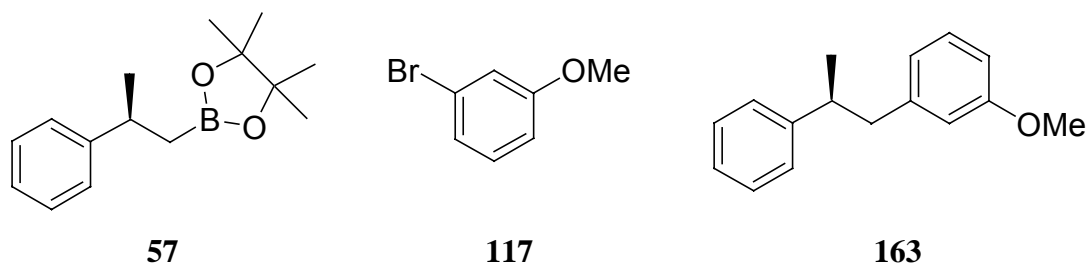
[α]_D (20°C, CHCl₃, c = 1.15): [α]₅₈₉ = +97.0°; [α]₅₄₆ = +118.5°; [α]₄₀₅ = +294.6°; [α]₃₆₅ = +441.0°.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**21** (6.7.9).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**21** (6.7.9).

Chirale GC: R_t: 129.6 min (**21**), 134.0 min (*ent*-**21**) (6-TBDMS, 130°C isotherm, 0.7 bar, 3.5 ml/min).

6.7.11 (*S**)-3-(2-Phenylpropyl)-anisol (*rac*-**163**)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.7.1 wurden 123 mg (0.5 mmol) *rac*-**57** in 10 ml abs. THF vorgelegt und bei -85° mit 395 µl (0.52 mmol; 1.05 eq; 1.33 M) *sec*-BuLi versetzt. Nach Erwärmen wurde die Substratlösung zu 21 mg (0.02 mmol; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ und 123 mg (1.5 mmol) NaOAc, gelöst in 7 ml abs. THF, gegeben und zweimal mit je 1.5 ml

abs. THF nachgespült. Zuletzt wurden 64 μl (0.5 mmol; 1.0 eq; 98%) 3-Bromanisol (**117**) zugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

Bei der Aufarbeitung wurde mit MTBE extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) fielen 110 mg (0.49 mmol; 97%) *rac*-**163** als gelbliches Öl an.

C₁₆H₁₈O (MG = 226.32)

DC (CyH/EE = 10+1): $R_f = 0.30$.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 8.39 min.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.22$ (d, 3J (H,H) = 6.7 Hz, 3 H, CH₃), 2.67-2.76 (m, 1 H, CH₂), 2.86-3.02 (m, 2 H, CH, CH₂), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 6.58-6.59 (m, 1 H, CH), 6.65-6.71 (m, 2 H, CH), 7.09-7.29 ppm (m, 6 H, CH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.2$ (CH₃), 41.7 (CH), 45.0 (CH₂), 55.0 (OCH₃), 111.2 (CH), 114.8 (CH), 121.6 (CH), 126.0 (CH), 127.0 (2 CH), 128.3 (2 CH), 129.0 (CH), 142.4 (C), 146.9 (C), 159.4 ppm (C).

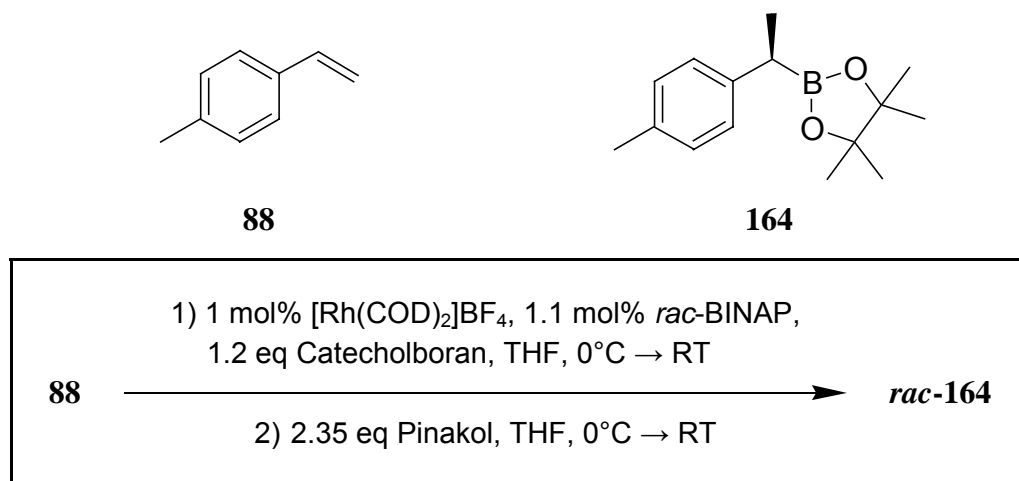
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3057$ (w), 3024 (w), 2997 (w), 2956 (m), 2924 (m), 2831 (w), 1599 (s), 1582 (s), 1487 (s), 1450 (s), 1434 (m), 1373 (w), 1312 (m), 1291 (m), 1258 (s), 1189 (w), 1163 (s), 1150 (s), 1074 (m), 1042 (s), 1012 (m), 996 (w), 964 (w), 936 (w), 907 (w), 873 (m), 850 (m), 769 (s), 736 (m), 695 cm^{-1} (s).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (5), 65 (5), 77 (21), 91 (12), 103 (10), 105 (100), 122 (19), 165 (4), 226 (37) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₆H₁₈O, ber.: 226.136, gef.: 226.136.

6.8 Experimente zur Totalsynthese von α -Curcumen

6.8.1 (*R**)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(1-*p*-tolylethyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (*rac*-164)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.2.1 wurden 30 mg (0.07 mmol) [Rh(COD)₂]BF₄ und 53 mg (0.08 mmol; 97%) *rac*-BINAP in 5 ml abs. THF vorgelegt. Nach Zugabe von 1.0 ml (7.43 mmol; 98%) *p*-Methylstyrol (**88**) wurden unter Eiskühlung 950 μ l (8.92 mmol) Catecholboran, gelöst in 1.5 ml abs. THF, zugetropft und für 6 h bei RT gerührt. Darauf wurden 2.08 g (17.5 mmol; 99%) Pinakol in 2.5 ml abs. THF zugesetzt.

Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) konnten 1.82 g (7.39 mmol; 99%) ***rac*-164** als farbloses Öl erhalten werden.^[III]

^[III] Um eine Zersetzung bei längerer Lagerung zu vermeiden, sollte das Produkt bei -20°C unter Argonatmosphäre aufbewahrt werden.

C₁₅H₂₃BO₂ (MG = 246.16)

DC (CyH/EE = 10+1): R_f = 0.41.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 7.40 min.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (s, 6 H, CH₃), 1.24 (s, 6 H, CH₃), 1.35 (d, ³J(H,H) = 7.5 Hz, 3 H, CH₃), 2.33 (s, 3 H, CH₃), 2.43 (q, ³J(H,H) = 7.5 Hz, 1 H, CH), 7.08-7.17 ppm (m, 4 H, CH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 17.2 (CH₃), 20.9 (CH₃), 24.5 (4 CH₃), ca. 25 (br, CH), 83.1 (2 C), 127.6 (2 CH), 128.9 (2 CH), 134.3 (C), 141.8 ppm (C).

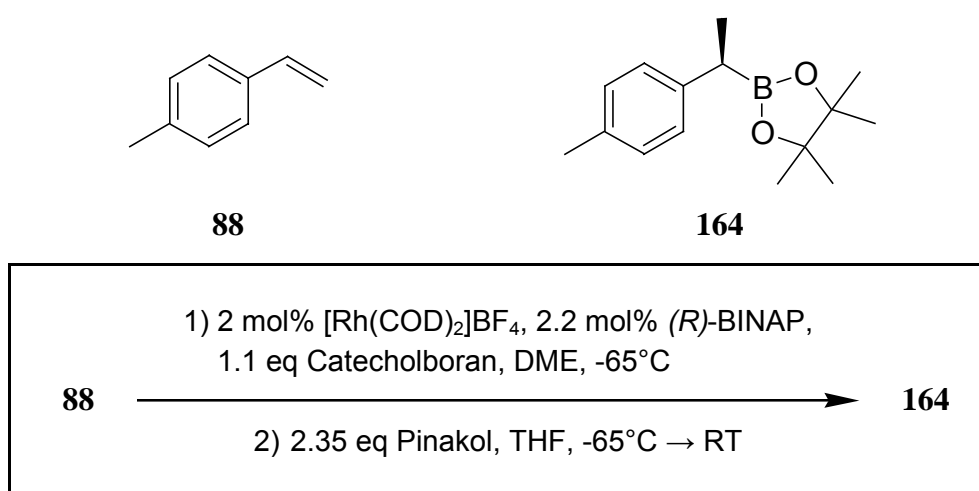
¹¹B-NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 36.6 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2974 (m), 2925 (w), 2870 (w), 1510 (m), 1454 (m), 1387 (m), 1370 (s), 1351 (s), 1316 (s), 1271 (m), 1213 (m), 1164 (m), 1140 (s), 1110 (m), 1063 (m), 1018 (m), 974 (m), 962 (m), 874 (m), 844 (s), 815 (s), 736 (m), 722 (m), 675 cm^{-1} (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 55 (15), 77 (13), 83 (49), 91 (22), 101 (29), 105 (16), 119 (100), 131 (39), 146 (38), 160 (6), 189 (16), 231 (16), 246 (17) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BO}_2$, ber.: 246.179, gef.: 246.179.

6.8.2 (*R*)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(1-*p*-tolylethyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (**164**)^[44b]



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.2.2 wurden 12 mg (0.03 mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ und 21 mg (0.03 mmol; 98%) (*R*)-BINAP in 1 ml abs. DME vorgelegt. Nach Zugabe von 200 μl (1.50 mmol; 99%) *p*-Methylstyrol (**88**) wurden bei -78°C 176 μl (1.65 mmol) Catecholboran, gelöst in 1 ml abs. DME, zugegeben und die Reaktion für 10 h zwischen -68°C und -65°C gehalten. Darauf wurden 421 mg (3.53 mmol; 99%) Pinakol in 1 ml abs. THF zugegeben.

Nach Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) konnten 367 mg (1.49 mmol; 99%; 97% *ee*) **164** als farbloses Öl erhalten werden.^[11]

^[11] Um eine Zersetzung bei längerer Lagerung zu vermeiden, sollte das Produkt bei -20°C unter Argonatmosphäre aufbewahrt werden.

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BO}_2$ (MG = 246.16)

$[\alpha]_D^{20}$ (20°C , CHCl_3 , $c = 1.10$): $[\alpha]_{589} = -12.2^\circ$; $[\alpha]_{546} = -14.5^\circ$; $[\alpha]_{405} = -29.4^\circ$; $[\alpha]_{365} = -38.6^\circ$; $[\alpha]_{334} = -49.5^\circ$.

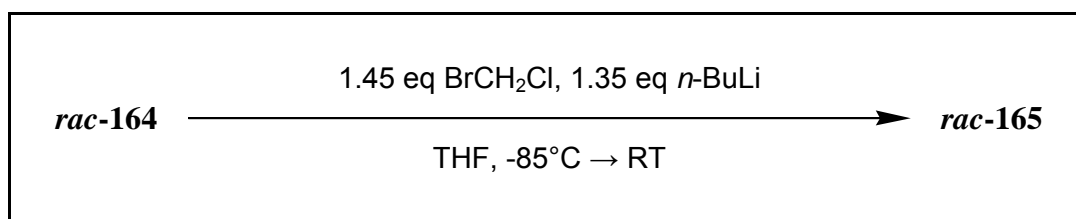
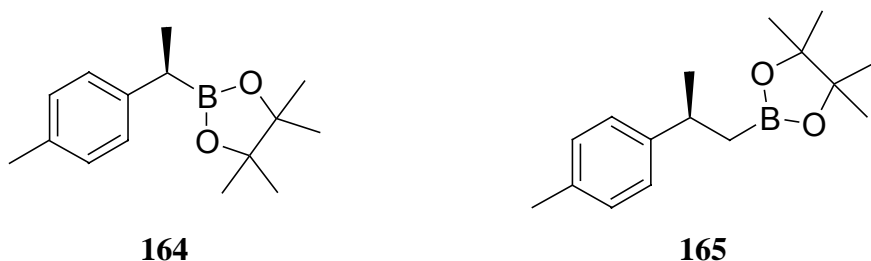
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): gemäß *rac-164* (6.8.1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): gemäß *rac-164* (6.8.1).

$^{11}\text{B-NMR}$ (96 MHz, CDCl_3): gemäß *rac-164* (6.8.1).

Chirale GC: R_t : 9.0 min ($\mathbf{164_{Ox}}$), 10.6 min ($\mathbf{ent-164_{Ox}}$) (6-TBDMS, 100°C für 10 min, dann mit 2°C/min auf 180°C, 0.9 bar, 5.5 ml/min).

6.8.3 (*S**)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-*p*-tolylpropyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (*rac-165*)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.6.1 wurden 1.76 g (7.15 mmol) Pinakolboronat *rac-164* und 681 μl (10.4 mmol; 99%) Bromchlormethan in 28 ml abs. THF vorgelegt. Bei -85°C wurden innerhalb von 110 min 6.35 ml (9.65 mmol; 1.52 M) *n*-BuLi zugetropft.

Nach Isolation konnten 1.78 g (6.84 mmol; 96%) *rac-165* als farbloses Öl erhalten werden.

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BO}_2$ (MG = 260.18)

DC (CyH/EE = 20+1): R_f = 0.15.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 7.82 min.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.14-1.23 (m, 2 H, CH_2), 1.19 (s, 12 H, CH_3), 1.28 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 6.8 Hz, 3 H, CH_3), 2.32 (s, 3 H, CH_3), 3.03 (se, $^3J(\text{H,H})$ = 7.3 Hz, 1 H, CH), 7.10-7.17 ppm (m, 4 H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 20.9 (CH_3), 21.4 (br, CH_2), 24.6 (2 CH_3), 24.7 (2 CH_3), 24.8 (CH_3), 35.3 (CH), 82.8 (2 C), 126.4 (2 CH), 128.8 (2 CH), 134.9 (C), 146.2 ppm (C).

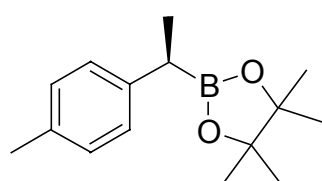
$^{11}\text{B-NMR}$ (96 MHz, CDCl_3): δ = 36.5 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2974 (m), 2921 (w), 2866 (w), 1513 (m), 1453 (w), 1363 (s), 1320 (s), 1268 (m), 1213 (m), 1164 (m), 1143 (s), 1107 (w), 1012 (w), 967 (m), 875 (w), 846 (s), 814 (s), 720 (w), 674 cm^{-1} (w).

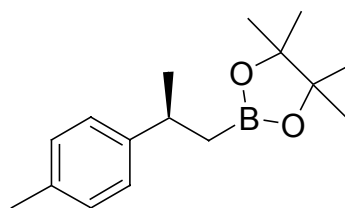
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 55 (10), 69 (8), 77 (7), 84 (75), 91 (19), 101 (11), 117 (20), 119 (100), 132 (57), 145 (19), 159 (13), 245 (20), 260 (10) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BO}_2$, ber.: 260.195, gef.: 260.194.

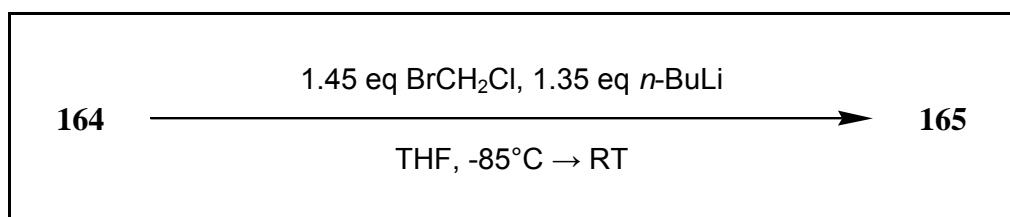
6.8.4 (S)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-*p*-tolylpropyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (165)



164



165



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.6.1 wurden 335 mg (1.36 mmol; 97% *ee*) Pina-kolboronat **164** und 130 μl (1.97 mmol; 99%) Bromchlormethan in 8 ml abs. THF vorgelegt. Bei -85°C wurden innerhalb von 25 min 1.02 ml (1.84 mmol; 1.80 M) *n*-BuLi zugetropft. Nach Isolation konnten 349 mg (1.34 mmol; 99%; 97% *ee*) **165** als farbloses Öl erhalten werden.

