

**Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller
Nukleophile mit Hilfe von Olefinliganden auf Basis von
Kohlenhydraten**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover
zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Fabian Albrecht
geboren am 08.02.1985 in Hannover

2013

Referent: Prof. Dr. Mike. M. K. Boysen

Korreferent: Prof. Dr. Holger Butenschön

Tag der Promotion: 06.12.2013

Erklärung:

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne Inanspruchnahme unerlaubter Hilfe verfasst habe. Alle verwendeten Hilfsmittel und Quellen sowie die zur Hilfeleistung herangezogenen Institutionen sind vollständig angegeben.

Diese Dissertation wurde nicht schon als Master-, Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover, den 17.10.2013

Fabian Albrecht

„Das Gehirn des Menschen ist nie zufrieden. Es ist nie am Ziel. Was es gefunden hat, ist immer wieder Ausgangspunkt, Start, Sprungbrett zu neuen Zielen. Deshalb ist es ein menschliches Gehirn.“

aus: K. A. Schenzinger, *Anilin*, Zeitgeschichte-Verlag, Berlin, **1937**

Danksagung

Ein großes Projekt wie diese Doktorarbeit kann nicht ohne die Unterstützung und Hilfe anderer Personen realisiert werden. Deshalb möchte ich mich an dieser Stelle bei einigen Menschen bedanken.

An erster Stelle natürlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Mike M. K. Boysen. Als ich im Januar 2010 zur Anfertigung meiner Diplomarbeit Teil seiner Arbeitsgruppe wurde, hatte ich noch nicht vor zu promovieren. Die tolle Arbeitsatmosphäre, die hervorragende Betreuung und nicht zuletzt die interessante Themenstellung sollten mich aber bald eines besseren belehren. Vielen Dank für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe, die wissenschaftliche Unterstützung und ein offenes Ohr in allen Situationen. Ich bin froh Teil dieser Gruppe gewesen sein zu dürfen und wünsche noch viele weitere „Dokorkinder“.

Prof. Dr. Holger Butenschön gilt mein Dank für die Übernahme des Zweitgutachtens und dem Interesse an meiner Arbeit.

Für die Übernahme des Drittprüferamtes bei meiner mündlichen Prüfung danke ich Prof. Dr. Franz Renz.

Nicht vergessen habe ich auch Dr. Robert Gieseler-von der Crone und Dr. Marcus Furch von der Rodos BioTarget GmbH für die ich das gesamte erste Jahr meiner Promotionszeit arbeiten durfte. Ohne Sie wäre die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen!

Ein weiteres großes Dankeschön an alle Leute die mit mir gemeinsam im Labor gearbeitet haben. Insbesondere bei meinen langjährigen Kollegen Dr. Holger Grugel und Dr. Gülsüm Özüdüru möchte ich mich für die offene Zusammenarbeit und freundschaftliche Atmosphäre bedanken. Es waren drei tolle Jahre mit Euch. Nicht vergessen möchte ich aber auch die ehemaligen und aktuellen Mitglieder des Arbeitskreises: M. Sc. Thea Schubach, M. Sc. Oliver Sowada, Dipl.-Chem. Wojciech Dziechciejewski, Dr. Tobias Miescke und Dr. Susanne Telligmann. Thea und Gülsüm danke ich zusätzlich für das Korrekturlesen dieser Arbeit. Ich

denke ihr habt ganze Arbeit geleistet und noch die eine oder andere Ungereimtheit ausgebügelt. Auch allen Studenten die während meiner Doktorandenzeit als Praktikanten an meinem Projekt mitgearbeitet haben danke ich herzlich. Namentlich sind dieses: Oliver Sowada (schön, dass du den Weg in diese Arbeitsgruppe gefunden hast), Semra Alemdar, Tatiana Knaub, Nicola Steinke, Stefanie Gallmeier, Peter Ringel und Martin Weiß.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppen Butenschön und Cox danke ich für die gute Stimmung im dritten Stock. Auch bei den Mitgliedern aller anderen Arbeitsgruppen im Institut möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bedanken. Hervorheben möchte ich dabei die Mitarbeiterinnen Dagmar Körtje und Monika Rettstadt der NMR-Abteilung, die mir im Laufe der Zeit zahlreiche Sonderwünsche erfüllt haben und ohne deren Hilfe die komplizierten Zersetzungsstudien nicht durchführbar gewesen wären. Auch dem gesamten Sekretariat danke ich für die Hilfe in bürokratischen Angelegenheiten.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei den wichtigsten Menschen in meinem Leben bedanken:

Zunächst bei meinen Eltern und meinem Bruder. Danke für den Rückhalt und die finanzielle Unterstützung während meines gesamten Studiums. Ohne Euch hätte es dieses Werk nie gegeben. Es ist toll, dass ich immer die freie Wahl hatte und selbst entscheiden durfte was ich machen will. Ich bin mir sicher, dass ich die richtige Wahl getroffen habe. Ich hoffe es hat Euch nicht allzu viele Nerven gekostet.

Ein großer Dank gilt außerdem meiner Freundin Wiebke, die mich seit dem OC-Praktikum begleitet. Du bist in allen Lebenslagen für mich da und unterstützt mich wo es nur geht. Auch du warst wohl die richtige Wahl! O:-)

Auch bei zwei alten Freunden möchte ich mich bedanken: den Sportarten Badminton und Fußball samt all den Menschen die ich durch sie kennengelernt habe. Ohne diesen Ausgleich wäre mir sicherlich so manches schwerer gefallen.

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung der Arbeit	III
Abstract	IV
Abkürzungen	V
1 Einleitung	- 1 -
1.1 Asymmetrische Synthese	- 1 -
1.2 Olefinliganden in der asymmetrischen Metallkatalyse	- 6 -
1.3 Asymmetrische Synthese mit Kohlenhydraten	- 10 -
1.4 Olefin-Phosphor-Hybridliganden auf Kohlenhydratbasis	- 15 -
1.5 Stabilisierte Boronsäurederivate	- 19 -
2 Zielsetzung	- 22 -
3 Ergebnisse und Diskussion	- 25 -
3.1 Synthese von Liganden auf Basis von L-Fucose	- 25 -
3.1.1 Synthese von H- <i>fuco</i> -enoPhos	- 25 -
3.1.2 Synthese von Ar ₂ P-H- <i>fuco</i> -enoPhos-Liganden	- 28 -
3.1.3 Synthese von 2-Ar-H- <i>fuco</i> -enoPhos-Liganden	- 30 -
3.2 Anwendung der Liganden in der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion	- 32 -
3.2.1 Mechanismus der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion	- 32 -
3.2.2 Asymmetrische 1,4-Addition von Boronsäuren an cyclische Enone	- 34 -
3.2.3 Asymmetrische konjugierte Addition an chirale Enone	- 40 -
3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nukleophile	- 42 -
3.3.1 Methodenentwicklung zur asymmetrischen 1,4-Addition von Phenylboronsäure-MIDA-Ester	- 42 -
3.3.2 Studien zur asymmetrischen 1,4-Addition von 3-Pyridylboronsäure-MIDA-Ester	- 48 -

3.3.3	Asymmetrische 1,4-Addition verschiedener heteroaromatischer MIDA-Boronate	- 55 -
3.3.4	Optimierung der 1,4-Addition von Heteroarylboronsäure-MIDA-Estern mit Hilfe NMR-spektroskopischer Zersetzungsstudien	- 60 -
3.3.5	1,4-Addition heteroaromatischer MIDA-Boronate unter den optimierten Reaktionsbedingungen	- 68 -
3.3.6	Untersuchung reaktionslimitierender Faktoren	- 73 -
4	Zusammenfassung	- 79 -
5	Ausblick	- 84 -
6	Experimenteller Teil	- 87 -
6.1	Allgemeine Angaben	- 87 -
6.1.1	Verwendete Chemikalien	- 87 -
6.1.2	Instrumentelle Analytik	- 88 -
6.2	Darstellung chiraler Olefin-Phosphor-Hybridliganden auf Basis von 6-Desoxy-L-Monosacchariden	- 90 -
6.2.1	Synthese von H- <i>fuco</i> -enoPhos	- 90 -
6.2.2	Synthese von H- <i>fuco</i> -enoPhos-Liganden mit elektronisch modifizierten Phosphordonorzentren	- 96 -
6.2.3	Synthese von 2-Ph-H- <i>fuco</i> -enoPhos	- 99 -
6.3	Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden	- 104 -
6.4	Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten	- 128 -
6.5	NMR-spektroskopische Untersuchungen zur Zersetzungs kinetik von MIDA-Boronaten	- 173 -
7	Literatur	- 177 -
	Lebenslauf	- 182 -
	Daten-CD mit Spektrenanhang	

Kurzfassung der Arbeit

Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nukleophile mit Hilfe von Olefinliganden auf Basis von Kohlenhydraten

Schlagworte: Asymmetrische Synthese, Olefinliganden, Kohlenhydrate, *pseudo*-Enantiomere, 1,4-Addition, MIDA-Boronate

Während es für die 1,4-Additionen von Aryl- und Alkenylboronsäuren zahlreiche Literaturbeispiele gibt, ist die Umsetzung mit Heteroarylboronsäuren nur wenig untersucht, da diese zur Zersetzung durch Protodeborierung neigen. MIDA-Boronate sind stabilisierte Derivate von Boronsäure, die in den letzten Jahren äußerst erfolgreich in SUZUKI-Kupplungen zur Kupplung von Heteroarylresten verwendet wurden und vielfach kommerziell erhältlich sind. Obwohl sie interessante Substrate für die 1,4-Addition darstellen, wurden heteroaromatische MIDA-Boronate bisher nicht in dieser Reaktion eingesetzt.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden MIDA-Boronate mit Heteroarylresten erstmals erfolgreich in der asymmetrischen 1,4-Addition an cyclische Enone umgesetzt: Durch gezielte Optimierung der Reaktionsbedingungen unter Zuhilfenahme NMR-spektroskopischer Studien zur temperaturabhängigen Zersetzung eines Furanyl-MIDA-Boronats als Modellverbindung, gelang die Umsetzung zahlreicher heteroaromatischer MIDA-Derivate.

Desweiteren wurde auf Basis des 6-Desoxy-Monosaccharids L-Fucose eine Reihe neuer *glyco*-enoPhos-Liganden synthetisiert. Durch Einführung von Phosphinitgruppen mit Donor- und Akzeptorsubstituenten an den Arylresten wurden elektronisch modifizierte Liganden erhalten. Die neuen Liganden wurden anschließend in der enantioselektiven 1,4-Additionsreaktion diverser Boronsäuren und MIDA-Boronate sowie der diastereoselektiven 1,4-Addition an chirale Enone erfolgreich eingesetzt.

Abstract

Asymmetric 1,4-Addition of challenging nucleophiles using Carbohydrate-Derived Olefin Ligands

Key words: asymmetric synthesis, olefin hybrid ligands, carbohydrates, *pseudo*-enantiomers, 1,4-addition, MIDA-boronates

While 1,4-additions of aryl and alkenyl boronic acids are well-known, heteroaryl boronic acids remain challenging substrates, as they are prone to decomposition via protodeboration. MIDA-boronates are stabilised derivatives of boronic acids which nowadays are widely employed in SUZUKI-couplings featuring heteroaryl groups. Moreover, many MIDA-boronates are commercially available. Therefore it is surprising that to date no heteroaryl MIDA-boronates have been used in asymmetric 1,4-Addition reactions.

In this thesis the first successful examples of 1,4-addition reactions of heteroaryl MIDA-boronates are reported: By means of extensive optimisation work aided by NMR spectroscopic studies on the temperature-dependent decomposition of a furanyl MIDA-boronate as a model substrate, a number of nitrogen-, oxygen- and sulfur-containing heteroaryl MIDA-boronates was successfully employed in the 1,4-addition reaction.

Additionally a number of carbohydrate-based olefine-phosphinite ligands were prepared using the 6-deoxy monosaccharide L-fucose as starting material. By installing phosphinite groups with donor and acceptor substituents on their aryl residues, a series of electronically modified ligands was obtained. All new ligands were subsequently applied in the enantioselective 1,4-addition of various boronic acids and MIDA-boronates as well as in the diastereoselective 1,4-addition to chiral enones.

Abkürzungen

$[\alpha]_{\lambda}^T$	spezifischer Drehwert
abs.	absolut
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
bod	Bicyclooctadien
Box	Bis(oxazolin)
bs (NMR)	breites Singulett
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
Cbz	Carbobenzyloxy
cod	1,5-Cyclooctadien
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
δ	chemische Verschiebung in ppm
d (NMR)	Dublett
-d	deutert
DABO	<i>diethanolamine boronate</i>
DAG	Diacetonglucose
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
de	<i>diastereomeric excess</i>
DEA	Diethanolamin
dest.	destilliert

Abkürzungen

DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	<i>diastereomeric ratio</i>
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ee	<i>enantiomeric excess</i>
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
EtOAc	Essigsäureethylester
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
Gew.	Gewicht
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrum</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
-I-Effekt	negativer induktiver Effekt
lpc	Isopinocampheyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i>	<i>meta</i>
m (NMR)	Multiplett
M	molar
-M	negativer mesomerer Effekt
Me	Methyl
MIDA	<i>N</i> -Methyliminodiessigsäure
mmol	Millimol
n.b.	nicht bestimmt
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>

Abkürzungen

<i>p</i>	<i>para</i>
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
ppm	<i>parts per million</i>
Pr	Propyl
Pybox	Pyridyl-Bis(Oxazolin)
q (NMR)	Quartett
quant.	quantitativ
R	Rest
rac	racemisch
RT	Raumtemperatur
s (NMR)	Singulett
T	Temperatur
<i>t</i>	<i>tertiär</i>
t (NMR)	Triplett
<i>t_R</i>	Retentionszeit
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
tol	Toluyl
Tr	Triphenylmethyl
UV	Ultraviolett

1 Einleitung

1.1 Asymmetrische Synthese

Das Prinzip der Chiralität ist eine grundlegende Gesetzmäßigkeit der Natur und beschreibt Gegenstände, die sich nicht mit ihren Spiegelbildern zur Deckung bringen lassen. Sowohl auf makroskopischer, als auch auf molekularer Ebene lassen sich unzählige Beispiele für chirale Objekte finden. Die Schneckenhäuser der *Amphidromus atricallosus atricallosus* etwa sind ebenso chiral wie die Moleküle des für den Stoffwechsel essentiellen Monosaccharids Glucose (**1**) (Abbildung 1.1).^[1]

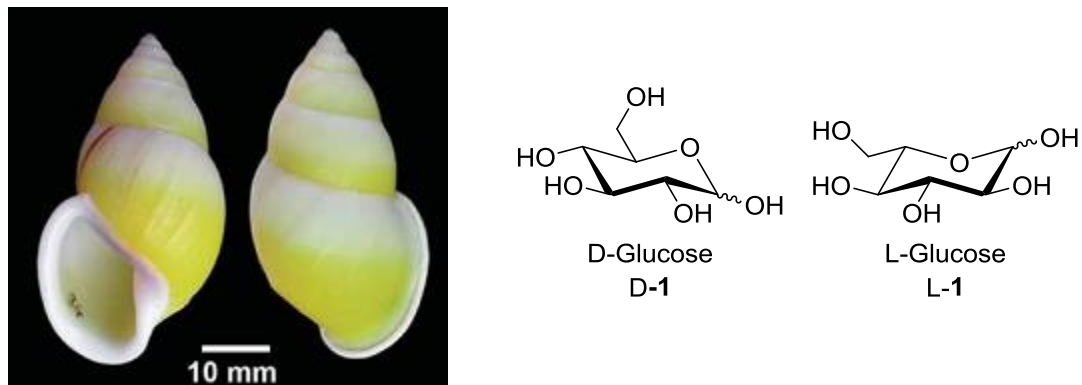


Abbildung 1.1: Beispiele für natürlich vorkommende Chiralität.