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BO}_2$ (MG = 260.18)

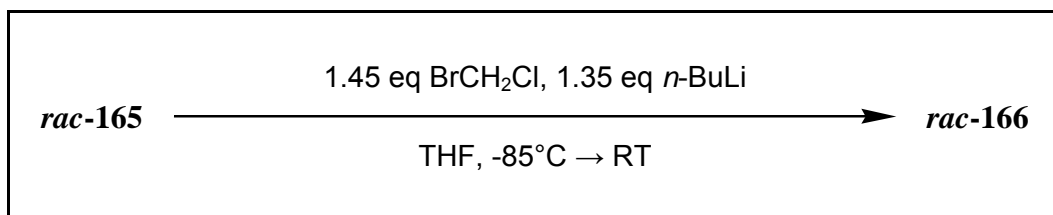
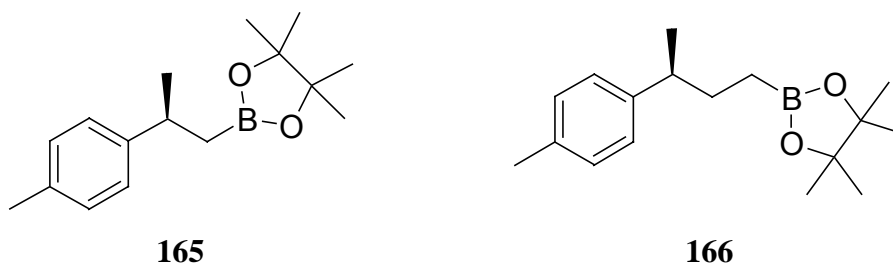
$[\alpha]_{\lambda}$ (20°C , CHCl_3 , $c = 0.99$): $[\alpha]_{589} = +22.4^\circ$; $[\alpha]_{546} = +26.9^\circ$; $[\alpha]_{405} = +58.1^\circ$; $[\alpha]_{365} = +79.3^\circ$; $[\alpha]_{334} = +107.0^\circ$.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): gemäß *rac*-**165** (6.8.3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): gemäß *rac*-**165** (6.8.3).

$^{11}\text{B-NMR}$ (96 MHz, CDCl_3): gemäß *rac*-**165** (6.8.3).

Chirale GC: R_t : 70.8 min (**165_{Ox}**), 75.0 min (*ent*-**165_{Ox}**) (6-TBDMS, 70°C für 15 min, dann mit $2^\circ\text{C}/\text{min}$ auf 80°C , dann 80°C isotherm, 0.8 bar, 5.4 ml/min).

6.8.5 (S*)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3-*p*-tolylbutyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (*rac*-166)

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.6.1 wurden 1.57 g (6.02 mmol) Pinakolboronat *rac*-165 und 573 μl (8.73 mmol; 99%) Bromchlormethan in 24 ml abs. THF vorgelegt. Bei -85°C wurden innerhalb von 90 min 5.35 ml (8.13 mmol; 1.52 M) *n*-BuLi zugetropft. Nach Isolation konnten 1.62 g (5.91 mmol; 98%) *rac*-166 als farbloses Öl erhalten werden.

C₁₇H₂₇BO₂ (MG = 274.21)

DC (CyH/EE = 20+1): R_f = 0.16.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 8.39 min.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.58-0.79 (m, 2 H, CH₂), 1.21 (s, 12 H, CH₃), 1.22 (d, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.65 (q, ³J(H,H) = 8.0 Hz, 2 H, CH₂), 2.30 (s, 3 H, CH₃), 2.58 (se, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 1 H, CH), 7.07 ppm (s, 4 H, CH).

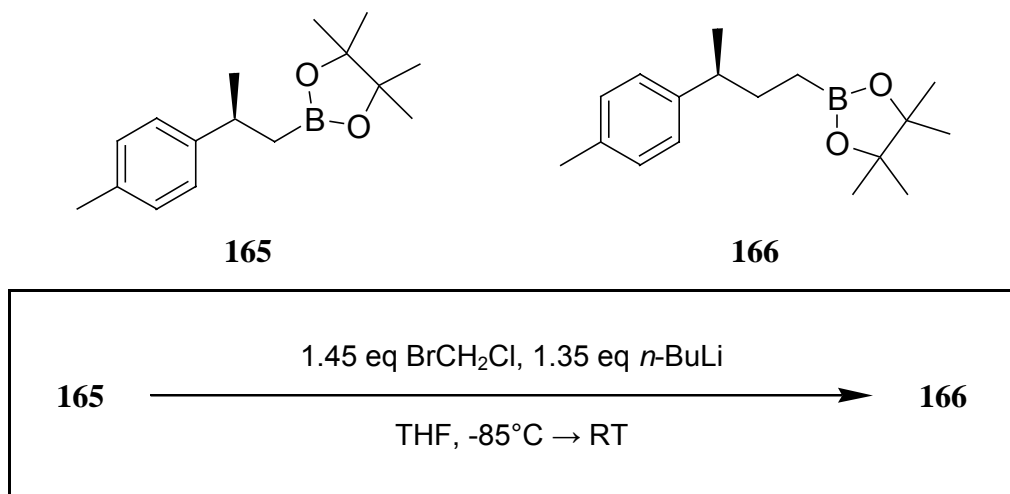
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 9.2 (br, CH₂), 20.9 (CH₃), 21.7 (CH₃), 24.8 (4 CH₃), 32.7 (CH₂), 41.7 (CH), 82.8 (2 C), 127.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 135.0 (C), 144.5 ppm (C).

¹¹B-NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 37.0 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2973 (m), 2922 (m), 2866 (w), 1513 (m), 1454 (m), 1403 (m), 1367 (s), 1315 (s), 1271 (m), 1240 (m), 1213 (m), 1164 (m), 1143 (s), 1110 (m), 1004 (w), 966 (s), 883 (m), 863 (w), 846 (s), 814 (s), 788 (w), 753 (w), 721 (w), 672 cm⁻¹ (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 55 (21), 84 (64), 91 (29), 105 (14), 115 (9), 117 (22), 119 (100), 131 (16), 146 (53), 159 (19), 174 (21), 190 (8), 259 (4), 274 (10) [M⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₇H₂₇BO₂, ber.: 274.210, gef.: 274.211.

6.8.6 (S)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3-*p*-tolylbutyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (166)

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.6.1 wurden 312 mg (1.2 mmol; 97% *ee*) Pina-kolboronat **165** und 114 µl (1.74 mmol; 99%) Bromchlormethan in 7.5 ml abs. THF vorgelegt. Bei -85°C wurden innerhalb von 20 min 900 µl (1.62 mmol; 1.80 M) *n*-BuLi zugetropft. Nach Isolation konnten 322 mg (1.17 mmol; 98%; 97% *ee*) **166** als farbloses Öl erhalten werden.

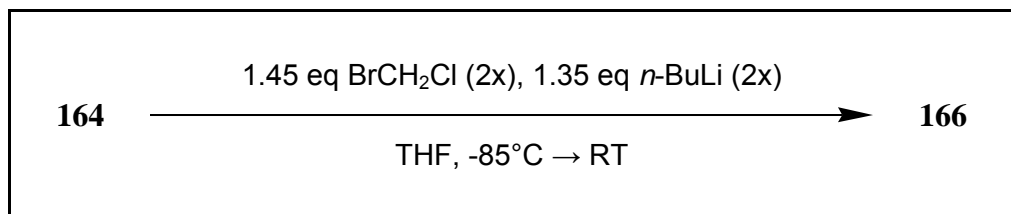
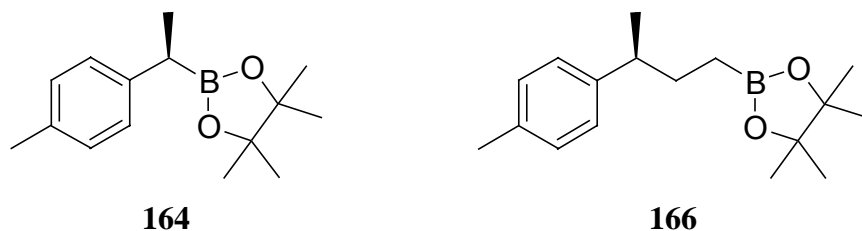
C₁₇H₂₇BO₂ (MG = 274.21)

[α]_λ (20°C, CHCl₃, c = 1.01): [α]₅₈₉ = +16.0°; [α]₅₄₆ = +19.4°; [α]₄₀₅ = +44.4°; [α]₃₆₅ = +62.0°; [α]₃₃₄ = +85.5°.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**166** (6.8.5).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**166** (6.8.5).

¹¹B-NMR (96 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**166** (6.8.5).

6.8.7 (S)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3-*p*-tolylbutyl)-[1,3,2]-dioxaborolan (166)

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.6.1 wurden 172 mg (0.7 mmol; 97% *ee*) Pina-kolboronat **164** und 67 μl (1.01 mmol; 99%) Bromchlormethan in 6.5 ml abs. THF vorgelegt. Bei -85°C wurden innerhalb von 15 min 590 μl (0.94 mmol; 1.60 M) *n*-BuLi zugetropft. Nach Erwärmen über Nacht wurde die Reaktionslösung ohne Isolation des Zwischenprodukts (**165**) ein zweites Mal mit 67 μl (1.01 mmol; 99%) Bromchlormethan und bei -85°C mit 590 μl (0.94 mmol; 1.60 M) *n*-BuLi versetzt. Darauf wurde die Reaktion wiederum im Kältebad über Nacht auf RT erwärmen lassen.

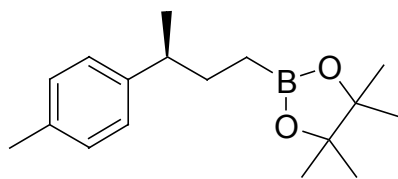
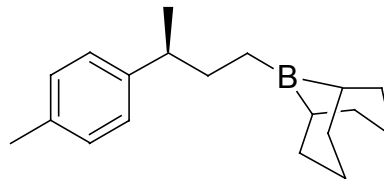
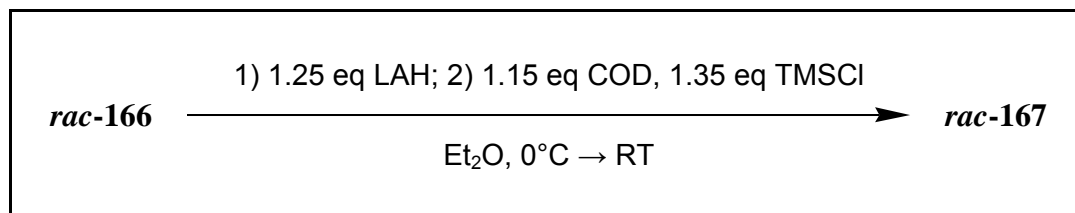
Die übliche Aufarbeitung ergab schließlich 188 mg (0.69 mmol; 98%; 97% *ee*) **166** als farb-loses Öl.

C₁₇H₂₇BO₂ (MG = 274.21)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**166** (6.8.5).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**166** (6.8.5).

¹¹B-NMR (96 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**166** (6.8.5).

6.8.8 (S*)-9-(3-*p*-Tolylbutyl)-9-borabicyclo-[3.3.1]-nonan (*rac*-167)**166****167**

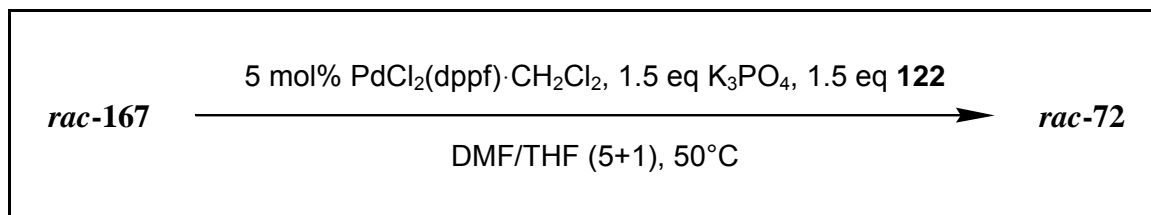
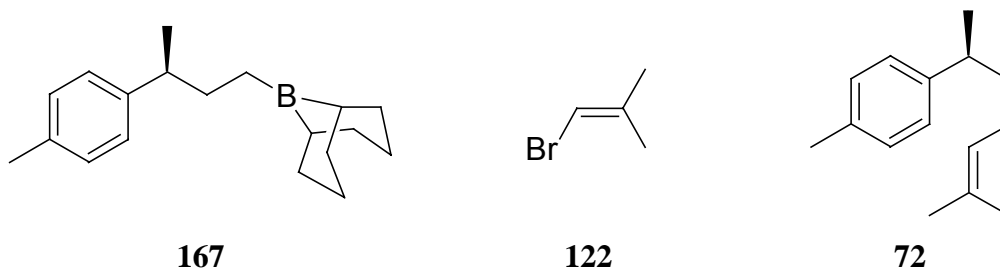
Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.3.5 wurden 595 mg (2.17 mmol) ***rac*-166** in 5 ml abs. Et₂O erst mit 2.71 ml LAH-Lösung (1 M in Et₂O; 2.71 mmol; 1.25 eq), dann mit 310 µl COD (2.5 mmol; 1.15 eq; 99%) und 375 µl TMSCl (2.93 mmol; 1.35 eq; 99%) versetzt. Nach Vakuumdestillation konnten 341 mg (1.27 mmol; 59%) ***rac*-167** erhalten werden.

C₁₉H₂₉B (MG = 268.25)

Sdp.: 108-110°C (0.35 mbar).

GC-MS (HP5-MS): R_t: 9.64 min.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 41 (4), 53 (4), 65 (5), 79 (6), 91 (10), 103 (4), 119 (100), 130 (3), 143 (4), 158 (18), 268 (10) [M⁺].

6.8.9 (S*)-1-(1,5-Dimethylhex-4-enyl)-4-methylbenzol (α -Curcumen) (*rac*-72)


Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.5.3 wurden 260 mg (0.97 mmol) *rac*-**167** in 12 ml abs. DMF/THF (5+1) vorgelegt. Dazu wurden 40 mg (0.05 mmol; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂, 318 mg (1.45 mmol; 97%) K₃PO₄ und 151 μ l (1.45 mmol; 1.5 eq; 99%) 1-Brom-2-methyl-1-propen (**122**) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 50°C gerührt.

Bei der Aufarbeitung wurde mit Et₂O extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Pentan_{100%}) fielen 121 mg (0.6 mmol; 62%) *rac*-**72** als farbloses Öl an.

C₁₅H₂₂ (MG = 202.34)

DC (Pentan_{100%}): R_f = 0.36.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 7.03 min.

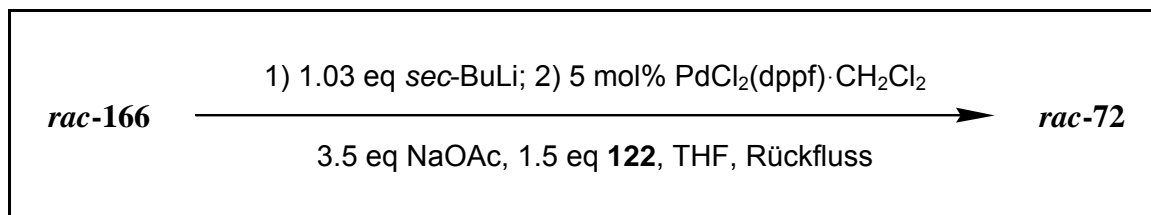
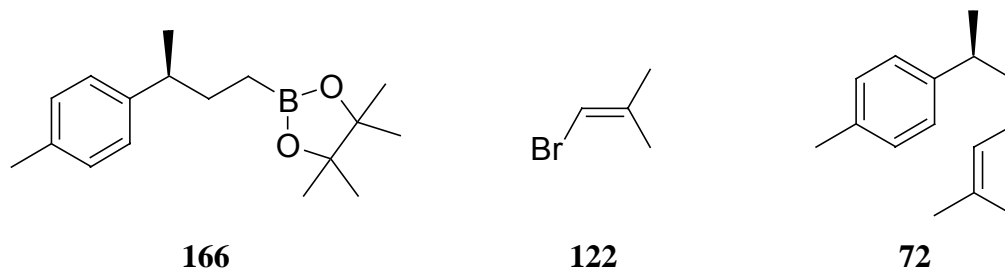
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.56 (s, 3 H, CH₃), 1.58-1.67 (m, 2 H, CH₂), 1.70 (d, ⁴J(H,H) = 1.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.86-1.95 (m, 2 H, CH₂), 2.35 (s, 3 H, CH₃), 2.69 (se, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 1 H, CH), 5.12 (tq, ³J(H,H) = 7.1 Hz, ⁴J(H,H) = 1.0 Hz, 1 H, CH), 7.08-7.15 ppm (m, 4 H, CH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 17.7 (CH₃), 21.0 (CH₃), 22.5 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.2 (CH₂), 38.5 (CH₂), 39.0 (CH), 124.6 (CH), 126.9 (2 CH), 128.9 (2 CH), 131.3 (C), 135.1 (C), 144.6 ppm (C).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2957 (s), 2919 (s), 2851 (m), 1512 (s), 1451 (m), 1374 (m), 1109 (w), 1019 (w), 813 (s), 720 cm⁻¹ (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 55 (21), 69 (13), 77 (13), 83 (10), 91 (31), 105 (50), 117 (25), 119 (100), 132 (84), 145 (25), 202 (22) [M⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₅H₂₂, ber.: 202.172, gef.: 202.172.