Die Grundlagen zum Verständnis der Chiralität lieferten die französischen Naturwissenschaftler BIOT und PASTEUR bereits im frühen 19. Jahrhundert. So beschrieb BIOT die Eigenschaft von Lösungen bestimmter chemischer Substanzen, die Polarisationssebene von linear polarisiertem Licht zu drehen.^[2] PASTEUR entdeckte darauf aufbauend die Beziehung zwischen der chemischen Struktur von Kristallen natürlicher und synthetischer Weinsäure und ihrer optischen Aktivität.^[3]

Da sich enantiomere chirale Moleküle in Wechselwirkung mit anderen chiralen, enantiomerenreinen Verbindungen, wie zum Beispiel in biochemischen Reaktionen mit Enzymen, unterschiedlich verhalten, ist ihre physiologische Wirkung in der Regel deutlich verschieden. Während der Duft des (*R*)-Citronellols ((*R*)-**2**) vom menschlichen Geruchssinn

1.1 Asymmetrische Synthese

beispielsweise als zitronig wahrgenommen wird, riecht das (*S*)-Enantiomer (*S*)-**2** blumig nach Geraniumöl (Abbildung 1.2).^[4]

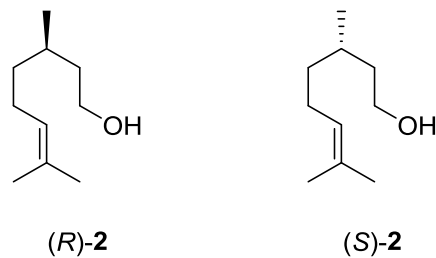


Abbildung 1.2: Enantiomere des Citronellols (**2**).

Auch die pharmakologische Wirkung enantiomerer Verbindungen kann voneinander abweichen. Der Stoff Hyoscyamin (**3**) ist ein in Nachtschattengewächsen wie der Tollkirsche oder Engelstropete natürlich vorkommendes Tropan-Alkaloid. Das biologisch aktive (*S*)-Enantiomer (*S*)-**3** hat toxische Eigenschaften und wirkt als Anticholinergikum blockierend auf die Acetylcholinrezeptoren des menschlichen Körpers. (*R*)-Hyoscyamin (*R*)-**3** dagegen besitzt keine biologische Aktivität. In geringen Dosen findet Atropin (*rac*)-**3**, das Racemat des Hyoscyamins, sogar Anwendung als Parasympatholytikum in der Medizin (Abbildung 1.3).^[5]

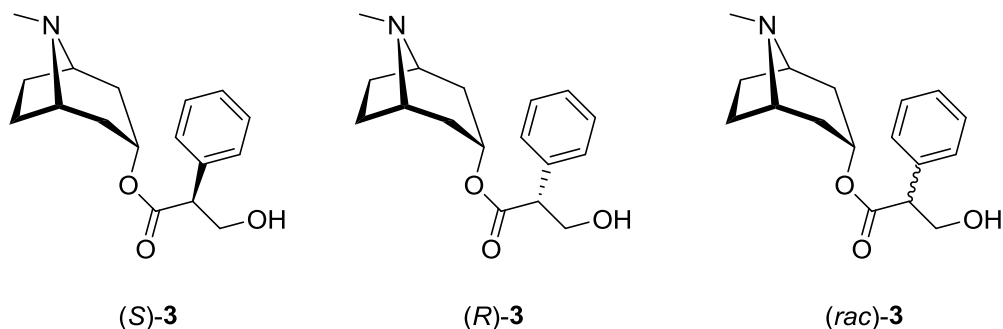
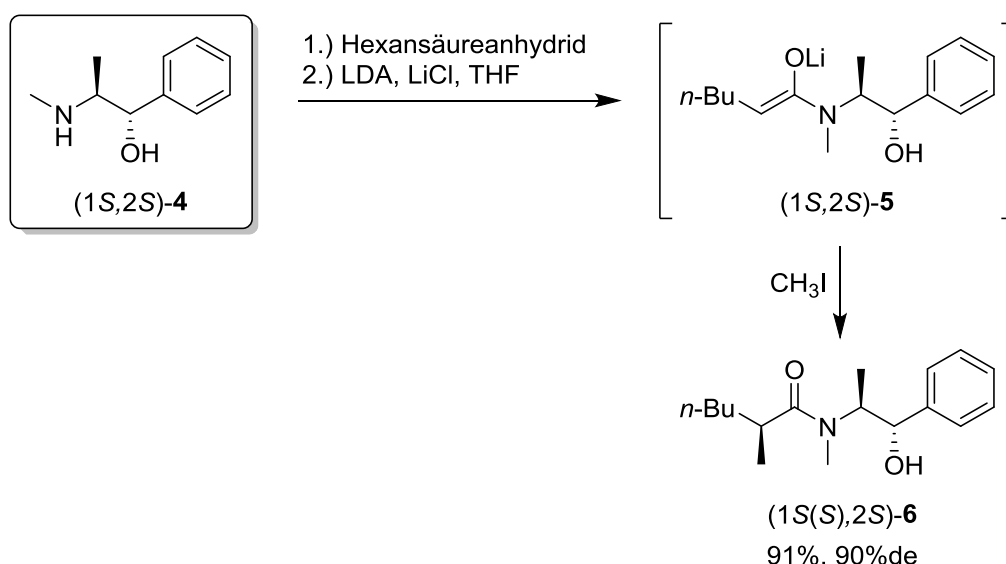


Abbildung 1.3: (*R*)- und (*S*)-Enantiomer sowie Racemat des Hyoscyamins (**3**).

Da die Enantiomere von Pharmazeutika fast immer eine unterschiedliche pharmakologische Wirkung besitzen, ist die Darstellung enantiomerenreiner Arznei- und Naturstoffe von essentieller Bedeutung für Medizin und Pharmazie. Zur stereoselektiven Synthese solcher Verbindungen können verschiedene Methoden genutzt werden, die oft auf die Chiralität natürlich vorkommender Verbindungen zurückgreifen.

1.1 Asymmetrische Synthese

Der Einsatz chiraler Auxilliare, die oft auf Basis von Verbindungen des *chiral pool* hergestellt werden, dient der diastereoselektiven Reaktionsführung in Reaktionen achiraler Verbindungen über einen diastereomeren Übergangszustand. Hierfür werden Auxilliare kovalent an das prochirale Substratmolekül gebunden und bewirken aufgrund ihrer chiralen Information eine asymmetrische Induktion im Übergangszustand. Nachteil dieser Methode ist neben den zusätzlichen Reaktionsschritten die durch die Einführung und Abspaltung der Auxilliare entstehen, der notwendige stöchiometrische Einsatz von Auxilliaren. Bekannte Beispiele solcher Hilfsstoffe sind die Enantiomere des Pseudoephedrins (**4**). Diese können durch Reaktion mit Anhydriden und anschließender Deprotonierung mit LDA in das entsprechende Amidoliat **5** umgesetzt und schließlich in asymmetrischen Alkylierungen eingesetzt werden (Schema 1.1).^[6]

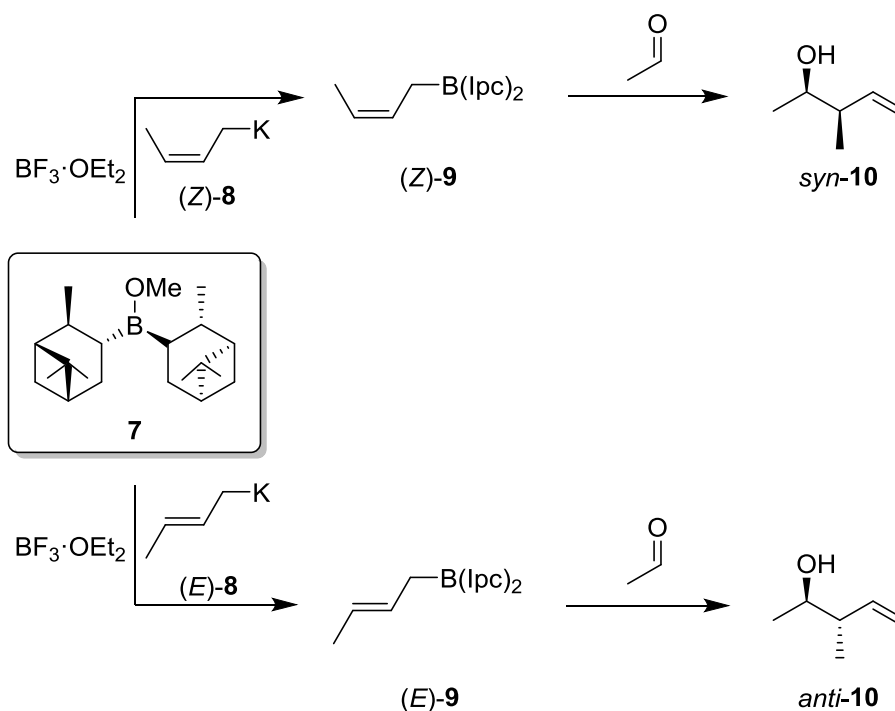


Schema 1.1: Pseudoephedrin (**4**) als chirales Auxilliar in der asymmetrischen Alkylierung.

Eine weitere Möglichkeit zur asymmetrischen Reaktionsführung ist der Gebrauch von chiralen Reagenzien. Ebenso wie Auxilliare werden auch sie in stöchiometrischen Mengen eingesetzt, bieten aber den Vorteil, dass keine weiteren Reaktionsschritte für Anknüpfung und Abspaltung anfallen. Ein sehr bekanntes Beispiel ist das chirale Reagenz (-)-(Ipc)₂BOMe (**7**), welches durch Hydroborierung des kostengünstigen Terpens α -Pinen gewonnen werden kann. Nach der Umsetzung mit Crotylkaliumverbindung (*Z*)-**8** oder (*E*)-**8** kann das Reagenz anschließend für enantioselektive Crotonylierungen von Aldehyden verwendet werden. Die

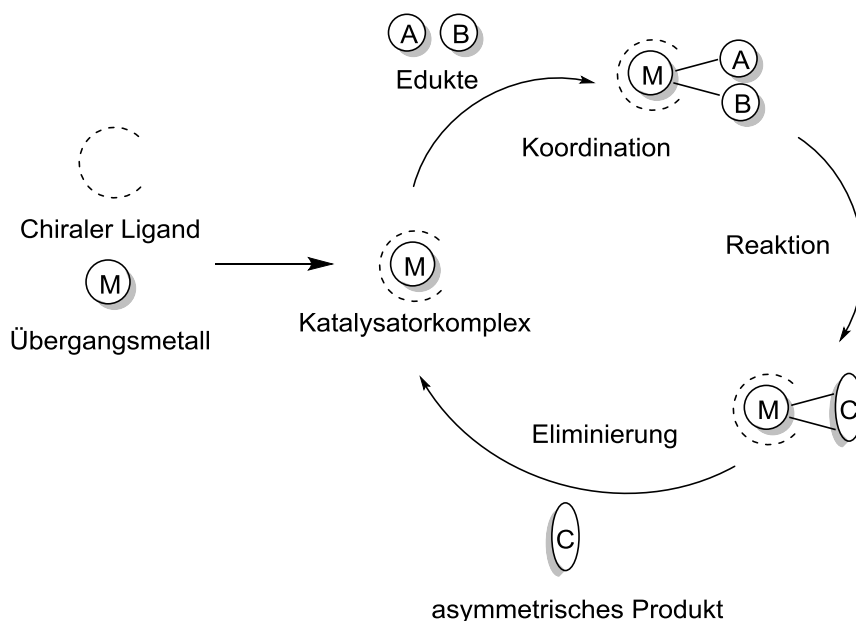
1.1 Asymmetrische Synthese

Doppelbindungskonfiguration des Crotylboronats **9** ist hierbei entscheidend für die Stereochemie des Produkts **10** (Schema 1.2).^[7]



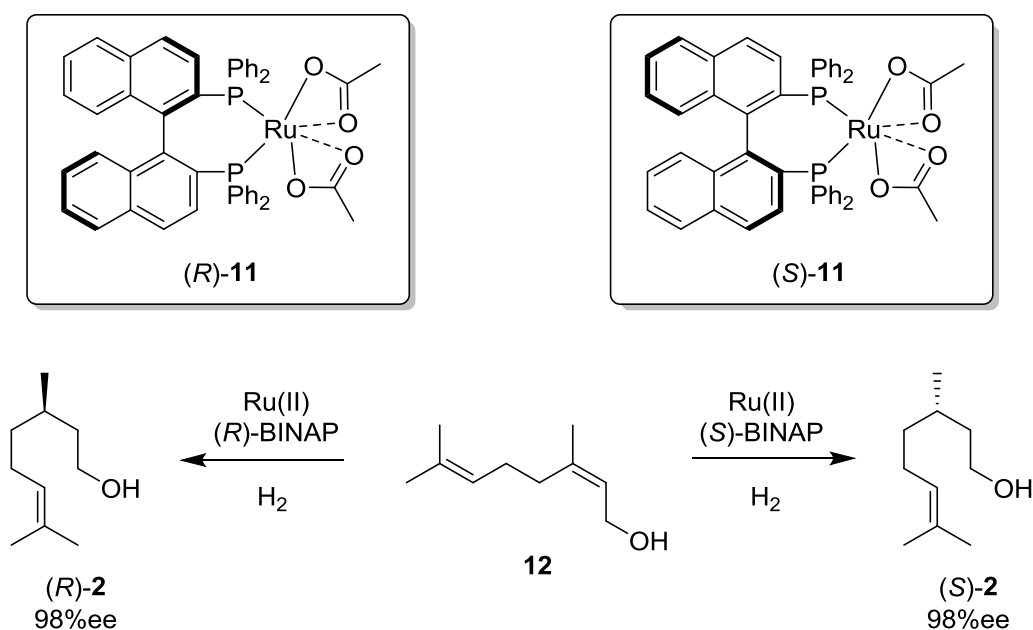
Schema 1.2: (-)-(lpc)₂BOMe (**7**) als chirales Reagenz in Crotylierungen von Aldehyden.

Im Vergleich zu den bisher vorgestellten Methoden zur stereoselektiven Reaktionsführung bietet die asymmetrische Metallkatalyse den großen Vorteil, nur wenige Molprozent der katalytisch aktiven Spezies zu benötigen. Diese wird dabei *in situ* aus einem Übergangsmetall und einem chiralen Liganden gebildet. Auf diese Weise entsteht eine chirale Umgebung um das zentrale Metallion, welche dazu dient, die zu katalysierende Reaktion zweier achiraler Edukte in enantioselektiver Form zu kontrollieren. Der Katalysatorkomplex setzt anschließend das enantiomerangereicherte Produkt frei und kann den Katalysezyklus erneut durchlaufen (Schema 1.3).^[8]



Schema 1.3: Allgemeiner Ablauf der asymmetrischen Metallkatalyse.

Ein wichtiges Beispiel einer asymmetrischen metallkatalysierten Reaktion ist die Ru(II)-katalysierte enantioselektive Hydrierung von Allylalkoholen, für die NOYORI im Jahr 2001 den Nobelpreis für Chemie erhielt. Als Komplexbildner fungiert in dieser Reaktion der axial chirale, auf Basis von 2-Naphthol hergestellte, bidentate Diphosphinligand BINAP. Je nach Wahl der absoluten Konfiguration des Liganden kann gezielt das Produkt mit der gewünschten Stereochemie synthetisiert werden (Schema 1.4).^[9]



Schema 1.4: Enantioselektive Hydrierung von Allylalkohol **12** mit Ru(II)-BINAP-Katalysator (**11**).