6.8.10 (S*)-1-(1,5-Dimethylhex-4-enyl)-4-methylbenzol (α -Curcumen) (*rac*-72)

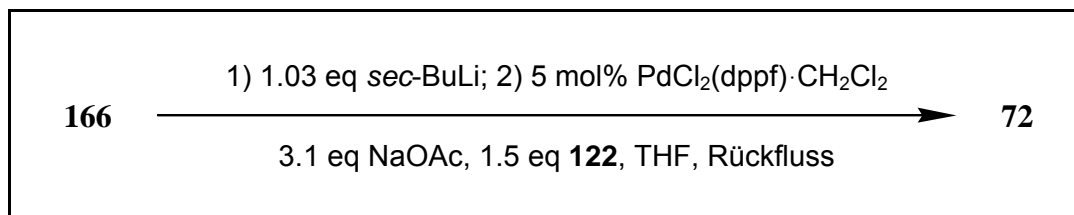
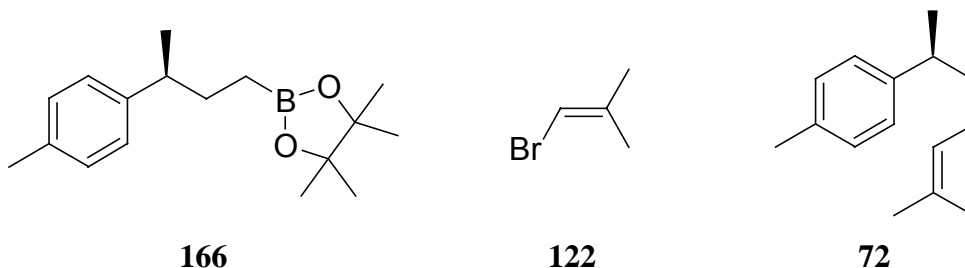
Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.7.1 wurden 200 mg (0.73 mmol) *rac*-166 in 10 ml abs. THF vorgelegt und bei -85° mit 552 μl (0.75 mmol; 1.03 eq; 1.36 M) *sec*-BuLi versetzt. Nach Erwärmen wurde die Substratlösung zu 30 mg (0.04 mmol; 98%) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 210 mg (2.56 mmol; 3.5 eq) NaOAc, gelöst in 7 ml abs. THF, gegeben und zweimal mit je 1.5 ml abs. THF nachgespült. Zuletzt wurden 113 μl (1.09 mmol; 1.5 eq; 99%) 1-Brom-2-methyl-1-propen (**122**) zugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

Bei der Aufarbeitung wurde mit Et_2O extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Pentan_{100%}) fielen 112 mg (0.55 mmol; 76%) *rac*-72 als farbloses Öl an.

C₁₅H₂₂ (MG = 202.34)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß 6.8.9.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß 6.8.9.

6.8.11 (S)-1-(1,5-Dimethylhex-4-enyl)-4-methylbenzol (α -Curcumen) (72**)^[69]**


Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.7.1 wurden 304 mg (1.11 mmol; 97% *ee*) **166** in 20 ml abs. THF vorgelegt und bei -85° mit 860 μ l (1.14 mmol; 1.03 eq; 1.33 M) *sec*-BuLi versetzt. Nach Erwärmen wurde die Substratlösung zu 46 mg (0.06 mmol; 98%) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ und 282 mg (3.44 mmol; 3.1 eq) NaOAc, gelöst in 10 ml abs. THF, gegeben und zweimal mit je 2.5 ml abs. THF nachgespült. Zuletzt wurden 172 μ l (1.66 mmol; 1.5 eq; 99%) 1-Brom-2-methyl-1-propen (**122**) zugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

Bei der Aufarbeitung wurde mit Et₂O extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Pentan_{100%}) fielen 170 mg (0.84 mmol; 76%; 97% *ee*) (+)- α -Curcumen (**72**) als farbloses Öl an.

C₁₅H₂₂ (MG = 202.34)

$[\alpha]_{\lambda}$ (20°C, CHCl₃, c = 0.88): $[\alpha]_{589} = +43.9^\circ$; $[\alpha]_{546} = +52.9^\circ$; $[\alpha]_{405} = +119.6^\circ$, $[\alpha]_{365} = +166.3^\circ$ (Lit.:^[14a] $[\alpha]_{589} = +45.1^\circ$).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**72** (6.8.9).

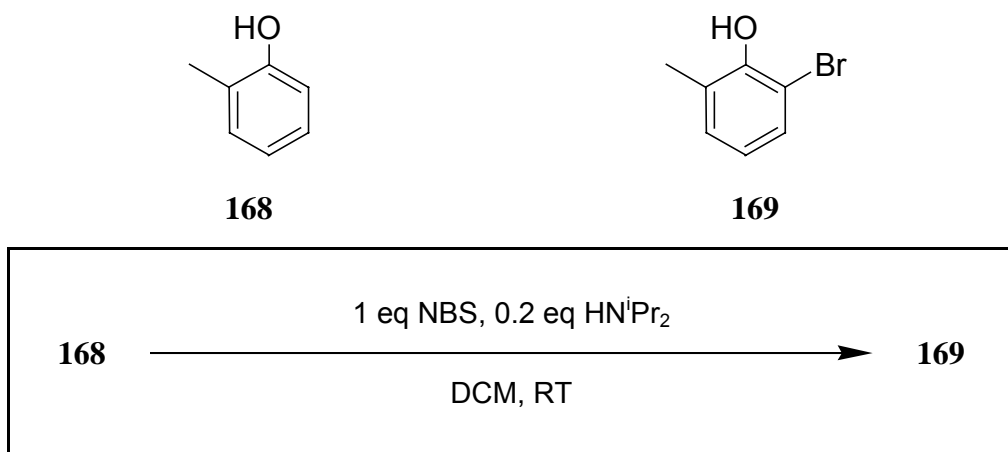
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**72** (6.8.9).

Chirale GC: R_t: 62.3 min (**72**), 68.4 min (*ent*-**72**) (6-TBDMS, 70°C für 15 min, dann mit 2°C/min auf 80°C, dann 80°C isotherm, 0.8 bar, 5.4 ml/min).

EA (%): ber.: C (89.04), H (10.96), gef.: C (88.76), H (10.71).

6.9 Experimente zur formalen Totalsynthese von Tanzawaic Acid A

6.9.1 2-Brom-6-methylphenol (**169**)^[109]



In einem 500-ml-Dreihalskolben wurden unter Argonatmosphäre 4.33 g (40.0 mmol) *o*-Kresol (**168**) in 50 ml abs. DCM vorgelegt und mit 1.13 ml (8.0 mmol; 0.2 eq) Diisopropylamin (frisch destilliert und über Alox N filtriert) versetzt. Dazu wurden 7.19 g (40.0 mmol; 1 eq; 99%) *N*-Bromsuccinimid, gelöst in 350 ml abs. DCM, per Tropftrichter über 60 min gegeben. Die gelbe Lösung wurde anschließend für weitere 30 min bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch auf 450 ml verdünnte H₂SO₄-Lösung (1 M) gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und eingeeignet. Nach Reinigung des Rohprodukt durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) konnten 7.08 g (37.8 mmol; 95%) **169** als farbloses Öl isoliert werden.

C₇H₇BrO (MG = 187.04)

DC (CyH/EE = 10+1): R_f = 0.35.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 5.11 min.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.29 (s, 3 H, CH₃), 5.54 (br s, 1 H, OH), 6.66-6.73 (m, 1 H, CH), 7.03-7.07 (m, 1 H, CH), 7.26-7.30 ppm (m, 1 H, CH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 16.6 (CH₃), 110.1 (CBr), 121.2 (CH), 125.9 (CMe), 129.3 (CH), 130.4 (CH), 150.4 ppm (COH).

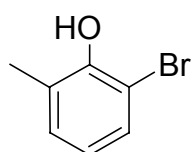
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3506 (m), 3068 (w), 3023 (w), 2977 (w), 2949 (w), 2916 (w), 2849 (w), 1598 (m), 1575 (w), 1473 (m), 1459 (s), 1429 (m), 1377 (w), 1325 (m), 1283 (m), 1234 (s), 1217

(s), 1161 (m), 1119 (s), 1073 (m), 1036 (w), 992 (m), 955 (w), 845 (s), 808 (m), 756 (s), 717 (s), 613 cm^{-1} (m).

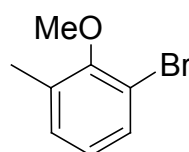
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (24), 63 (8), 77 (49), 89 (7), 107 (100), 186 (36) $[\text{M}^+]$, 188 (34) $[\text{M}^+]$.

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrO}$, ber.: 185.968, gef.: 185.968.

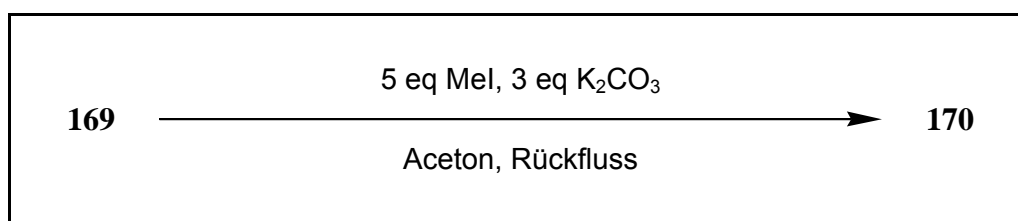
6.9.2 2-Brom-6-methylanisol (**170**)^[110]



169



170



In einem 500-ml-Rundkolben wurden unter Argonatmosphäre 6.77 g (36.2 mmol) **169** in 200 ml Aceton (über Alox N filtriert) vorgelegt und mit 15.0 g (108.6 mmol; 3 eq) Kaliumcarbonat (frisch gemörsert) und 11.4 ml (181.0 mmol; 5 eq; 99%) Iodmethan versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 5 h unter Rückfluss erhitzt.

Zur Aufarbeitung wurde die Rohproduktlösung eingeeengt, unter Eiskühlung vorsichtig mit 100 ml verdünnter H_2SO_4 -Lösung (1 M) angesäuert und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann je einmal mit 0.5 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Einengen wurde das Rohprodukt mit Pentan über Kieselgel filtriert. Auf diese Weise konnten 7.03 g (34.9 mmol; 97%) **170** als farbloses Öl erhalten werden.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}$ (MG = 201.06)

DC (CyH/EE = 10+1): $R_f = 0.37$.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 5.53 min.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.32$ (s, 3 H, CH_3), 3.80 (s, 3 H, OCH_3), 6.83-6.89 (m, 1 H, CH), 7.08-7.11 (m, 1 H, CH), 7.34-7.38 ppm (m, 1 H, CH).

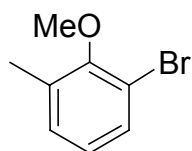
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 16.5 (CH_3), 60.1 (OCH_3), 117.3 (CBr), 125.1 (CH), 130.3 (CH), 131.0 (CH), 133.2 (CMe), 155.4 ppm (COMe).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 2993 (w), 2936 (m), 2856 (w), 2818 (w), 1591 (w), 1566 (m), 1465 (s), 1449 (m), 1413 (m), 1376 (m), 1259 (m), 1226 (s), 1168 (m), 1130 (m), 1080 (m), 1007 (s), 842 (m), 793 (m), 764 (s), 744 (m), 609 cm^{-1} (m).

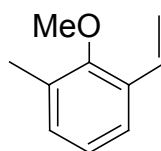
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (36), 63 (19), 65 (15), 77 (68), 78 (100), 91 (31), 105 (12), 121 (10), 185 (56), 187 (51), 200 (52) [M^+], 202 (49) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$, ber.: 199.984, gef.: 199.985.

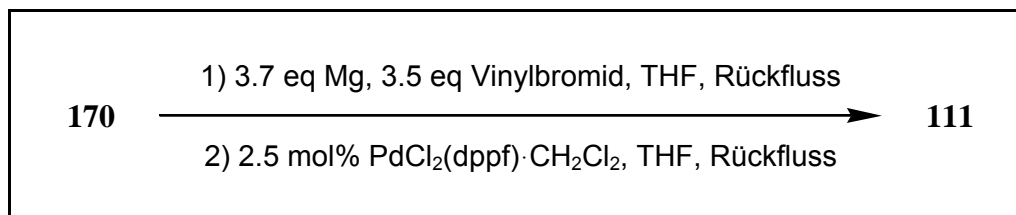
6.9.3 2-Methoxy-3-methylstyrol (**111**)^[111]



170



111



In einem 50-ml-Zweihalskolben wurden unter Argonatmosphäre 224 mg (9.2 mmol; 3.7 eq) Magnesiumspäne in 3 ml abs. THF vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde auf etwa 60°C erwärmt und dann 8.7 ml (8.7 mmol; 3.5 eq; 1 M Lösung in THF) Vinylbromidlösung per Tropftrichter so zugegeben, dass ein steter Rückfluss bestand. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde anschließend noch für 1.5 h unter Rückfluss erhitzt.

In einem zweiten, mit Septum zu versehenen Kolben wurden 52 mg (0.06 mmol; 2.5 mol%; 98%) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ in 4 ml abs. THF suspendiert und bei -78°C 500 mg (2.49 mmol) **170** zugefügt. Bei dieser Temperatur wurde daraufhin die eiskühlende Grignard-Lösung per *Hamilton*-Spritze langsam zugetropft und mit 4 ml abs. THF nachgespült. Nach Erwärmen auf RT wurde das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

Zur Aufarbeitung wurde die Rohproduktlösung unter Eiskühlung mit Wasser versetzt, vorsichtig mit verdünnter HCl-Lösung (2 M) angesäuert und dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann je einmal mit Wasser und gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Einengen wurde das Rohprodukt per

Flash-Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O = 50+1) gereinigt. Entfernen von Resten debromierten Nebenprodukts am Ölpumpenvakuum ergaben schließlich 273 mg (1.84 mmol; 74%) des Styrols (**111**) als farbloses Öl.

C₁₀H₁₂O (MG = 148.20)

DC (CyH/EE = 20+1): R_f = 0.45.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 5.16 min.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.29 (s, 3 H, CH₃), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 5.29 (dd, ³J(H,H) = 11.1 Hz, ²J(H,H) = 1.5 Hz, 1 H, CH₂), 5.75 (dd, ³J(H,H) = 17.7 Hz, ²J(H,H) = 1.5 Hz, 1 H, CH₂), 6.97-7.11 (m, 3 H, CH), 7.34-7.38 ppm (m, 1 H, CH).

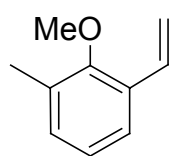
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (CH₃), 60.6 (OCH₃), 114.8 (CH₂), 124.0 (2 CH), 130.6 (CH), 130.9 (C), 131.2 (C), 131.7 (CH), 156.1 ppm (COMe).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3065 (w), 2981 (w), 2936 (m), 2856 (w), 2823 (w), 1626 (m), 1588 (w), 1464 (s), 1403 (m), 1375 (m), 1301 (w), 1256 (s), 1208 (s), 1168 (m), 1093 (m), 1007 (s), 908 (s), 811 (m), 791 (s), 761 (s), 678 cm⁻¹ (m).

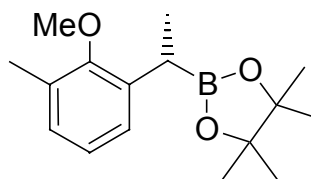
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 51 (12), 63 (9), 65 (8), 77 (31), 79 (21), 91 (12), 103 (19), 105 (100), 115 (15), 117 (8), 131 (5), 133 (77), 148 (49) [M⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₀H₁₂O, ber.: 148.089, gef.: 148.089.

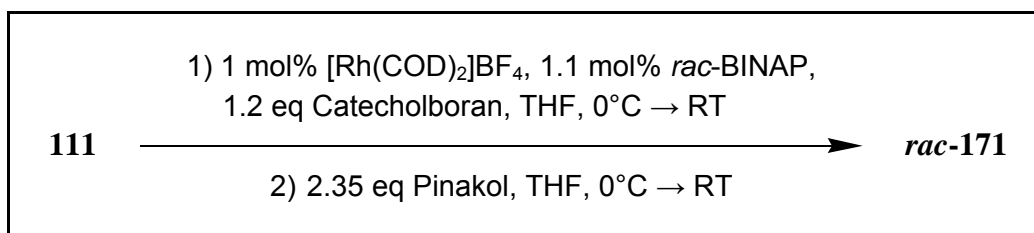
6.9.4 (S*)-2-[1-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-ethyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan (*rac*-171)



111



171



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.2.1 wurden 8 mg (0.02 mmol) [Rh(COD)₂]BF₄ und 14 mg (0.02 mmol; 97%) *rac*-BINAP in 2 ml abs. THF vorgelegt. Nach Zugabe von

300 mg (2.02 mmol) **111** wurden unter Eiskühlung 260 μ l (2.43 mmol) Catecholboran, gelöst in 1 ml abs. THF, zugetropft und für 6 h bei RT gerührt. Darauf wurden 568 mg (4.76 mmol; 99%) Pinakol in 1 ml abs. THF zugesetzt.

Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) konnten 512 mg (1.85 mmol; 92%) **rac-171** als farbloses Öl erhalten werden.^[III]

^[III] Um eine Zersetzung bei längerer Lagerung zu vermeiden, sollte das Produkt bei -20°C unter Argonatmosphäre aufbewahrt werden.

C₁₆H₂₅BO₃ (MG = 276.18)

DC (CyH/EE = 10+1): R_f = 0.35.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 7.95 min.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (s, 6 H, CH₃), 1.23 (s, 6 H, CH₃), 1.30 (d, ³J(H,H) = 7.5 Hz, 3 H, CH₃), 2.28 (s, 3 H, CH₃), 2.63 (q, ³J(H,H) = 7.5 Hz, 1 H, CH), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 6.95-6.97 (m, 2 H, CH), 7.05-7.09 ppm (m, 1 H, CH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 16.3 (CH₃), 16.5 (CH₃), 17.8 (br, CH), 24.6 (4 CH₃), 60.1 (OCH₃), 83.0 (2 C), 123.9 (CH), 126.3 (CH), 128.2 (CH), 130.3 (CMe), 138.2 (C), 156.1 ppm (COMe).