1.2 Olefinliganden in der asymmetrischen Metallkatalyse

Ein in der Organometallchemie häufig verwendeter Katalysatortyp sind Komplexe diverser Olefine und Übergangsmetalle. Prototyp solcher Verbindungen ist der bereits 1827 veröffentlichte, als ZEISE-Salz bekannte, Platin-Ethen-Komplex **13**.^[10] Heutzutage ist eine große Zahl solcher Olefin-Komplexe kommerziell erhältlich. Aufgrund der relativ schwachen Bindung der Alkene an das zentrale Metallion dienen sie aber häufig nur als Platzhalter für Liganden mit stärker bindenden Heteroatomdonoren und werden in den entsprechenden Reaktionen oft als Katalysatorvorläufer eingesetzt (siehe Abbildung 1.4).

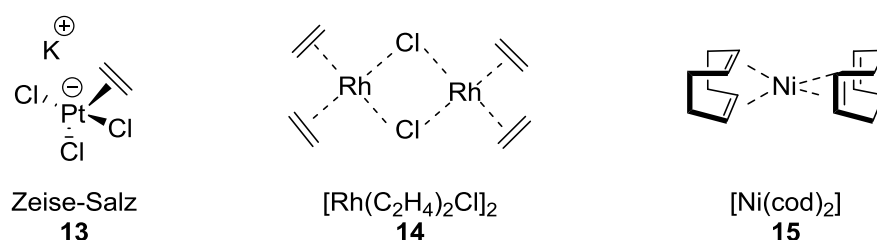
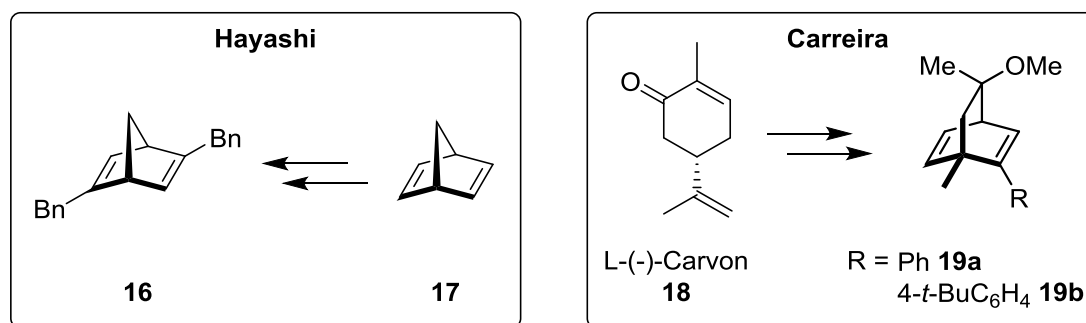


Abbildung 1.4: Zeise-Salz (**13**) und Beispiele kommerziell erhältlicher Olefin-Komplexe.

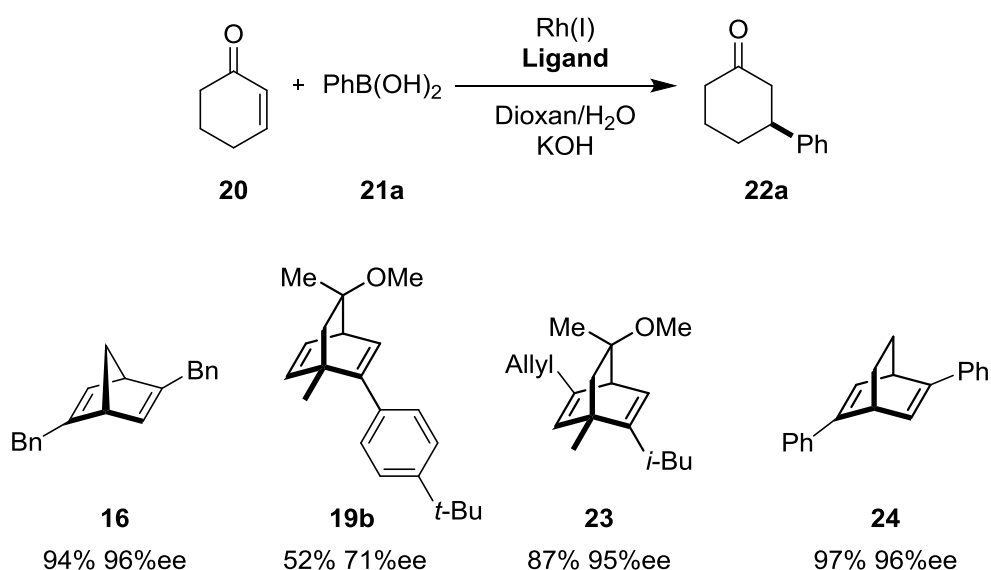
Neben den ersten achiralen Beispielen solcher Komplexe wurden mittlerweile auch verschiedene chirale Olefinliganden in der Metallkatalyse verwendet.^[11] Den ersten erfolgreichen Einsatz solcher Liganden in der asymmetrischen Synthese publizierten HAYASHI und CARREIRA im Jahr 2004 unabhängig voneinander (Schema 1.5). Die Arbeitsgruppe HAYASHI synthetisierte den Liganden Bicyclo[2.2.1]heptadien (**16**) ausgehend von Norbornadien (**17**)^[12] und setzte ihn erfolgreich in der Rh(I)-katalysierten Addition von Boronsäuren an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen ein.^[12] CARREIRA dagegen stellte seinen Bicyclo[2.2.2]octadien-Liganden **19** auf Basis des Monoterpens L(-)-Carvon (**18**) dar^[13] und fand eine erfolgreiche Anwendung in der Iridium(I)-katalysierten kinetischen Racematspaltung allylischer Carbonate.^[13]

1.2 Olefinliganden in der asymmetrischen Metallkatalyse



Schema 1.5: Bicyclische Dienliganden **16** und **19**.

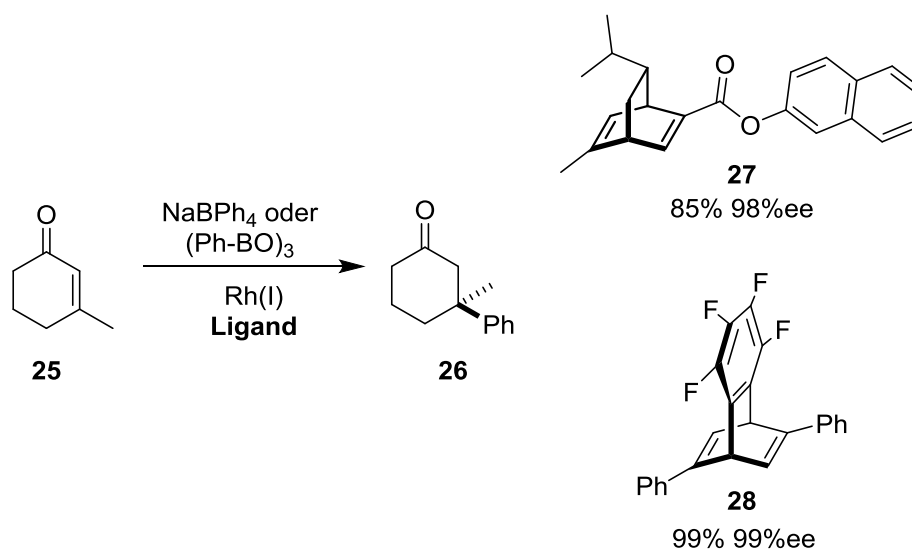
Die konjugierte Addition von Boronsäuren an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen ist heute die wichtigste Anwendung für Olefinliganden.^[14] Die als HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion bezeichnete Addition von Phenylboronsäure (**21a**) an 2-Cyclohexen-1-on (**20**) wird dabei oft als Benchmarkreaktion für neue Olefinliganden eingesetzt und zeigte, dass die elektronische Modifizierung der Olefineinheiten einen erheblichen Einfluss auf das Potential zur Stereoinduktion der Liganden hat (Schema 1.6). Erzielte CARREIRAS Vorläuferstruktur **19b** noch moderate Stereoselektivitäten in dieser Reaktion, so konnte die weiterentwickelte Variante mit einem *i*-Butyl- und einem Allylsubstituenten an den Doppelbindungen, heute als DOLEFIN (**23**) käuflich erhältlich, hervorragende Ergebnisse in der gleichen Reaktion erreichen.^[15]



Schema 1.6: Diolefinliganden in der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion.

1.2 Olefinliganden in der asymmetrischen Metallkatalyse

Auch HAYASHIS bicyclisches Octadien **24**^[16] sowie die elektronenarmen Varianten **27**^[17] und **28**^[18] dieses Liganden, führten zu höheren Reaktivitäten in der Benchmarkreaktion. Die Strukturen **27** und **28** machten es zudem möglich, quartäre Stereozentren durch die 1,4-Addition von Tetraarylboraten^[19] bzw. Boroxinen^[20] an β -substituierte cyclische Enone aufzubauen (Schema 1.7).



Schema 1.7: Asymmetrische 1,4-Addition an das β -substituierte cyclische Enon **25**.

Neben den bisher vorgestellten Verbindungen wurden weitere Alkenliganden entwickelt, die anstelle der zweiten Olefineinheit einen Heterodonor besitzen. Die Arbeitsgruppe GRÜTZMACHER beschrieb im Jahr 2004 einen ersten chiralen Hybridliganden **30** mit einem Olefin- und einem Phosphordonorzentrum.^[21] Es folgte die Veröffentlichung einer Reihe weiterer Olefin-Phosphor-Hybridliganden wie der axial-chiralen Binaphthylliganden **31**^[22] und **32**,^[23] der planar-chiralen Metallocene **33**^[24] und **34**,^[25] sowie der ausgehend von Norbornadien synthetisierten Verbindung **29**.^[26] Die vorgestellten Hybridliganden erzielten gute bis sehr gute Ergebnisse in der Benchmarkreaktion, blieben aber bezüglich der erreichten Stereoselektivitäten meistens hinter den Diolefinliganden zurück (Abbildung 1.5).

1.2 Olefinliganden in der asymmetrischen Metallkatalyse

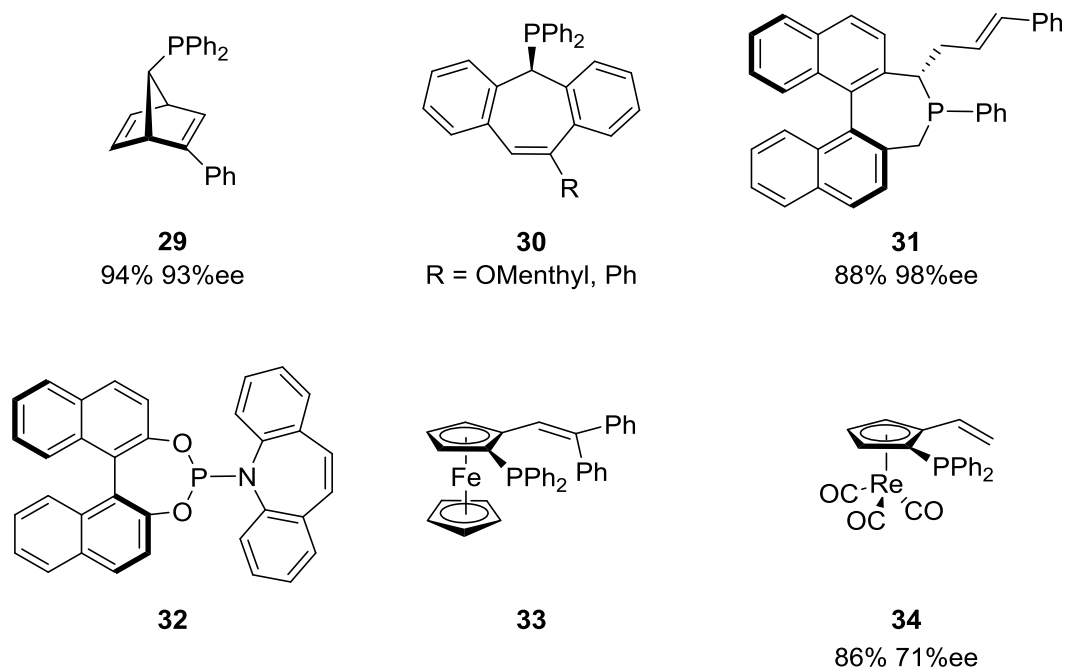


Abbildung 1.5: Olefin-Phosphor-Hybridliganden in der Benchmarkreaktion.

Die Darstellung der meisten Diolefin- und Hybridliganden erfolgt über racemische Syntheserouten, welche eine aufwändige Enantiomerentrennung erforderlich machen. Diese kann entweder über eine klassische Racematspaltung oder den Einsatz einer kostspieligen präparativen chiralen HPLC erfolgen. Einzig die Liganden **19**, **23** und **27** sind aus Startmaterialien des *chiral pool* zugänglich. Den ausgehend von L-(-)-Carvon (**18**) dargestellten Bicyclo[2.2.2]octadienen **19** und **23** liegt allerdings eine sehr aufwendige siebenstufige Synthese zugrunde,^[13,15a] während das Startmaterial des Liganden **27**, α -Phellandren, nur in einer enantiomeren Form erhältlich ist.^[17]

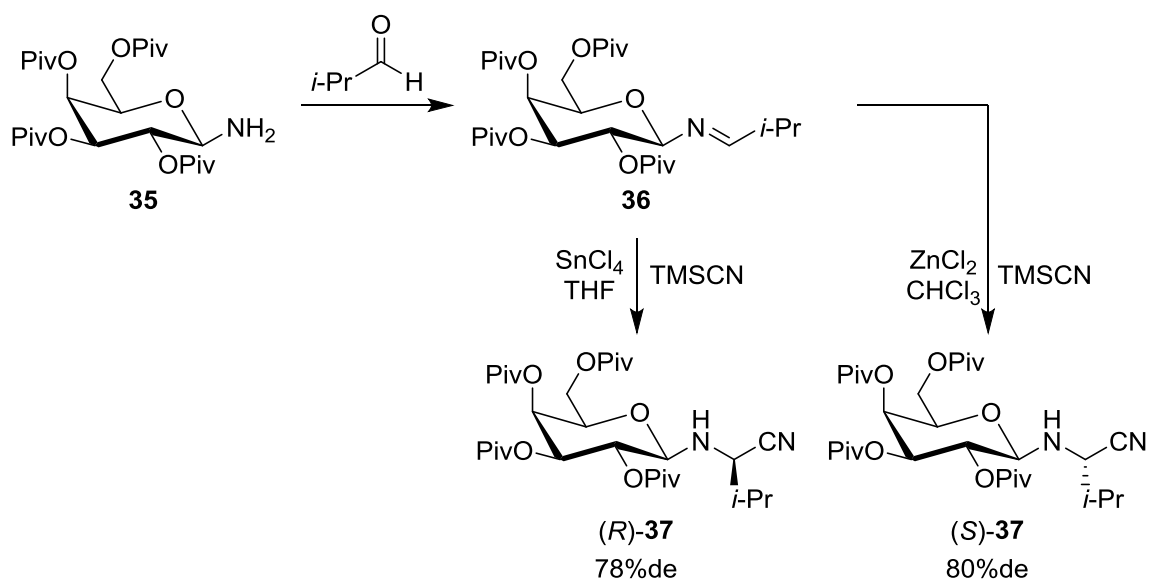
1.3 Asymmetrische Synthese mit Kohlenhydraten

Kohlenhydrate sind neben Aminosäuren, Terpenen und Alkaloiden eine der größten natürlich vorkommenden Stoffklassen in der Natur. Abseits ihrer zentralen Funktion als Energielieferant und -speicher dienen sie im menschlichen Körper als Erkennungsmotive bei Zell-Zell-Wechselwirkungen oder als Determinanten der Blutgruppenantigene. Als stützende Polysaccharide findet man sie außerdem in der Pflanzen- und Tierwelt als Hauptkomponente von Zellwänden oder Insektenpanzern.