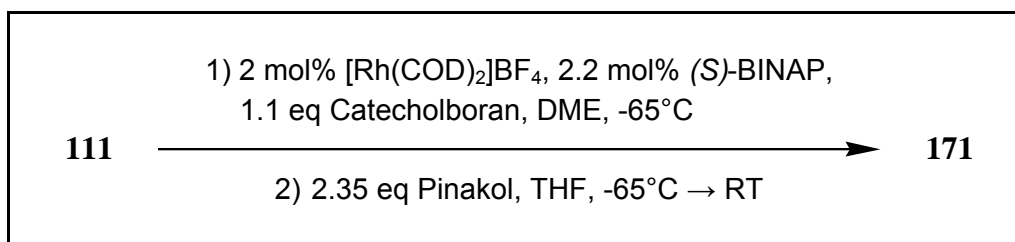
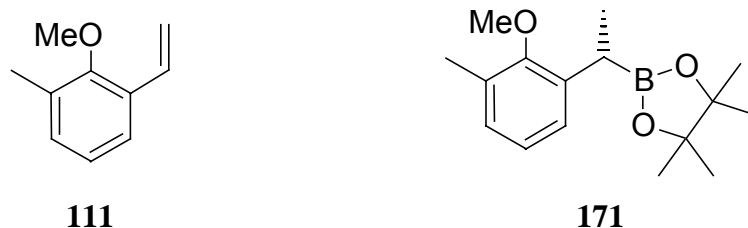
¹¹B-NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 36.4 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2972 (m), 2928 (m), 2870 (w), 2823 (w), 1588 (w), 1466 (m), 1419 (m), 1370 (s), 1348 (s), 1316 (s), 1253 (m), 1212 (s), 1163 (s), 1141 (s), 1109 (m), 1093 (m), 1060 (m), 1042 (m), 1010 (s), 964 (m), 907 (w), 862 (s), 839 (m), 806 (m), 784 (m), 762 (s), 723 (w), 700 (w), 673 cm⁻¹ (m).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 55 (18), 77 (9), 83 (100), 91 (22), 105 (8), 115 (17), 117 (42), 135 (6), 145 (43), 161 (42), 177 (11), 203 (17), 218 (6), 261 (11), 276 (3) [M⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₆H₂₅BO₃, ber.: 276.190, gef.: 276.189.

6.9.5 (S)-2-[1-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-ethyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan (171)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.2.2 wurden 4 mg (0.01 mmol) [Rh(COD)₂]BF₄ und 7 mg (0.01 mmol; 97%) (S)-BINAP in 1 ml abs. DME vorgelegt. Nach Zugabe von 74 mg (0.50 mmol) **111** wurden bei -78°C 59 µl (0.55 mmol) Catecholboran, gelöst in 0.5 ml abs. DME, zugetropft und die Reaktion für 10 h zwischen -68°C und -65°C gehalten. Darauf wurden 140 mg (1.17 mmol; 99%) Pinakol in 1 ml abs. THF zugesetzt.

Nach Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) konnten 37 mg (0.13 mmol; 27%; 78% *ee*) **171** als farbloses Öl erhalten werden.^[11]

^[11] Um eine Zersetzung bei längerer Lagerung zu vermeiden, sollte das Produkt bei -20°C unter Argonatmosphäre aufbewahrt werden.

C₁₆H₂₅BO₃ (MG = 276.18)

[α]_D²⁰ (20°C, CHCl₃, c = 0.8): [α]₅₈₉ = -11.0°; [α]₅₄₆ = -13.0°; [α]₄₀₅ = -28.3°; [α]₃₆₅ = -38.2°
(Daten für **31_{Ox}**, 40% *ee*).

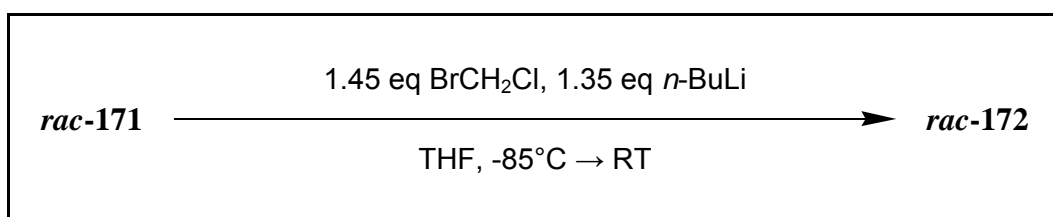
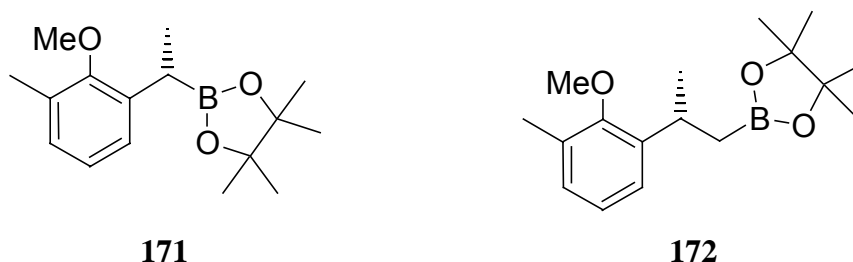
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**171** (6.9.4).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**171** (6.9.4).

¹¹B-NMR (96 MHz, CDCl₃): gemäß *rac*-**171** (6.9.4).

Chirale GC: R_t: 62.4 min (**171_{Ox}**), 64.3 min (*ent*-**171_{Ox}**) (Lipodex A, 100°C isotherm, 1.2 bar, 1.7 ml/min).

6.9.6 (R*)-2-[2-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-propyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan (*rac*-172)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.6.1 wurden 290 mg (1.05 mmol) Pinakolboronate *rac*-171 und 100 µl (1.52 mmol; 99%) Bromchlormethan in 5 ml abs. THF vorgelegt. Bei -85°C wurden innerhalb von 20 min 788 µl (1.42 mmol; 1.8 M) *n*-BuLi zugetropft.

Nach Isolation konnten 295 mg (1.02 mmol; 97%) *rac*-172 als farbloses Öl erhalten werden.

C₁₇H₂₇BO₃ (MG = 290.21)

DC (CyH/EE = 10+1): R_f = 0.30.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 8.34 min.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.04-1.14 (m, 2 H, CH₂), 1.10 (s, 6 H, CH₃), 1.13 (s, 6 H, CH₃), 1.22 (d, ³J (H,H) = 6.9 Hz, 3 H, CH₃), 2.27 (s, 3 H, CH₃), 3.44 (se, ³J (H,H) = 7.3 Hz, 1 H, CH), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 6.94-6.98 (m, 2 H, CH), 7.05-7.10 ppm (m, 1 H, CH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 16.3 (CH₃), 20.4 (br, CH₂), 24.6 (2 CH₃), 24.7 (2 CH₃), 24.9 (CH₃), 28.0 (CH), 60.7 (OCH₃), 82.8 (2 C), 124.0 (CH), 124.4 (CH), 128.4 (CH), 130.6 (CMe), 142.0 (C), 155.7 ppm (COMe).

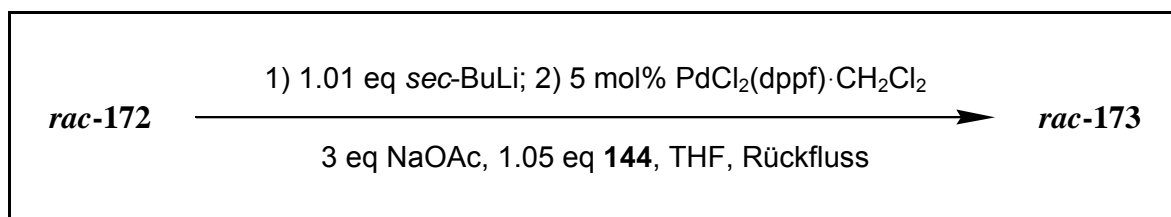
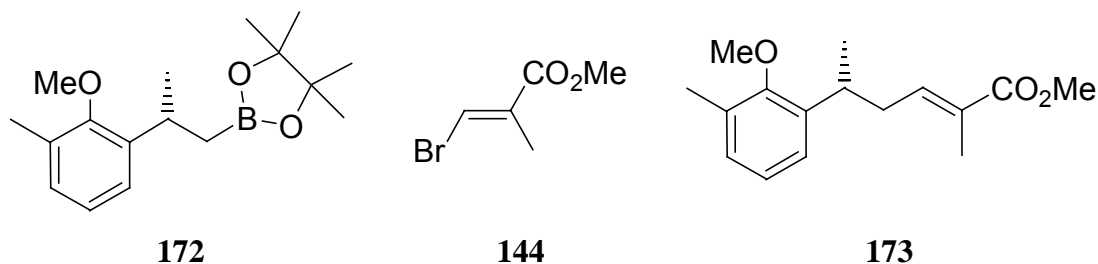
¹¹B-NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 36.4 ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2973 (m), 2928 (m), 2870 (w), 2823 (w), 1589 (w), 1466 (m), 1419 (m), 1388 (m), 1360 (s), 1317 (s), 1269 (m), 1254 (s), 1209 (s), 1164 (s), 1142 (s), 1109 (m), 1081 (m), 1011 (s), 967 (s), 928 (w), 885 (m), 858 (m), 846 (s), 804 (m), 783 (m), 762 (s), 671 (w), 664 cm⁻¹ (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 55 (7), 77 (6), 84 (17), 91 (23), 105 (9), 115 (15), 117 (12), 119 (20), 131 (5), 149 (100), 159 (20), 175 (27), 217 (58), 232 (9), 275 (5), 290 (18) [M⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₇H₂₇BO₃, ber.: 290.205, gef.: 290.205.

6.9.7 (5*R)-(2*E*)-5-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methylhex-2-ensäuremethylester
(*rac*-173)**



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.7.1 wurden 116 mg (0.4 mmol) **rac-172** in 10 ml abs. THF vorgelegt und bei -85° mit 297 μl (0.40 mmol; 1.01 eq; 1.36 M) *sec*-BuLi versetzt. Nach Erwärmen wurde die Substratlösung zu 17 mg (0.02 mmol; 98%) $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 98 mg (1.20 mmol) NaOAc, gelöst in 7 ml abs. THF, gegeben und zweimal mit je 1.5 ml abs. THF nachgespült. Zuletzt wurden 75 mg (0.42 mmol; 1.05 eq) (*E*)-3-Brom-2-methylacrylsäuremethylester (**144**) zugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

Bei der Aufarbeitung wurde mit MTBE extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1) fielen 76 mg (0.29 mmol; 73%) **rac-173** als farbloses Öl an.

C₁₆H₂₂O₃ (MG = 262.35)

DC (CyH/EE = 10+1): $R_f = 0.22$.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 8.78 min.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.23$ (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 3 H, CH₃), 1.81 (d, $^4J(\text{H,H}) = 1.3$ Hz, 3 H, CH₃), 2.29 (s, 3 H, CH₃), 2.35-2.49 (m, 2 H, CH₂), 3.32 (se, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 1 H, CH), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 6.76 (tq, $^3J(\text{H,H}) = 7.5$ Hz, $^4J(\text{H,H}) = 1.3$ Hz, 1 H, CH), 6.96-7.08 ppm (m, 3 H, CH).

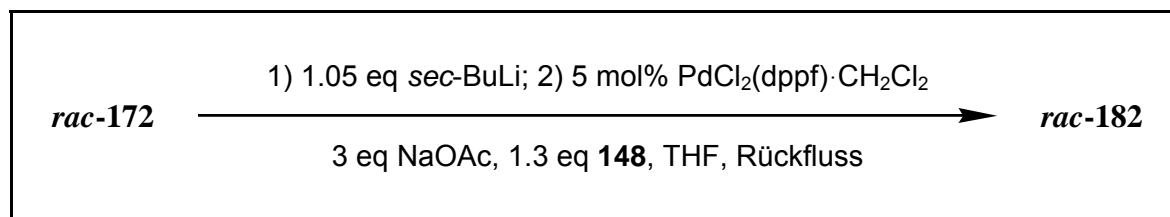
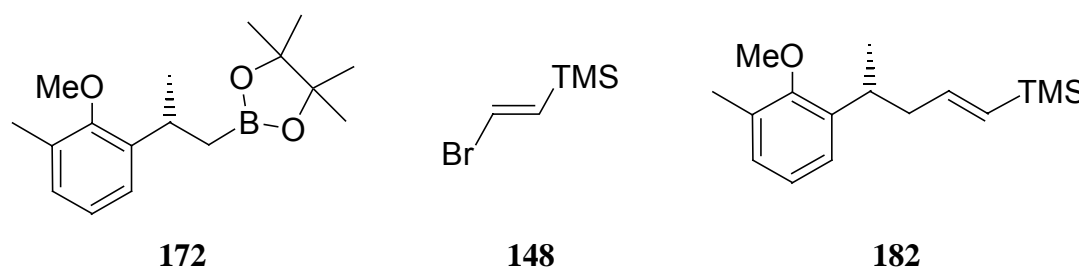
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.5$ (CH₃), 16.3 (CH₃), 21.4 (CH₃), 31.6 (CH), 36.8 (CH₂), 51.6 (OCH₃), 60.7 (OCH₃), 124.1 (CH), 124.4 (CH), 128.3 (C), 129.1 (CH), 130.9 (CMe), 139.2 (C), 141.0 (CH), 156.0 (COMe), 168.5 ppm (CO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2949 (m), 2866 (w), 2825 (w), 1710 (s), 1648 (m), 1590 (w), 1466 (m), 1433 (m), 1374 (w), 1359 (w), 1323 (w), 1256 (s), 1202 (s), 1166 (m), 1133 (s), 1088 (s), 1008 (s), 933 (m), 805 (m), 784 (m), 763 (s), 743 (s), 700 (w), 655 cm^{-1} (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 91 (12), 119 (19), 134 (4), 149 (100), 262 (1) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$, ber.: 262.157, gef.: 266.159.

6.9.8 (*R*^{*})-(*E*)-[4-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-pent-1-enyl]-trimethylsilan (*rac*-182)



Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 6.7.1 wurden 610 mg (2.1 mmol) *rac*-172 in 50 ml abs. THF vorgelegt und bei -85° mit 1.65 ml (2.21 mmol; 1.05 eq; 1.34 M) *sec*-BuLi versetzt. Nach Erwärmen wurden zur Substratlösung 88 mg (0.11 mmol; 98%) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 517 mg (6.31 mmol) NaOAc bei -10°C gegeben. Zuletzt wurden 428 μl (2.73 mmol; 1.3 eq; 98%; ca. 90% trans) (2-Bromvinyl)trimethylsilan (**148**) zugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

Bei der Aufarbeitung wurde mit Et_2O extrahiert. Nach Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Gradient: $\text{CyH}_{100\%} \rightarrow \text{CyH}/\text{EE} = 20+1$) fielen 390 mg (1.49 mmol; 71%) *rac*-182 als farbloses Öl an.

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{OSi}$ (MG = 262.47)

DC ($\text{CyH}_{100\%}$): $R_f = 0.15$.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 7.61 min.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 9 H, 3 CH₃), 1.21 (d, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 2.31 (s, 3 H, CH₃), 2.35-2.48 (m, 2 H, CH₂), 3.28 (se, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 1 H, CH), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 5.64 (dt, ³J(H,H) = 18.5 Hz, ⁴J(H,H) = 1.2 Hz, 1 H, CH), 5.98 (dt, ³J(H,H) = 18.5 Hz, ³J(H,H) = 7.1 Hz, 1 H, CH), 6.97-7.08 ppm (m, 3 H, CH).

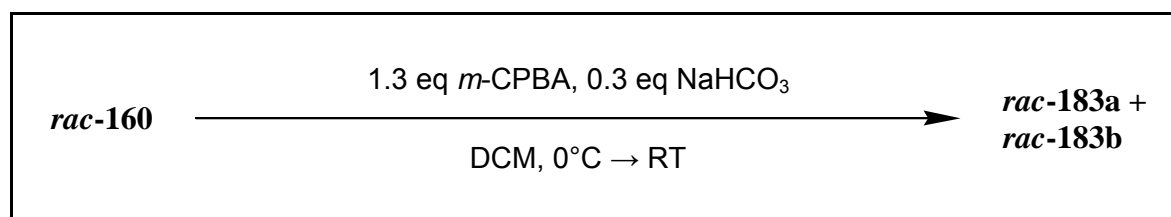
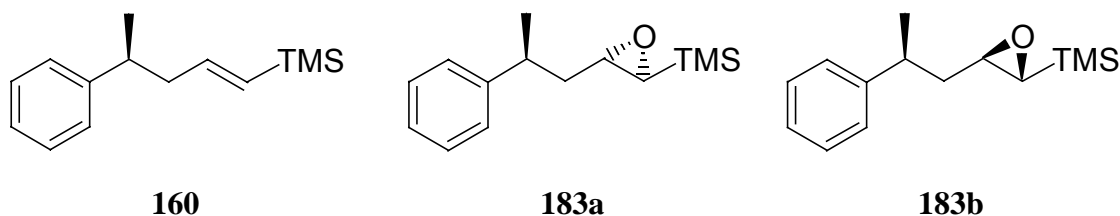
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = -1.2 (3 CH₃), 16.4 (CH₃), 21.3 (CH₃), 31.5 (CH), 45.4 (CH₂), 60.7 (OCH₃), 124.0 (CH), 124.7 (CH), 128.7 (CH), 130.8 (CMe), 131.7 (CH), 140.0 (C), 145.5 (CH), 156.0 ppm (COMe).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2952 (m), 2824 (w), 1614 (m), 1466 (m), 1420 (m), 1373 (w), 1339 (w), 1245 (s), 1205 (s), 1167 (m), 1092 (m), 1013 (s), 986 (s), 899 (m), 854 (s), 834 (s), 808 (s), 784 (s), 761 (s), 733 (m), 707 (m), 690 (m), 613 cm⁻¹ (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 73 (6), 91 (11), 119 (16), 149 (100), 247 (1), 262 (2) [M⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₆H₂₆OSi, ber.: 262.175, gef.: 262.175.