Trotz ihrer breiten, preisgünstigen und enantiomerenreinen Verfügbarkeit werden Kohlenhydrate weitaus seltener in der asymmetrischen Synthese eingesetzt als andere Stoffklassen des *chiral pool*. Ihre hohe Anzahl an Stereozentren und funktionellen Gruppen wurde oft als störend angesehen, bietet jedoch auch interessante Vorteile und Möglichkeiten in der gezielten Darstellung und späteren Modifikation chiraler Synthesewerkzeuge. Mittlerweile ist der Einsatz von Hilfsmitteln auf Kohlenhydratbasis für die asymmetrische Synthese kein Neuland mehr und eine Vielzahl solcher Strukturen ist bis heute erfolgreich in stereoselektiven Synthesen zum Einsatz gekommen.^[27]

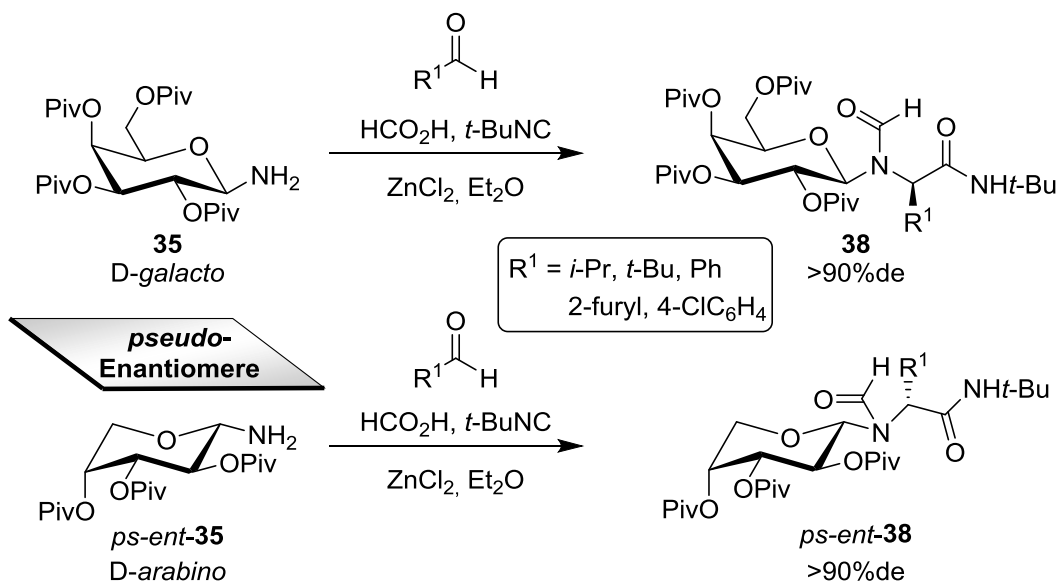
Ein Beispiel chiraler kohlenhydratbasierter Auxilliarer veröffentlichte KUNZ bereits Ende der 1980er Jahre, als er das ausgehend von D-Galactose hergestellte Galactosylamin **35** erfolgreich in einer diastereoselektiven STRECKER-Synthese einsetzte. Nach Umsetzung von Amin **35** zum Imin **36** bestimmt in der anschließenden Reaktion mit TMSCN die Wahl der LEWIS-Säure die absolute Konfiguration des neuen Stereozentrums im Produkt **37** (Schema 1.8).^[28]

1.3 Asymmetrische Synthese mit Kohlenhydraten



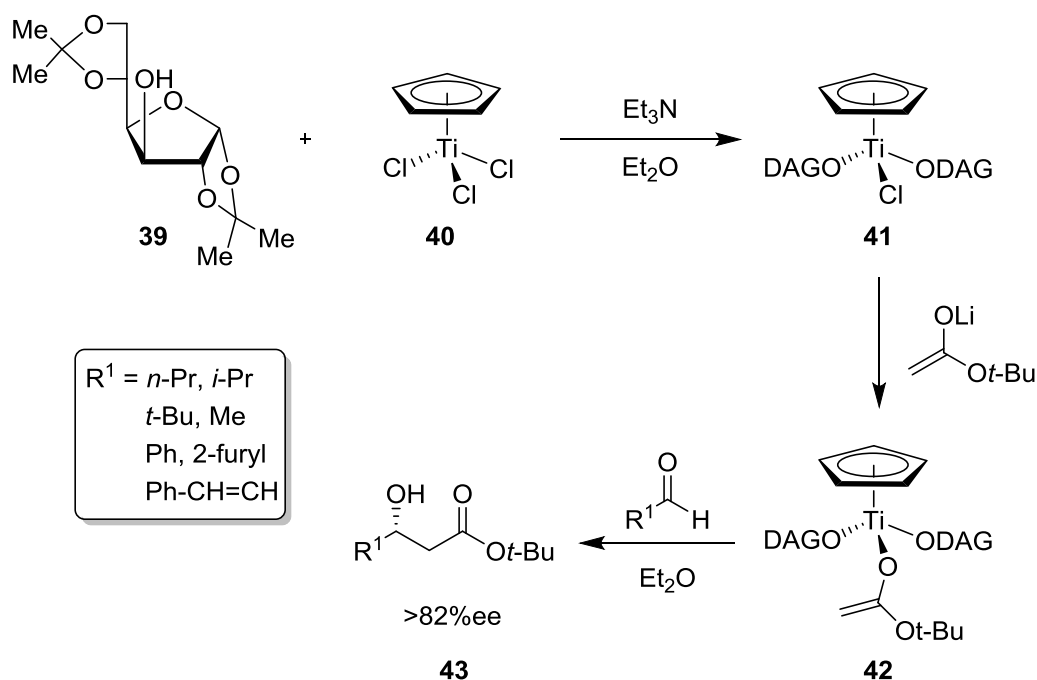
Schema 1.8: STRECKER-Synthese mit dem kohlenhydratbasierten Auxilliar **35** nach KUNZ.

Mit der Synthese eines analogen Auxilliar *ps-ent-35* auf Basis von D-Arabinose^[29] begründete KUNZ wenig später das Prinzip *pseudo*-enantiomerer Kohlenhydrat-Auxilliare, bei denen sich im Gegensatz zu Enantiomeren die absolute Konfiguration nur an den für die Stereokontrolle ausschlaggebenden Chiralitätszentren unterscheidet.^[30] Mit diesem Konzept ebnete KUNZ den Weg für chirale Hilfsmittel deren Ausgangsverbindungen nur in einer enantiomeren Form erhältlich sind und aus diesem Grund bisher uninteressant als Synthesewerkzeug waren. Anwendung fanden die *pseudo*-enantiomeren Auxilliare **35** und *ps-ent-35* in der Vier-Komponenten-UGI-Reaktion^[31] gemeinsam mit Ameisensäure, t-Butylisocyanid und einem Aldehyd. Die Produkte **38** und *ps-ent-38* konnten dabei in hoher Diastereoselektivität isoliert werden (Schema 1.9).^[29,30]



Schema 1.9: UGI-Reaktionen mit *pseudo*-enantiomeren Auxilliaren **35** und *ps-ent*-**35**.