6.9.9 (2*S*,3*S*)-Trimethyl-[3-((2*S**)-2-phenylpropyl)-oxiranyl]-silan (*rac*-183a) und (2*R*,3*R*)-Trimethyl-[3-((2*S**)-2-phenylpropyl)-oxiranyl]-silan (*rac*-183b)^[116]



In einem 10-ml-Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 218 mg (1.0 mmol) des Olefins *rac*-160 in 3 ml DCM vorgelegt. Bei 0°C wurden 25 mg (0.3 mmol; 0.3 eq) NaHCO₃ und 320 mg (1.3 mmol; 1.3 eq; 70%ig in H₂O) *m*-Chlorperbenzoesäure zugefügt. Ohne Kühlung wurde anschließend für 1.5 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde Pentan zugegeben und die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen erfolgte die weitere Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Gradient: CyH_{100%} → CyH/EE = 20+1). Es

wurden 229 mg (0.98 mmol; 98%) eines Gemischs der Diastereomere **rac-183a** und **rac-183b** (ca. 1.5:1 laut $^1\text{H-NMR}$ und GC-MS) in Form eines farblosen Öls erhalten.

C₁₄H₂₂OSi (MG = 234.41)

DC (CyH/EE = 10+1): $R_f = 0.43$.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 7.25 min (**183a**); 7.33 min (**183b**).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.09$ (s, 9 H, 3 CH_3), 1.31 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3), 1.55-2.13 (m, 3 H, CH, CH_2), 2.63-2.71 (m, 1 H, CH), 2.86-3.00 (m, 1 H, CH), 7.15-7.31 ppm (m, 5 H, CH) (**183a**).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 9 H, 3 CH_3), 1.31 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3), 1.55-2.13 (m, 3 H, CH, CH_2), 2.63-2.71 (m, 1 H, CH), 2.86-3.00 (m, 1 H, CH), 7.15-7.31 ppm (m, 5 H, CH) (**183b**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -3.8$ (3 CH_3), 22.7 (CH_3), 38.2 (CH), 42.9 (CH_2), 52.3 (CH), 55.1 (CH), 126.1 (CH), 126.9 (2 CH), 128.4 (2 CH), 146.5 ppm (C) (**183a**).

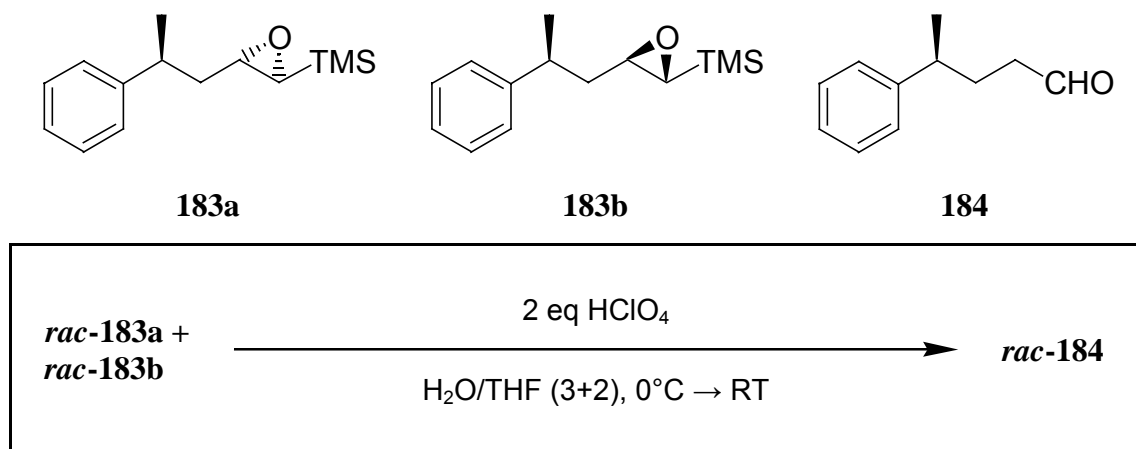
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -3.7$ (3 CH_3), 21.7 (CH_3), 37.7 (CH), 42.6 (CH_2), 52.2 (CH), 54.7 (CH), 126.1 (CH), 126.7 (2 CH), 128.4 (2 CH), 146.7 ppm (C) (**183b**).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3082$ (w), 3060 (w), 3025 (w), 2956 (m), 2925 (m), 1602 (w), 1493 (m), 1451 (m), 1414 (m), 1374 (w), 1290 (w), 1247 (s), 1193 (w), 1088 (w), 1056 (w), 1027 (m), 1008 (w), 927 (w), 876 (s), 837 (s), 760 (s), 743 (s), 697 (s), 675 (m), 609 cm^{-1} (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 59 (10), 73 (100), 75 (16), 77 (12), 79 (9), 91 (6), 101 (8), 103 (7), 105 (28), 118 (24), 129 (37), 145 (2) (**183a**).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 59 (10), 73 (100), 75 (18), 77 (12), 79 (8), 91 (7), 101 (8), 103 (8), 105 (27), 118 (30), 129 (35), 145 (2) (**183b**).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{OSi}$, ber.: 234.144, gef.: Bestimmung nicht möglich, da Intensität von $[\text{M}^+]$ zu gering.

6.9.10 (*S**)-4-Phenylpentanal (*rac*-184)^[117]

In einem 10-ml-Schlenkcolben wurden unter Argonatmosphäre 199 mg (0.85 mmol) des Gemischs der diastereomeren Epoxide *rac*-183a und *rac*-183b (ca. 1.5:1) in 1.5 ml THF vorgelegt. Bei 0°C wurden vorsichtig 73 μ l (0.85 mmol; 1 eq; 70%ig in H₂O) HClO₄-Lösung in 2.5 ml dest. H₂O zugetropft. Nach 1 h bei RT wurden eine zweites Mal 73 μ l HClO₄-Lösung zugefügt und die Reaktion für weitere 3 h bei RT gehalten.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser aufgenommen und etwas gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben. Anschließend wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen erfolgte die weitere Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Gradient: CyH_{100%} \rightarrow CyH/EE = 20+1). Es konnten 92 mg (0.57 mmol; 67%) des leicht zersetzlichen Aldehyds *rac*-184 als farbloses Öl isoliert werden.

C₁₁H₁₄O (MG = 162.23)

DC (CyH/EE = 10+1): R_f = 0.32.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 6.00 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, ³J (H,H) = 6.9 Hz, 3 H, CH₃), 1.48-1.64 (m, 2 H, CH₂), 1.66-1.79 (m, 2 H, CH₂), 2.69-2.77 (m, 1 H, CH), 7.16-7.32 (m, 5 H, CH), 9.78 ppm (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.7 (CH₃), 32.5 (CH₂), 33.1 (CH₂), 40.0 (CH), 126.9 (CH), 127.2 (2 CH), 128.5 (2 CH), 146.5 (C), 202.5 ppm (CHO).

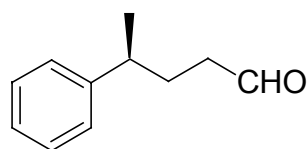
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3059 (w), 3024 (w), 2954 (m), 2921 (m), 2868 (w), 2785 (w), 1724 (m), 1601 (w), 1492 (m), 1451 (m), 1405 (w), 1374 (m), 1286 (w), 1248 (s), 1182 (w), 1132 (m), 1117

(m), 1081 (m), 1023 (m), 986 (m), 943 (w), 906 (m), 862 (s), 837 (s), 760 (s), 697 (s), 645 cm^{-1} (m).

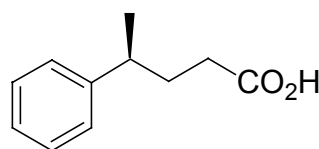
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (8), 77 (19), 79 (14), 91 (20), 103 (14), 105 (64), 115 (7), 118 (100), 162 (4) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$, ber.: 162.104, gef.: 162.105.

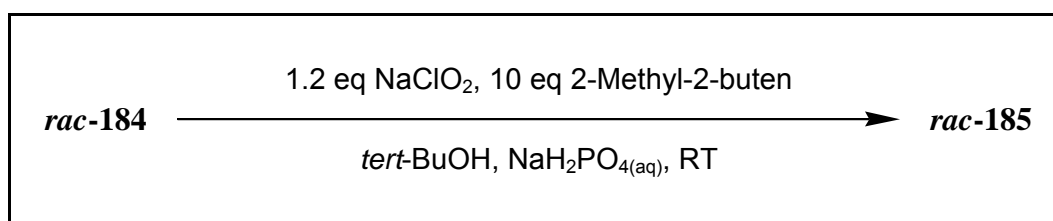
6.9.11 (*S**)-4-Phenylpentansäure (*rac*-185)^[118]



184



185



In einem 10-ml-Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 52 mg (0.32 mmol) des Aldehyds *rac*-184 in 2.5 ml *tert*-BuOH und 1.7 ml gesättigter NaH_2PO_4 -Lösung vorgelegt. Nach Zusatz von 357 μl (3.21 mmol; 10 eq) 2-Methyl-2-buten und 44 mg (0.38 mmol; 1.2 eq; 80%) NaClO_2 wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde die Rohproduktlösung einmal mit CyH/EE (1+1) extrahiert und eingengt. Der Rückstand wurde dreimal mit 3 M NaOH-Lösung ausgeschüttelt. Nach vorsichtigem Ansäuern der vereinigten wässrigen Phasen mit halbkonzentrierter HCl-Lösung wurden diese dreimal mit CyH/EE (1+1) extrahiert. Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 und Einengen des Lösemittels ergaben schließlich 17 mg (0.10 mmol; 30%) der Carbonsäure *rac*-185 in Form eines farblosen Öls.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (MG = 178.23)

DC (CyH/EE = 2+1): $R_f = 0.25$.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 6.88 min.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3), 1.89-1.99 (m, 2 H, CH_2), 2.23-2.29 (m, 2 H, CH_2), 2.76 (se, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 1 H, CH), 7.19-7.35 (m, 5 H, CH), 11.7 ppm (br s, 1 H, CO_2H).

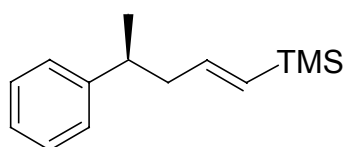
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.1$ (CH_3), 32.3 (CH_2), 32.9 (CH_2), 39.3 (CH), 126.3 (CH), 127.0 (2 CH), 128.5 (2 CH), 146.0 (C), 180.2 ppm (CO_2H).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3025$ (m), 2958 (m), 2927 (m), 2667 (w), 1701 (s), 1601 (w), 1492 (m), 1451 (s), 1411 (s), 1376 (w), 1284 (s), 1220 (m), 1154 (w), 1104 (w), 1070 (w), 1044 (w), 1028 (w), 1018 (w), 922 (m), 830 (w), 761 (s), 698 cm^{-1} (s).

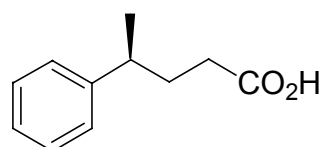
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (9), 77 (20), 79 (15), 91 (15), 103 (14), 105 (100), 115 (8), 118 (50), 160 (5), 178 (12) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$, ber.: 178.099, gef.: 178.099.

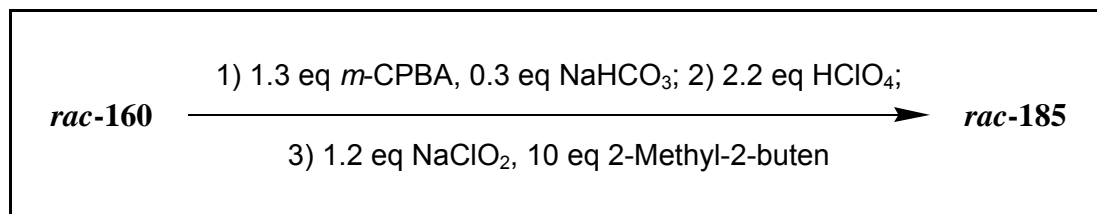
6.9.12 (*S**)-4-Phenylpentansäure (*rac*-185)



160



185



In einem 10-ml-Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 120 mg (0.55 mmol) des Olefins *rac*-160 in 5 ml DCM vorgelegt. Bei 0°C wurden 14 mg (0.16 mmol; 0.3 eq) NaHCO_3 und 176 mg (0.71 mmol; 1.3 eq; 70%ig in H_2O) *m*-Chlorperbenzoesäure zugefügt. Ohne weitere Kühlung wurde für 1.5 h gerührt. Danach wurde Pentan zugegeben und die organische Phase mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen wurde das Rohepoxid ohne weitere Isolation mit 2 ml THF aufgenommen.

Bei 0°C wurden vorsichtig 52 μl (0.6 mmol; 1.1 eq; 70%ig in H_2O) HClO_4 -Lösung in 3 ml dest. H_2O zugetropft. Nach 1 h bei RT wurden eine zweites Mal 52 μl HClO_4 -Lösung zugefügt und die Reaktion für weitere 3 h bei RT gehalten. Anschließend wurde dem Reaktions-

gemisch Wasser und etwas gesättigte NaHCO₃-Lösung zugesetzt. Es wurde dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt.

Der angefallene Rohaldehyd wurde dann sogleich mit 4.2 ml *tert*-BuOH und 3 ml gesättigter NaH₂PO₄-Lösung versetzt. Nach Zugabe von 612 µl (5.49 mmol; 10 eq) 2-Methyl-2-buten und 75 mg (0.66 mmol; 1.2 eq; 80%) NaClO₂ wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte schließlich wie bereits in 6.9.11 geschildert.

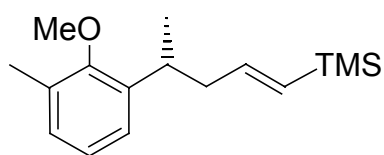
Auf diese Weise konnten 68 mg (0.38 mmol; 69% Gesamtausbeute) der Carbonsäure **rac-185** als farbloses Öl erhalten werden.

C₁₁H₁₄O₂ (MG = 178.23)

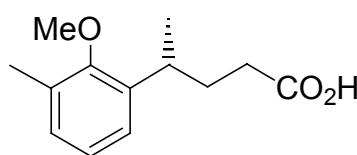
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): gemäß 6.9.11.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): gemäß 6.9.11.

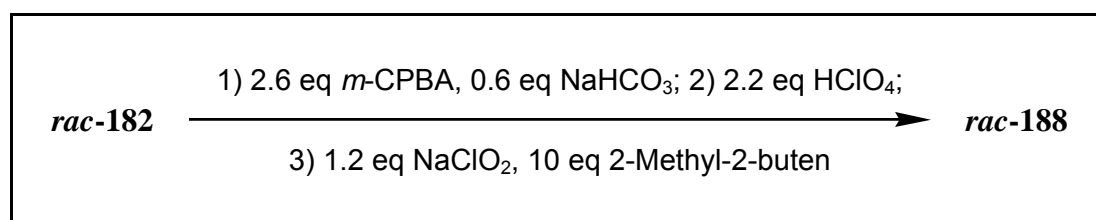
6.9.13 (*R*^{*})-4-(2-Methoxy-3-methylphenyl)-pentansäure (**rac-188**)



182



188



In einem 50-ml-Schlenkcolben wurden unter Argonatmosphäre 500 mg (1.9 mmol) des Olefins **rac-182** in 15 ml DCM vorgelegt. Bei 0°C wurden 48 mg (0.57 mmol; 0.3 eq) NaHCO₃ und 611 mg (2.48 mmol; 1.3 eq; 70%ig in H₂O) *m*-Chlorperbenzoesäure zugefügt. Ohne weitere Kühlung wurde über Nacht gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion mussten dann wiederholt 48 mg NaHCO₃ und 611 mg *m*-Chlorperbenzoesäure zugesetzt und 4 h bei RT gerührt werden. Danach wurde Pentan zugegeben und die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen wurde das Rohepoxid ohne weitere Isolation mit 3.5 ml THF aufgenommen.

Bei 0°C wurden vorsichtig 180 µl (2.1 mmol; 1.1 eq; 70%ig in H₂O) HClO₄-Lösung in 5 ml dest. H₂O zugetropft. Nach 1 h bei RT wurden eine zweites Mal 180 µl HClO₄-Lösung zugefügt und die Reaktion für weitere 2.5 h bei RT gehalten. Anschließend wurde dem Reaktionsgemisch Wasser und etwas gesättigte NaHCO₃-Lösung zugesetzt. Es wurde dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt.

Der angefallene Rohaldehyd wurde dann sogleich mit 12 ml *tert*-BuOH und 8.5 ml gesättigter NaH₂PO₄-Lösung versetzt. Nach Zugabe von 2.12 ml (19.0 mmol; 10 eq) 2-Methyl-2-buten und 258 mg (2.29 mmol; 1.2 eq; 80%) NaClO₂ wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bereits in 6.9.11 geschildert.

Da das so gewonnene Produkt noch *m*-Chlorbenzoesäurereste enthielt, musste eine weitere Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 2+1) erfolgen. Schließlich konnten 238 mg (1.07 mmol; 56% Gesamtausbeute) der Carbonsäure **rac-188** als hochviskoses, weißliches Öl isoliert werden.

C₁₃H₁₈O₃ (MG = 222.28)

DC (CyH/EE = 2+1): R_f = 0.23.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 8.27/8.34 min (Epoxide); 7.29min (Aldehyd); 8.02 min (**rac-188**).

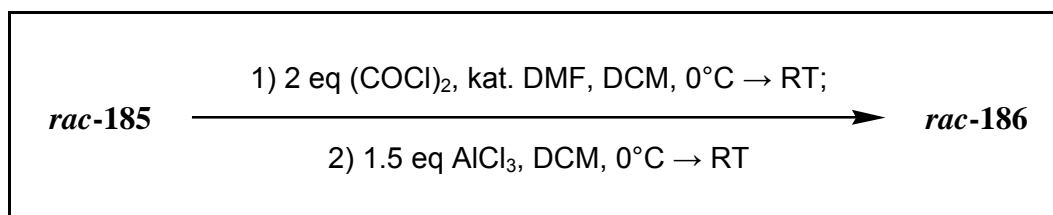
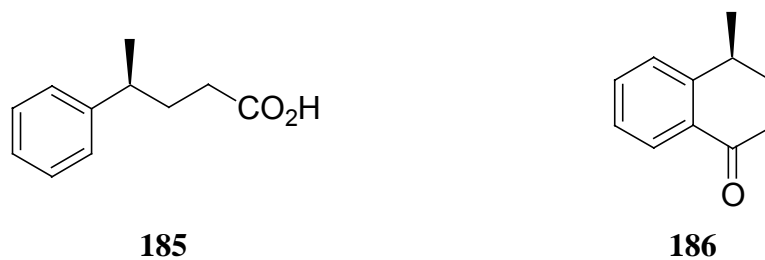
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (d, ³J (H,H) = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.83-1.96 (m, 2 H, CH₂), 2.22-2.36 (m, 2 H, CH₂), 2.29 (s, 3 H, CH₃), 3.22 (se, ³J (H,H) = 7.0 Hz, 1 H, CH), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 6.99-7.04 (m, 3 H, CH), 11.4 ppm (br s, 1 H, CO₂H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.4 (CH₃), 22.1 (CH₃), 31.1 (CH), 32.4 (CH₂), 32.5 (CH₂), 60.7 (OCH₃), 124.3 (2 CH), 128.2 (CH), 131.0 (CMe), 138.8 (C), 156.3 (COMe), 180.4 ppm (CO₂H).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3064 (w), 2959 (m), 2655 (w), 2546 (w), 1700 (s), 1595 (w), 1573 (m), 1467 (m), 1415 (s), 1376 (w), 1298 (s), 1256 (s), 1205 (s), 1165 (m), 1142 (w), 1087 (w), 1073 (w), 1009 (s), 920 (m), 897 (m), 849 (w), 807 (m), 783 (m), 763 (m), 748 (s), 718 (m), 670 (m), 652 cm⁻¹ (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 65 (5), 77 (10), 79 (5), 91 (25), 103 (5), 105 (11), 115 (12), 117 (9), 119 (31), 134 (6), 147 (22), 149 (100), 162 (10), 222 (25) [M⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₃H₁₈O₃, ber.: 222.126, gef.: 222.125.

6.9.14 (*S**)-4-Methyl-3,4-dihydro-2*H*-naphthalin-1-on (*rac*-186)^[120]

In einem 10-ml-Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 100 mg (0.56 mmol) der Carbonsäure *rac*-185 in 4 ml abs. DCM vorgelegt. Bei 0°C wurden 98 µl (1.12 mmol; 2 eq) Oxalylchlorid und ein Tropfen abs. DMF zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde dann über Nacht bei RT gerührt.

In einem inertisierten 10-ml-Schlenkkolben wurden im Handschuhkasten 114 mg (0.84 mmol; 1.5 eq) wasserfreies Aluminiumchlorid eingewogen und anschließend 4 ml abs. DCM zugegeben. Die gelbe Lösung mit dem gebildeten Säurechlorid wurde unter Argonatmosphäre eingengt, mit 1 ml abs. DCM aufgenommen und unter Eiskühlung langsam zur AlCl₃-Suspension getropft. Es wurde noch mit 1 ml abs. DCM nachgespült, die Reaktion für weitere 5 min bei 0°C und schließlich für 2 h bei RT gehalten.

Zur Aufarbeitung wurde die Rohproduktlösung vorsichtig mit 136 µl (1.68 mmol; 3 eq) Pyridin versetzt und darauf mit CyH/EE (1+1) aufgenommen. Die organische Phase wurde je einmal mit verdünnter (2 M) HCl-, gesättigter NaHCO₃- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und Einengen wurde der Rückstand zur weiteren Reinigung lediglich mit CyH/EE (20+1) über Kieselgel filtriert. Auf diesem Wege ergaben sich letztlich 89 mg (0.56 mmol; 99%) des Tetralons *rac*-186 in Form eines gelblichen Öls.

C₁₁H₁₂O (MG = 160.22)

DC (CyH/EE = 10+1): R_f = 0.24.

GC-MS (HP5-MS): R_t: 6.75 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3), 1.76-1.87 (m, 1 H, CH_2), 2.11-2.21 (m, 1 H, CH_2), 2.46-2.56 (m, 1 H, CH_2), 2.66-2.76 (m, 1 H, CH_2), 2.95-3.06 (m, 1 H, CH), 7.19-7.25 (m, 2 H, CH), 7.39-7.45 (m, 1 H, CH), 7.93-7.96 ppm (m, 1 H, CH).

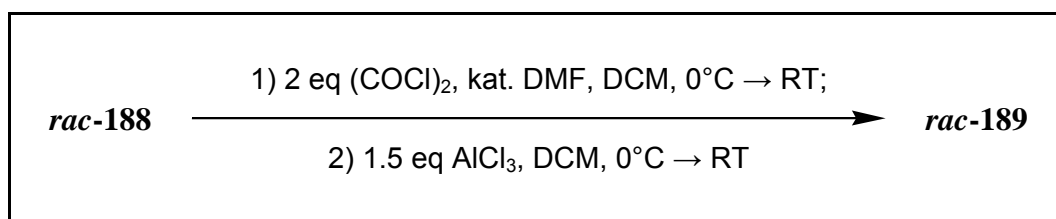
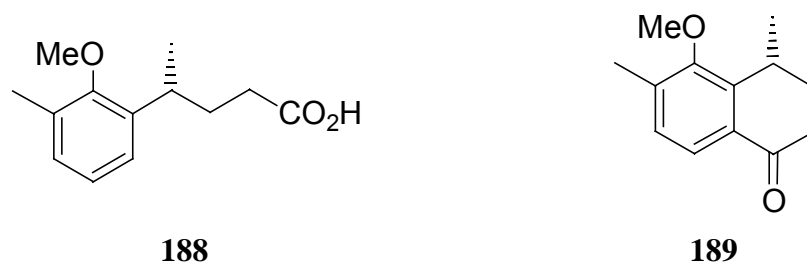
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.5$ (CH_3), 30.4 (CH_2), 32.6 (CH), 36.2 (CH_2), 126.3 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 131.7 (C), 133.4 (CH), 148.7 (C), 198.2 ppm (CO).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3062$ (w), 3026 (w), 2958 (m), 2930 (m), 2867 (w), 1682 (s), 1598 (s), 1477 (m), 1456 (m), 1413 (m), 1376 (w), 1349 (m), 1328 (s), 1301 (m), 1281 (s), 1252 (m), 1234 (m), 1190 (s), 1157 (m), 1119 (m), 1008 (s), 939 (w), 889 (m), 835 (w), 762 (s), 745 (s), 700 (m), 672 cm^{-1} (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (14), 63 (11), 65 (7), 77 (23), 78 (24), 89 (10), 91 (15), 104 (74), 115 (36), 117 (40), 118 (55), 128 (6), 132 (82), 145 (68), 160 (100) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$, ber.: 160.089, gef.: 160.088.

6.9.15 (*R**)-5-Methoxy-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-naphthalin-1-on (*rac*-189)



In einem 10-ml-Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 56 mg (0.25 mmol) der Carbonsäure *rac*-188 in 3 ml abs. DCM vorgelegt. Bei 0°C wurden 44 μl (0.5 mmol; 2 eq) Oxalylchlorid und ein Tropfen abs. DMF zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde dann über Nacht bei RT gerührt.

In einem inertisierten 10-ml-Schlenkkolben wurden im Handschuhkasten 51 mg (0.38 mmol; 1.5 eq) wasserfreies Aluminiumchlorid eingewogen und anschließend 3 ml abs. DCM zugegeben. Die gelbe Lösung mit dem gebildeten Säurechlorid wurde unter Argonatmosphäre eingeeengt, mit 0.75 ml abs. DCM aufgenommen und unter Eiskühlung langsam zur AlCl_3 -Suspension getropft. Es wurde noch mit 0.75 ml abs. DCM nachgespült, die Reaktion für weitere 5 min bei 0°C und schließlich für 2 h bei RT gehalten.

Zur Aufarbeitung wurde die Rohproduktlösung vorsichtig mit 61 μl (0.76 mmol: 3 eq) Pyridin versetzt und darauf mit CyH/EE (1+1) aufgenommen. Die organische Phase wurde je einmal mit verdünnter (2 M) HCl-, gesättigter NaHCO_3 - und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Einengen wurde der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie (Gradient: CyH/EE = 20+1 \rightarrow CyH/EE = 10+1) gereinigt. Auf diesem Wege ergaben sich 49 mg (0.24 mmol; 95%) des Tetralons *rac*-**189** in Form eines gelblichen Öls.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (MG = 204.27)

DC (CyH/EE = 10+1): $R_f = 0.12$.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 8.07 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3), 1.94-2.02 (m, 1 H, CH_2), 2.17-2.28 (m, 1 H, CH_2), 2.32 (s, 3 H, CH_3), 2.48-2.56 (m, 1 H, CH_2), 2.71-2.83 (m, 1 H, CH_2), 3.35-3.43 (m, 1 H, CH), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 7.09 (d, $^3J(\text{H,H}) = 8.0$ Hz, 1 H, CH), 7.70 ppm (d, $^3J(\text{H,H}) = 8.0$ Hz, 1 H, CH).

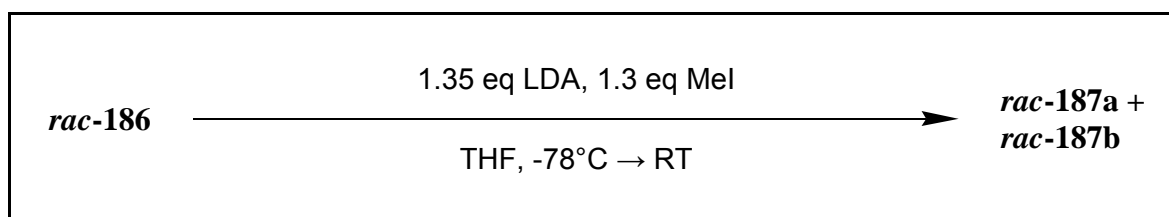
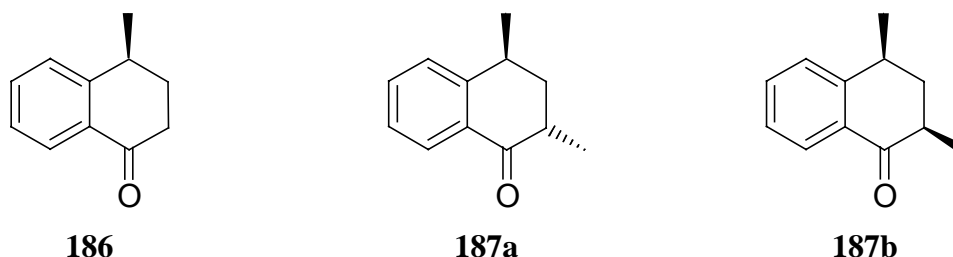
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.8$ (CH_3), 19.7 (CH_3), 26.8 (CH), 29.0 (CH_2), 33.1 (CH_2), 60.7 (OCH_3), 123.0 (CH), 129.3 (CH), 131.7 (C), 137.4 (C), 142.5 (C), 155.7 (COMe), 198.0 ppm (CO).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2930$ (m), 2867 (w), 1767 (w), 1743 (w), 1680 (s), 1595 (s), 1569 (m), 1461 (m), 1448 (m), 1404 (m), 1371 (w), 1349 (w), 1324 (m), 1300 (m), 1276 (s), 1252 (s), 1218 (m), 1190 (s), 1142 (m), 1122 (m), 1104 (m), 1076 (w), 1024 (s), 1010 (s), 931 (w), 916 (w), 888 (w), 870 (m), 827 (m), 806 (w), 783 (w), 741 (w), 731 (w), 686 cm^{-1} (w).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 51 (8), 63 (7), 65 (8), 77 (18), 79 (8), 91 (22), 103 (12), 105 (25), 115 (26), 117 (13), 128 (11), 131 (17), 133 (19), 145 (12), 159 (10), 161 (39), 174 (8), 189 (100), 204 (64) [M^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$, ber.: 204.115, gef.: 204.114.

6.9.16 (2*S*,4*S*^{*})-2,4-Dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-naphthalin-1-on (*rac*-187a**) und (2*R*,4*S*^{*})-2,4-Dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-naphthalin-1-on (*rac*-**187b**)^[121]**



In einem mit Septum zu versehenen 10-ml-Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 206 μl (1.47 mmol; 1.5 eq) Diisopropylamin (frisch von CaH_2 destilliert) in 5 ml abs. THF vorgelegt. Bei -78°C wurden langsam 816 μl (1.32 mmol; 1.35 eq; 1.62 M in Hexan) *n*-BuLi zugegeben. Die Reaktionslösung wurde zunächst für 20 min bei -78°C , dann für 15 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurden bei -78°C 157 mg (0.98 mmol) des Tetralons *rac*-**186** in 1 ml abs. THF zugefügt. Nach 30 min bei dieser Temperatur wurden noch 80 μl (1.27 mmol; 1.3 eq; 99%) Iodmethan zugegeben und die Reaktion über Nacht auf RT erwärmen lassen. Zur Aufarbeitung wurde die Rohproduktlösung mit gesättigter NH_4Cl -Lösung aufgenommen und dreimal mit MTBE extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 und Einengen erfolgte die weitere Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1). Es wurden 99 mg (0.57 mmol; 58%) eines Gemischs der Diastereomere *rac*-**187a** und *rac*-**187b** (ca. 85:15 laut $^1\text{H-NMR}$ und GC-MS) als gelbfarbendes Öl erhalten.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$ (MG = 174.24)

DC (CyH/EE = 10+1): $R_f = 0.36$.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 6.89 min (**187a**); 7.02 min (**187b**).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.8$ Hz, 3 H, CH_3), 1.34 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3), 1.89-2.12 (m, 2 H, CH_2), 2.71-2.84 (m, 1 H, CH), 3.03-3.15 (m, 1 H, CH), 7.18-7.26 (m, 2 H, CH), 7.38-7.45 (m, 1 H, CH), 7.94-8.00 ppm (m, 1 H, CH) (**187a**).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, ³J(H,H) = 6.8 Hz, 3 H, CH₃), 1.34 (d, ³J(H,H) = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 1.89-2.12 (m, 2 H, CH₂), 2.50-2.59 (m, 1 H, CH), 3.03-3.15 (m, 1 H, CH), 7.18-7.26 (m, 2 H, CH), 7.38-7.45 (m, 1 H, CH), 7.94-8.00 ppm (m, 1 H, CH) (**187b**).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (CH₃), 21.6 (CH₃), 31.6 (CH), 37.2 (CH), 37.7 (CH₂), 126.4 (CH), 127.3 (CH), 128.2 (CH), 131.2 (C), 133.2 (CH), 148.8 (C), 200.6 ppm (CO) (**187a**).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 15.3 (CH₃), 20.1 (CH₃), 32.9 (CH), 40.9 (CH₂), 42.8 (CH), 126.3 (CH), 127.3 (CH), 128.2 (CH), 132.1 (C), 133.1 (CH), 148.1 (C), 200.6 ppm (CO) (**187b**).

Die relative Stereochemie der Diastereomere konnte per **NOE**-Experiment belegt werden.

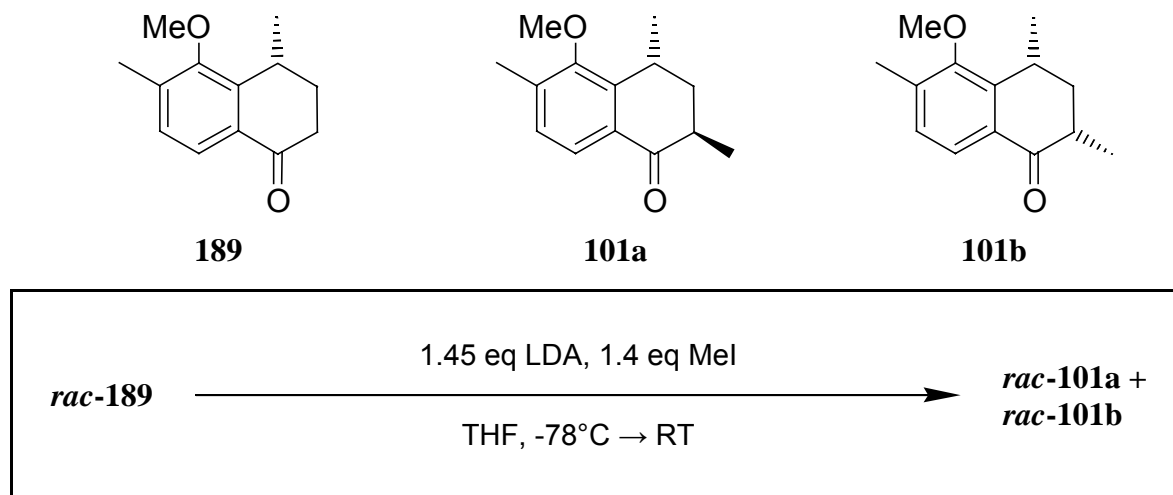
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3062 (w), 3020 (w), 2960 (m), 2926 (m), 2868 (m), 1681 (s), 1599 (s), 1477 (m), 1456 (s), 1377 (m), 1357 (m), 1328 (m), 1301 (m), 1286 (w), 1250 (s), 1224 (s), 1194 (w), 1157 (w), 1126 (w), 1092 (w), 1036 (w), 1012 (w), 969 (s), 906 (w), 892 (m), 778 (s), 754 (s), 712 (s), 678 (w), 659 cm⁻¹ (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 51 (9), 63 (6), 78 (20), 91 (10), 104 (65), 115 (18), 118 (7), 128 (9), 132 (100), 145 (21), 159 (25), 174 (53) [M⁺] (**187a**).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 51 (9), 63 (5), 78 (20), 91 (9), 104 (60), 115 (17), 118 (8), 128 (10), 132 (100), 145 (21), 159 (28), 174 (68) [M⁺] (**187b**).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₂H₁₄O, ber.: 174.104, gef.: 174.104.

6.9.17 (2*R*,4*R*^{*})-5-Methoxy-2,4,6-trimethyl-3,4-dihydro-2*H*-naphthalin-1-on (*rac*-101a) und (2*S*,4*R*^{*})-5-Methoxy-2,4,6-trimethyl-3,4-dihydro-2*H*-naphthalin-1-on (*rac*-101b)^[88]



In einem mit Septum zu versehenen 10-ml-Schlenkkolben wurden unter Argonatmosphäre 34 μl (0.24 mmol; 1.6 eq) Diisopropylamin (frisch von CaH_2 destilliert) in 1 ml abs. THF vorgelegt. Bei -78°C wurden langsam 136 μl (0.22 mmol; 1.45 eq; 1.62 M in Hexan) *n*-BuLi zuge tropft. Die Reaktionslösung wurde zunächst für 20 min bei -78°C , dann für 15 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurden bei -78°C 31 mg (0.15 mmol) des Tetralons *rac*-189 in 0.5 ml abs. THF zugefügt. Nach 30 min bei dieser Temperatur wurden noch 14 μl (0.21 mmol; 1.4 eq; 99%) Iodmethan zugegeben und die Reaktion über Nacht auf RT erwärmen lassen.

Zur Aufarbeitung wurde die Rohproduktlösung mit gesättigter NH_4Cl -Lösung aufgenommen und dreimal mit MTBE extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 und Einengen erfolgte die weitere Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (CyH/EE = 20+1). Es wurden 17 mg (0.08 mmol; 51%) eines Gemischs der Diastereomere *rac*-101a und *rac*-101b (ca. 85:15 laut $^1\text{H-NMR}$ und GC-MS) als gelbfarbendes Öl erhalten.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (MG = 218.30)

DC (CyH/EE = 10+1): $R_f = 0.29$.

GC-MS (HP5-MS): R_t : 8.20 min (**101a**); 8.24 min (**101b**).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (d, ³J(H,H) = 6.7 Hz, 3 H, CH₃), 1.36 (d, ³J(H,H) = 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 1.96-2.06 (m, 2 H, CH₂), 2.32 (s, 3 H, CH₃), 2.76-2.84 (m, 1 H, CH), 3.35-3.38 (m, 1 H, CH), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 7.10 (d, ³J(H,H) = 8.0 Hz, 1 H, CH), 7.71 ppm (d, ³J(H,H) = 8.0 Hz, 1 H, CH) (**101a**).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (d, ³J(H,H) = 6.7 Hz, 3 H, CH₃), 1.36 (d, ³J(H,H) = 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 1.96-2.06 (m, 2 H, CH₂), 2.32 (s, 3 H, CH₃), 2.51-2.57 (m, 1 H, CH), 3.23-3.29 (m, 1 H, CH), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 7.10 (d, ³J(H,H) = 8.0 Hz, 1 H, CH), 7.71 ppm (d, ³J(H,H) = 8.0 Hz, 1 H, CH) (**101b**).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.8 (CH₃), 16.8 (CH₃), 20.1 (CH₃), 27.2 (CH), 36.3 (CH), 38.2 (CH₂), 60.7 (OCH₃), 123.2 (CH), 129.4 (CH), 131.1 (C), 137.0 (C), 142.3 (C), 155.7 (COMe), 200.4 ppm (CO) (**101a**).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.8 (CH₃), 16.7 (CH₃), 19.8 (CH₃), 28.3 (CH), 38.9 (CH₂), 40.6 (CH), 60.7 (OCH₃), 122.9 (CH), 130.1 (CH), 131.1 (C), 139.3 (C), 140.5 (C), 155.1 (COMe), 200.4 ppm (CO) (**101b**).

Die relative Stereochemie der Diastereomere konnte per **NOE**-Experiment belegt werden.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2958 (m), 2928 (m), 2868 (w), 1681 (s), 1596 (m), 1568 (w), 1457 (m), 1403 (w), 1376 (m), 1357 (w), 1325 (m), 1250 (s), 1215 (w), 1197 (w), 1164 (w), 1125 (m), 1096 (w), 1043 (s), 1013 (m), 976 (s), 907 (w), 877 (w), 834 (w), 783 (w), 749 (w), 731 cm⁻¹ (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 51 (7), 63 (7), 65 (9), 77 (21), 79 (10), 89 (7), 91 (22), 103 (15), 105 (35), 115 (33), 117 (19), 119 (9), 128 (16), 131 (13), 133 (51), 141 (6), 145 (17), 147 (17), 159 (15), 161 (36), 175 (73), 176 (63), 189 (50), 203 (58), 218 (100) [M⁺] (**101a**).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 51 (6), 63 (5), 65 (7), 77 (22), 79 (10), 89 (5), 91 (18), 103 (14), 105 (28), 115 (33), 117 (19), 119 (10), 128 (14), 131 (11), 133 (43), 145 (14), 147 (15), 149 (5), 159 (13), 161 (29), 175 (61), 176 (48), 189 (34), 203 (55), 218 (100) [M⁺] (**101b**).

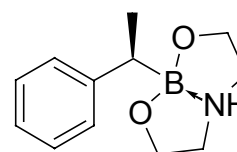
HRMS (EI, 70 eV): C₁₄H₁₈O₂, ber.: 218.131, gef.: 218.130.

7 Anhang

7.1 Röntgenkristallstrukturdaten

7.1.1 Crystal data and structure refinement for *rac*-128^[124]

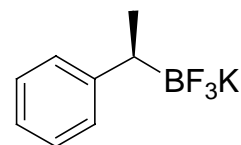
Identification code	TF 83a
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₈ BNO ₂
Formula weight	219.09
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic
Space group	<i>P</i> 21/ <i>c</i>
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 10.1701(5) Å α = 90° <i>b</i> = 9.4731(2) Å β = 98.5788(16)° <i>c</i> = 12.6402(6) Å γ = 90°
Volume	1204.16(9) Å ³
<i>Z</i>	4
Density (calculated)	1.208 g/cm ³
Absorption coefficient	0.080 mm ⁻¹
F(000)	472
Crystal size	0.20 x 0.20 x 0.30 mm
Theta range for data collection	2.40 to 26.98°
Limiting indices	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 12, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 12, -16 ≤ <i>l</i> ≤ 16
Reflections collected / unique	9473 / 2617 [R(int) = 0.0390]
Reflection observed [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	1876
Completeness to theta = 26.98°	99.8 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2617 / 0 / 217
Goodness-of-fit on F ²	1.103
Final R indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R ₁ = 0.0835, wR ₂ = 0.2381
R indices (all data)	R ₁ = 0.1075, wR ₂ = 0.2514
Largest diff. peak and hole	0.299 and -0.232 e.Å ⁻³



***rac*-128**

7.1.2 Crystal data and structure refinement for *rac*-68^[124]

Identification code	TF 90a
Empirical formula	C ₈ H ₉ BF ₃ K
Formula weight	212.06
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic
Space group	<i>Cc</i>
Unit cell dimensions	$a = 7.173(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 20.670(1) \text{ \AA}$ $\beta = 94.21(1)^\circ$ $c = 6.193(1) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	915.7(2) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.538 g/cm ³
Absorption coefficient	0.572 mm ⁻¹
F(000)	432
Crystal size	0.35 x 0.20 x 0.15 mm
Theta range for data collection	1.97 to 26.95°
Limiting indices	-8 ≤ h ≤ 9, -25 ≤ k ≤ 26, -7 ≤ l ≤ 7
Reflections collected / unique	3002 / 1776 [R(int) = 0.0611]
Reflection observed [I > 2σ(I)]	1017
Completeness to theta = 26.95°	99.9 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1776 / 2 / 155
Goodness-of-fit on F ²	1.012
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0533, wR ₂ = 0.0809
R indices (all data)	R ₁ = 0.1221, wR ₂ = 0.0967
Absolute structure parameter	-0.04(6)
Largest diff. peak and hole	0.275 and -0.188 e.Å ⁻³

***rac*-68**

7.2 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
Ar	Aryl
ATR	Attenuated Total Internal Reflectance
Aufl.	Auflage
BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonanyl
Bd.	Band
ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Bi-2,2'-naphthol
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
Cat	Catechol
COD	1,5-Cycloocatadien
Cy	Cyclohexyl
dba	Dibenzylidenacton
DBU	1,8-Diazabicyclo[4.3.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
<i>de</i>	Diastereomenüberschuss
DEA	Diethanolamin
Dec	Decyl
dest.	destilliert
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIOP	2,3- <i>O</i> -Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan
DMAP	4-(Dimehtylamino)pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan

DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
EA	Elementaranalyse
EE	Essigsäureethylester
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI	Electron Ionization
<i>ent</i>	<i>enantio</i>
EOE	1-Ethoxyethyl
eq	Äquivalent(e)
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
Fp.	Schmelzpunkt
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HBCat	Catecholboran (1,3,2-Benzodioxaborol)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hrsg.	Herausgeber
<i>i</i>	<i>iso</i>
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
<i>m</i>	<i>meta</i>
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MG	Molekulargewicht
min	Minute(n)
Ms	Mesyl (Methansulfonyl)
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether

MVK	Methylvinylketon
<i>n</i>	<i>normal</i>
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PCC	Pyridiniumchlorchromat
Ph	Phenyl
Pin	Pinakolat
Pr	Propyl
PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
QUINAP	1,1'-(2-Diphenylphosphino-1-naphthyl)isochinolin
<i>rac</i>	<i>racemo</i>
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit
Sdp.	Siedepunkt
<i>s, sec</i>	<i>sekundär</i>
Tab.	Tabelle
TBAF	<i>n</i> -Tetrabutylammoniumfluorid
<i>t, tert</i>	<i>tertiär</i>
Tf	Triflyl (Trifluormethansulfonyl)
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropypranyl
TMS	Trimethylsilyl
ÜM	Übergangsmetall

7.3 Literaturverzeichnis

- [1] a) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: W. A. Herrmann, B. Cornils), Bd. I und II, VCH, Weinheim, **1996**; b) W. A. Herrmann, B. Cornils, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1074-1095; c) *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Bd. I und II, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; d) *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals* (Hrsg.: R. H. Crabtree), 3. Aufl., Wiley-Interscience, New York, **2001**.
- [2] a) *The Logic of Chemical Synthesis* (Hrsg.: E. J. Corey, X.-M. Cheng), Wiley-Interscience, New York, **1995**; b) *Classics in Total Synthesis* (Hrsg.: K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen), VCH, Weinheim, **1996**.
- [3] a) *Handbook of Enantioselectiv Catalysis* (Hrsg.: H. Bruner, W. Zettlmeier), VCH, Weinheim, **1993**; b) *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* (Hrsg.: R. Noyori), Wiley, New York, **1994**; c) *Stereoselective Synthesis: A Practical Approach* (Hrsg.: M. N6gr6di), 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1995**; d) B. M. Trost, D. L. van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422; e) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Bd. I bis III, Springer-Verlag, Berlin, **1999**; f) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **2000**; g) L. T. Tietze, H. Ila, H. P. Bell, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453-3516.
- [4] a) D. S. Matteson, R. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7591-7593; zur Übersicht siehe auch: b) D. S. Matteson, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1859-1885 und c) D. S. Matteson, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10555-10607.
- [5] Zur besonderen Reaktivität der Aren-Cr(CO)₃-Komplexe siehe: *Organische Synthese mit Übergangsmetallen* (Hrsg.: L. S. Hegedus), VCH, Weinheim, **1995**, 275-293.
- [6] Zur Übersicht siehe: H.-G. Schmalz, B. Gotov, A. B6ttcher in *Transition Metal Aren π -Complexes in Organic Synthesis and Catalysis: Topics in Organometallic Chemistry* (Hrsg.: E. P. K6ndig), Bd. 7, Springer-Verlag, Berlin, **2004**, 157-179.
- [7] a) H.-G. Schmalz, J. Hollander, M. Arnold, G. D6rner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6259-6262; b) H.-G. Schmalz, A. Majdalani, *Synlett* **1997**, 1303-1305; c) T. Geller, J. Jakupovic, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1541-1544; d) F. Dehmel, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3915-3918.
- [8] Zur Übersicht siehe: S. G. Davies, T. J. Donohoe, *Synlett* **1993**, 323-332.

- [9] R. Chow, P. J. Kocienski, A. Kuhl, J.-Y. LeBrazidec, K. Muir, P. Fish, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 2344-2355 und darin zitierte Stellen.
- [10] N. Harrington-Frost, H. Leuser, M. Isabel Calaza, F. Kneisel, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2111-2114.
- [11] a) T. Ireland, G. Großheimann, C. Wieser-Jeuness, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3397-3400; b) T. Ireland, K. Tappe, G. Großheimann, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 843-852.
- [12] a) G. Consiglio, C. Botteghi, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 460-463; b) Y. Kiso, K. Tamao, N. Miyake, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 3-6.
- [13] Zur Übersicht siehe: a) T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 41-45; b) T. Hayashi in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Bd. II, Springer-Verlag, Berlin, **1999**, 888-907; c) M. Ogasawara, T. Hayashi in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **2000**, 651-674.
- [14] a) L. F. Tietze, T. Raschke, *Synlett* **1995**, 597-598; b) L. F. Tietze, T. Raschke, *Liebigs Ann.* **1996**, 1981-1987.
- [15] A. Ashimori, T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6949-6951.
- [16] T. Takemoto, M. Sodeoka, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8477-8478.
- [17] Zur Übersicht siehe: a) O. Loiseleur, M. Hayashi, M. Keenan, N. Schmees, A. Pfaltz, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 16-22; b) M. Jachmann, H.-G. Schmalz in *Organic Synthesis Highlights IV* (Hrsg.: H.-G. Schmalz), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, 136-143; c) Y. Donde, L. E. Overman in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **2000**, 675-697; d) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945-2964.
- [18] Zur Übersicht siehe: a) G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 203-214; b) B. M. Trost, C. Lee in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **2000**, 593-649; c) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921-2944.
- [19] J. P. Janssen, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8025-8026.
- [20] R. R. Cesati III, J. De Armas, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 96-101.

- [21] a) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2543-2547; b) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5359-5371.
- [22] Zur Übersicht siehe: M. Oestreich, *Nachrichten aus der Chemie* **2004**, *52*, 1050-1055 und darin zitierte Stellen.
- [23] Zur Übersicht siehe: T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **2000**, 1-110.
- [24] T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174-3176.
- [25] Zur Übersicht siehe: *Industrielle Organische Chemie* (Hrsg.: K. Weissermel, H.-J. Arpe), 5. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 139-158.
- [26] C. Hegedüs, J. Madarász, I. Gergely, A. Szöllösy, A. Monsees, T. Riermeier, J. Bakos, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2507-2513.
- [27] a) S. Deerenberg, P. C. J. Kramer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **2000**, *19*, 2065-2072; b) C. J. Cobley, J. Klosin, C. Qin, G. T. Whiteker, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3277-3280.
- [28] Zur Übersicht siehe: a) *Palladium Reagents and Catalysts* (Hrsg.: J. Tsuji), John Wiley & Sons Ltd., Chichester, **1995**; b) G. Kiss, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3435-3456.
- [29] H. Alper, N. Hamel, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2803-2804.
- [30] H. Zhou, J. Hou, J. Cheng, S. Lu, H. Fu, H. Wang, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *543*, 227-228.
- [31] Zur Übersicht siehe: a) T. V. RajanBabu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2845-2860; b) T. V. RajanBabu, N. Nomura, J. Jin, M. Nandi, H. Park, X. Sun, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8431-8446.
- [32] A. Zhang, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1515-1517.
- [33] Zur Übersicht siehe: a) I. Beletskaya, A. Pelter, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4957-5026; b) T. Hayashi in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Bd. I, Springer-Verlag, Berlin, **1999**, 351-364; c) N. Miyaura in *Catalytic Heterofunctionalization* (Hrsg.: A. Togni, H. Grützmacher), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 1-45; d) C. M. Crudden, D. Edwards, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695-4712.
- [34] D. Männig, H. Nöth, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 854-855.
- [35] K. Burgess, M. J. Ohlmeyer, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5178-5179.

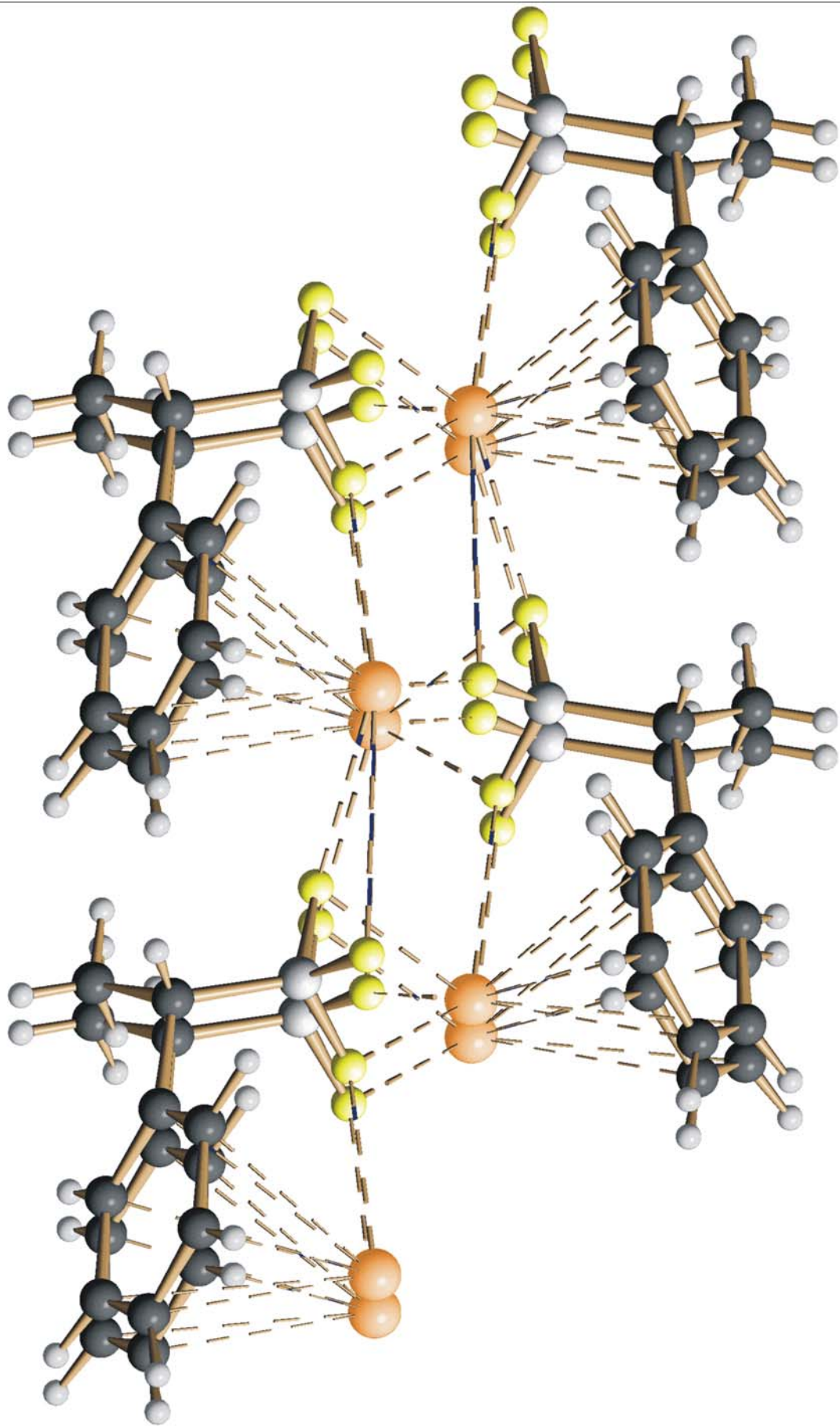
- [36] a) T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3426-3428; b) T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 601-612.
- [37] a) E. Daura-Oller, A. M. Segarra, J. M. Poblet, C. Claver, E. Fernández, C. Bo, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2669-2680; b) H. Doucet, E. Fernández, T. P. Layzell, J. M. Brown, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1320-1330.
- [38] Zur Übersicht siehe: C. Gennari, U. Piarulli, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3071-3100.
- [39] S. Demay, F. Volant, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1272-1275.
- [40] a) R. Kranich, K. Eis, O. Geis, S. Mühle, J. W. Bats, H.-G. Schmalz, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2874-2894; b) F. Blume, S. Zemolka, Th. Fey, R. Kranich, H.-G. Schmalz, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 868-883.
- [41] a) J. B. Morgan, S. P. Miller, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8702-8703; b) J. B. Morgan, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, im Druck; c) C. M. Crudden, Y. B. Hleba, A. C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9200-9201.
- [42] a) A. M. Segarra, R. Guerrero, C. Claver, E. Fernández, *Chem. Comm.* **2001**, 1808-1809; b) A. M. Segarra, R. Guerrero, C. Claver, E. Fernández, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 191-200.
- [43] a) E. Fernández, M. W. Hooper, F. I. Knight, J. M. Brown, *Chem. Comm.* **1997**, 173-174; b) F. I. Knight, J. M. Brown, D. Lazzari, A. Ricci, A. J. Blacker, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11411-11424; c) E. Fernández, K. Maeda, M. W. Hooper, J. M. Brown, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1840-1846.
- [44] a) A. C. Chen, L. Ren, C. M. Crudden, *Chem. Commun.* **1999**, 611-612; b) A. C. Chen, L. Ren, C. M. Crudden, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9704-9710; c) L. Ren, C. M. Crudden, *Chem. Commun.* **2000**, 721-722.
- [45] M. J. O'Donnell, J. T. Cooper, M. M. Mader, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2370-2371.
- [46] Zur Übersicht siehe: a) H.-G. Schmalz in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Bd. IV, Pergamon, Oxford, **1991**, 199-236; b) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771-806; c) T. Hayashi, *Synlett* **2001**, 879-887; d) K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169-196; e) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844 und darin zitierte Stellen.
- [47] M. Sasaki, H. Hayashi, N. Miyaoura, *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231.
- [48] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.
- [49] N. Miyaoura, T. Ishiyama, M. Ishikawa, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6369-6372.

- [50] Zur Übersicht siehe: a) N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483; b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147-168; c) S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4676-4701 und darin zitierte Stellen.
- [51] G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8151-8156.
- [52] Zur Übersicht siehe: A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350-4386.
- [53] a) M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10099-10100; b) J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1340-1341.
- [54] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4066-4068.
- [55] J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2025-2027.
- [56] M. Sato, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1989**, 1405-1408.
- [57] a) N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5553-5566; b) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3818-3821; c) R. B. Bedford, S. L. Hazelwood, M. E. Limmert, D. A. Albisson, S. M. Draper, P. N. Scully, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 3216-3227; d) S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1907-1912.
- [58] a) A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Chem. Commun.* **2000**, 1723-1724; b) J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12051-12052.
- [59] S. Y. Cho, M. Shibasaki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3751-3754.
- [60] a) A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13856-13863; b) T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1297-1299; c) M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3686-3687.
- [61] a) N. E. Leadbeater, M. Marco, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1445-1447; b) N. E. Leadbeater, M. Marco, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5660-5667.
- [62] a) G. A. Molander, C.-S. Yun, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1465-1470; b) G. A. Molander, C. R. Bernardi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8424-8429; c) G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4302-4314; d) G. A. Molander, F. Dehmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10313-10318.
- [63] D. J. Cárdenas, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 398-401.
- [64] N. Miyaoura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 314-321.
- [65] a) S.-M. Zhou, M.-Z. Deng, L.-J. Xia, M.-H. Tang, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3061-3063; b) H. Chen, M.-Z. Deng, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1649-1651.

- [66] J. E. A. Luithle, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8287-8297.
- [67] G. A. Molander, T. Ito, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 393-396.
- [68] Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7793-7794.
- [69] a) V. K. Honwad, A. S. Rao, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2593-2604; b) N. P. Damodaran, S. Dev, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4113-4122; c) G. Uhde, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2621-2625.
- [70] Zur Übersicht siehe: a) M. C. Pirrung, A. T. Morehead, Jr. in *The Total Synthesis of Natural Products* (Hrsg.: D. Goldsmith), Bd. X, Wiley, New York, **1997**; b) J. R. Vyvyan, C. Loitz, R. E. Looper, C. S. Mattingly, E. A. Peterson, S. T. Staben, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2461-2468.
- [71] Die Firma Alexis (*Biochemicals*) bietet (+)-Xanthorrhizol zum Kauf an: 1 mg für 125 €
- [72] K. Tamao, T. Hayashi, H. Matsumoto, H. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2155-2156.
- [73] S. Takano, M. Yanase, T. Sugihara, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1988**, 1538-1540.
- [74] A.-P. Li, Y. Li, Z.-T. Du, X.-G. She, X.-F. Pan, *Gaodeng Xuexia Huaxue Xuebao* **2004**, *25*, 862-865.
- [75] A. I. Meyers, D. Stoianova, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5219-5221.
- [76] H.-G. Schmalz, C. B. de Koning, D. Bernicke, S. Siegel, A. Pfletschinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1721-1724.
- [77] H. Higawara, T. Okabe, H. Ono, V. P. Kamat, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 895-900.
- [78] a) S. Takano, E. Goto, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5567-5570; b) Y. Honda, M. Sakai, G. Tsuchihashi, *Chem. Lett.* **1985**, 1153-1156; c) S. P. Chavan, V. D. Dhondge, S. S. Patil, Y. T. Subba Rao, C. A. Govande, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2517-2518.
- [79] a) C. Fuganti, S. Serra, *Synlett* **1998**, 1252-1254; b) C. Fuganti, S. Serra, A. Dulio, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 279-282.
- [80] a) M. Asaoka, K. Shima, H. Takei, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5669-5672; b) M. Asaoka, K. Shima, N. Fujii, H. Takei, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4757-4766.
- [81] A. Zhang, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3159-3161.
- [82] M. Kuramoto, K. Yamada, M. Shikano, K. Yazawa, H. Arimoto, T. Okamura, D. Uemura, *Chem. Lett.* **1997**, 885-886.
- [83] N. Tabata, H. Tomoda, Y. Iwai, S. Omura, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1854-1858.

- [84] R. Masuma, N. Tabata, H. Tomoda, K. Haneda, Y. Iwai, S. Omura, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 46-53.
- [85] H. Kobayashi, S. Meguro, T. Yoshimoto, M. Namikoshi, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 455-459.
- [86] J. Malmstrøm, C. Christophersen, J. C. Frisvad, *Phytochemistry* **2000**, *54*, 301-309.
- [87] a) J. A. Badwey, M. L. Karnovsky, *Ann. Rev. Biochem.* **1980**, *46*, 695-726; b) *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie* (Hrsg.: E. Mutschler), 6. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **1991**.
- [88] H. Arimoto, K. Nishimura, M. Kuramoto, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9513-9516.
- [89] K. Suzuki, E. Katayama, T. Matsumoto, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3715-3718.
- [90] Y. Takaya, T. Senda, H. Kurushima, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4047-4056.
- [91] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8479-8482.
- [92] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6957-6961.
- [93] *Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials* (Hrsg.: J. Fuhrhop, G. Penzlin), 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1994**.
- [94] A. G. Davies, B. P. Roberts, *J. Chem. Soc. (B), Phys. Org.* **1967**, 17-22.
- [95] H. C. Brown, M. M. Midland, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4059-4070.
- [96] G. A. Molander, C.-S. Yun, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1465-1470.
- [97] Mein Dank gilt Dr. R. Giernoth für die Bereitstellung der ionischen Flüssigkeiten.
- [98] a) C. J. Mathews, P. J. Smith, T. Wellton, *Chem. Commun.* **2000**, 1249-1250; b) R. Giernoth, M. Krumm, *unveröffentlichte Ergebnisse*, Köln, **2003**.
- [99] A. Huth, I. Beetz, I. Schumann, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6679-6682.
- [100] a) F. Texier, J. Bourgois, *Bull. Soc. chim.* **1976**, 487-492; b) D. J. Aberhart, C.-H. Tann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 939-942.
- [101] a) R. Baker, J. L. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 47-65; b) A. Bråthe, L.-L. Gundersen, F. Rise, A. B. Eriksen, A. V. Vollsnes, L. Wang, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 211-228.
- [102] P. J. Stang, W. Treptow, *Synthesis* **1980**, 283-284.
- [103] R. Grigg, V. Savic, M. Thorton-Pett, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10633-10642.

- [104] a) N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314-321; b) T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201-2208.
- [105] a) S. Serra, C. Fuganti, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2191-2196; b) B. A. Patel, J.-I. I. Kim, D. D. Bender, L.-C. Kao, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1061-1067.
- [106] G. A. Molander, C.-S. Yun, M. Ribagorda, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5534-5539.
- [107] J. R. Falck, M. Bondlela, S. K. Venkatarama, D. Srinivas, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7148-7150.
- [108] G. Zou, J.R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5817-5819.
- [109] S. Fujisaki, H. Eguchi, A. Omura, A. Okamoto, A. Nishida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1576-1579.
- [110] A. R. MacKenzie, C. J. Moody, C. W. Rees, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3259-3268.
- [111] N. A. Bumagin, E. V. Luzikova, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 271-273.
- [112] D. L. Comins, J. D. Brown, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1078-1083.
- [113] F. Hollywood, H. Suschitzky, *Synthesis* **1982**, 662-665.
- [114] J. Rachon, V. Goedken, H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1006-1012.
- [115] a) G. T. Newbold, *J. Chem. Soc., Abstracts* **1950**, 3346-3348; b) F. Beyerstedt, S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2266-2268.
- [116] H. Urabe, D. Suzuki, M. Sasaki, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4036-4037.
- [117] C. Burford, F. Cooke, G. Roy, P. Magnus, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 867-876.
- [118] S.-S. Moon, J. L. Chen, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1097-1103.
- [119] I. Paterson, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4207-4219.
- [120] a) T. Graening, *Persönliche Mitteilung*, Köln, **2004**; b) A. Chatterjee, D. Banerjee, *J. Chem. Soc.(C)* **1971**, 1859-1862; c) A. Schwarz, Dissertation, Goethe-Universität, Frankfurt/Main, **1994**.
- [121] J. Eames, N. Weerasooriya, G. S. Coumbarides, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 181-187.
- [122] D. Enders, H. Eichenhauer, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933-2960.
- [123] R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **2000**, 231-280.
- [124] Weitere Details zu den Röntgenstrukturdaten sind bei Dr. J. Lex und Dr. J. Neudörfel, Institut für Organische Chemie, Universität zu Köln, 50939 Köln einzusehen.



Zu **Abb. 4.5**: Anordnung von **68** und *ent*-**68** im Kristall.

Kurzzusammenfassung

C-C-Verknüpfende Transformationen chiraler Benzylbor-Verbindungen: Methodenentwicklung und Anwendung zur übergangsmetallkatalysierten Synthese von Naturstoffen

Die vorliegende Arbeit beschreibt Untersuchungen, asymmetrisch hydroborierte Styrolerivate zum Aufbau benzylich chiraler Verbindungen unter Nutzung übergangsmetallkatalysierter C-C-Verknüpfungen einzusetzen. Die erlangten Erkenntnisse wurden in der formalen Totalsynthese von *Tanzawaic Acid A* und der Darstellung von (+)- α -Curcumen erfolgreich angewendet.

Durch Rhodium-vermittelte Hydroborierung von Styrolderivaten wurden chirale Benzylbor-Verbindungen hergestellt, die sich in Form der Pinakolboronsäureester isolieren ließen. Nach Umformung in reaktivere Spezies konnten die Organoborane in der Palladium-katalysierten Suzuki-Reaktion zu C-C-verknüpfenden Transformationen genutzt werden.

Unter Verwendung der sekundären Substrate wurden auf diese Weise chirale 1,1-Biarylethane mit hohen Enantiomerenüberschüssen hergestellt.

Im Zuge einer Methyleninsertion in die B-C-Bindung ließen sich die Hydroborierungsprodukte unter Retention der Konfiguration am benzylichen Stereozentrum homologisieren. Die so erzeugten primären Alkylborane ermöglichten die Verknüpfung mit Vinyl- und Arylbromiden unter *in-situ*-Aktivierung in sehr hohen Ausbeuten ohne Minderung des Enantiomerenüberschusses.

Mit dieser Verfahrensweise konnte die formale Totalsynthese des Polyketids *Tanzawaic Acid A* durchgeführt werden. Schlüsselschritte waren dabei die Kupplung eines Vinylsubstrats mit dem homologisierten Hydroborierungsprodukt und eine Cyclisierung via intramolekularer Friedel-Crafts-Reaktion.

Der präparative Wert der entwickelten Methodik ließ sich insbesondere durch die asymmetrische Darstellung des Sesquiterpens (+)- α -Curcumen demonstrieren. Der Naturstoff wurde in nur drei Stufen mit der höchsten bisher beschriebenen Gesamtausbeute synthetisiert.

Abstract

C-C-Bond Forming Transformations of Chiral Benzylic Boron Species: Methodology Development and Application towards Transition Metal Catalyzed Synthesis of Natural Products

This work describes investigations on the generation of chiral benzylic substrates from asymmetrically hydroborated styrene derivatives under transition metal catalysis. The resulting knowledge was successfully applied in the formal total synthesis of *Tanzawaic Acid A* and the total synthesis of (+)- α -*Curcumene*.

By hydroborating styrene derivatives under rhodium catalysis, one could obtain chiral benzylic boron species which could be isolated as pinacol boronic acid esters. After transforming them into more reactive species, the organoboranes were applied for C-C-bond forming transformations in the palladium catalyzed Suzuki coupling.

Using the secondary boranes, chiral 1,1-biaryl ethanes were obtained with high enantiomeric excess.

By subsequent methylene insertion into the B-C-bond, the hydroboration products could be turned into homologs under complete retention of the configuration. Thus, the generated primary alkyl boranes allowed coupling with vinyl and aryl bromides under *in-situ*-activation and gave very high yields without lowering the enantiomeric excess.

Making use of this, the formal total synthesis of the polyketide *Tanzawaic Acid A* could be realized. As key steps, the coupling of a vinyl substrate with the homologized hydroboration product and a cyclization via intramolecular Friedel-Crafts reaction were performed.

The practical value of the above described methodology was further demonstrated through the asymmetric synthesis of the sesquiterpenoid (+)- α -*Curcumene*. This natural product could be synthesized in only three steps with the highest yield described in the literature so far.

Erklärung

Ich versichere,

dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt habe, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben habe und die Stellen der Arbeit - einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen -, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe;

dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat;

dass sie abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen noch nicht veröffentlicht worden ist sowie,

dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde.

Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt.

Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. H.-G. Schmalz betreut worden.

Thorsten Fey