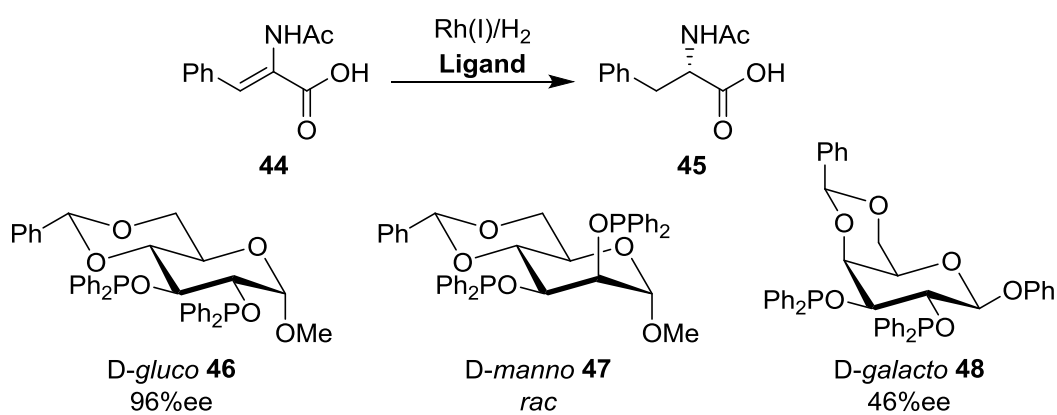
Das DUTHALER-HAFNER-Reagenz (**41**), welches aus Diaceton-D-Glucose (**39**) und Cyclopentadienyl-Titan(III)-chlorid (**40**) gewonnen wird, ist das erfolgreichste Beispiel eines chiralen Reagenzes auf Kohlenhydratbasis. Nach Transmetallierung mit Lithiumenolaten erzielte das dabei gebildete Titanenolat **42** exzellente Stereoselektivitäten in der asymmetrischen Aldolreaktion aliphatischer und aromatischer Aldehyde (Schema 1.10).^[32]



Schema 1.10: Asymmetrische Aldolreaktionen mit dem DUTHALER-HAFNER-Reagenz (**41**).

1.3 Asymmetrische Synthese mit Kohlenhydraten

In den späten 70er Jahren veröffentlichten SELKE,^[33] THOMPSON,^[34] DESCOTES^[35] und CULLEN^[36] unabhängig voneinander die ersten Beispiele chiraler Diphosphinitliganden auf Basis des Monosaccharids D-Glucose und ihre erfolgreiche Anwendung in der asymmetrischen Hydrierung von Dehydroaminosäuren. Später untersuchte SELKE den Einfluss der Konfiguration des Kohlenhydratgerüsts auf die Stereoselektivität dieser Reaktion. Dabei wurde festgestellt, dass nur der Ligand **46** mit einem D-*gluco*-Gerüst eine hohe Stereoselektivität liefert, während die Liganden **47** und **48** auf Basis von D-Galactose und D-Mannose zu deutlich geringerer bzw. keiner Enantioselektivität führten (Schema 1.11).^[37]



Schema 1.11: SELKES Diphosphinitliganden **46**, **47** und **48** in der asymmetrischen Hydrierung.

Im Jahr 1998 synthetisierte KUNZ ausgehend von D-Glucosamin den ersten Oxazolin-Phosphinliganden **49** auf Kohlenhydratbasis, welcher bis zu 98 %ee in Palladium-katalysierten Alkylierungen symmetrischer Allylacetate erzielte.^[38] Vom ersten C₂-symmetrischen Bisoxazolin-Liganden **50**, welcher ausgehend von D-Glucosamin-Hydrochlorid synthetisiert wurde und exzellente Enantioselektivitäten in Kupfer(I)-katalysierten asymmetrischen Cyclopropanierungen erzielte, berichtete BOYSEN 2007 (Abbildung 1.6).^[39]

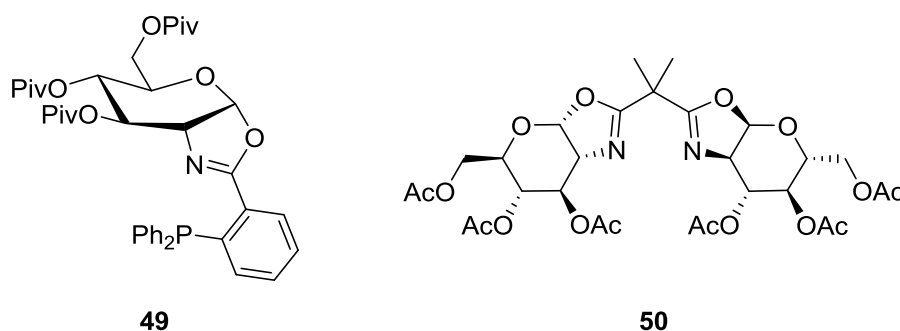


Abbildung 1.6: Erste Mono- und Bisoxazolin-Liganden **49** und **50** auf Basis von D-Glucosamin.

1.3 Asymmetrische Synthese mit Kohlenhydraten

Die ebenfalls in der Arbeitsgruppe BOYSEN entwickelten 4,6-*O*-Benzyliden geschützten *gluco*Box-Liganden **51**, sowie der dreizähligen Pyridyl-bisoxazolin-Ligand **52** (Abbildung 1.7) fanden erfolgreich Anwendung in stereoselektiven Cyclopropanierungen^[40] bzw. in enantioselektiven Kupfer(I)-katalysierten Imin-Alkinylierungen (*gluco*Pybox).^[41]

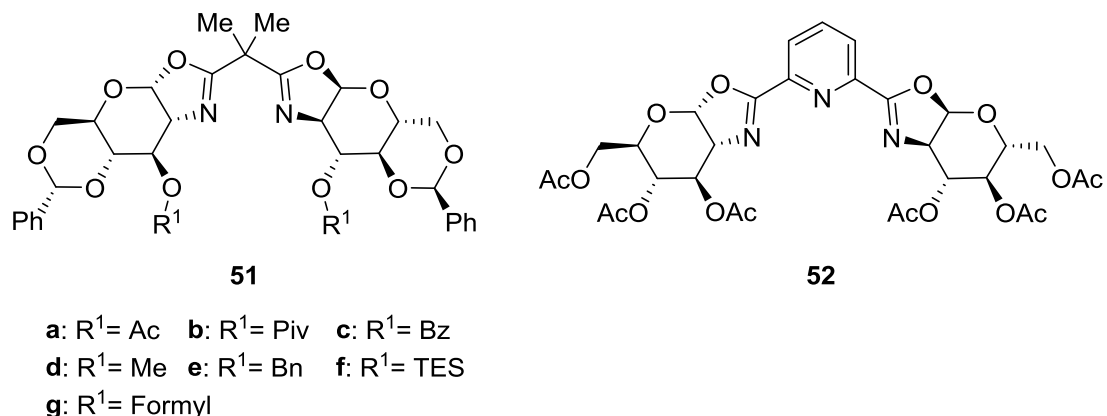
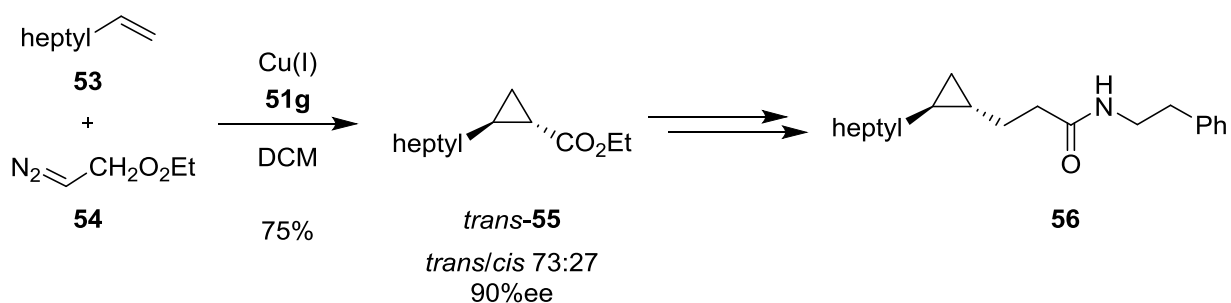


Abbildung 1.7: *gluco*Box-Liganden **51** und *gluco*Pybox-Ligand **52** nach BOYSEN.

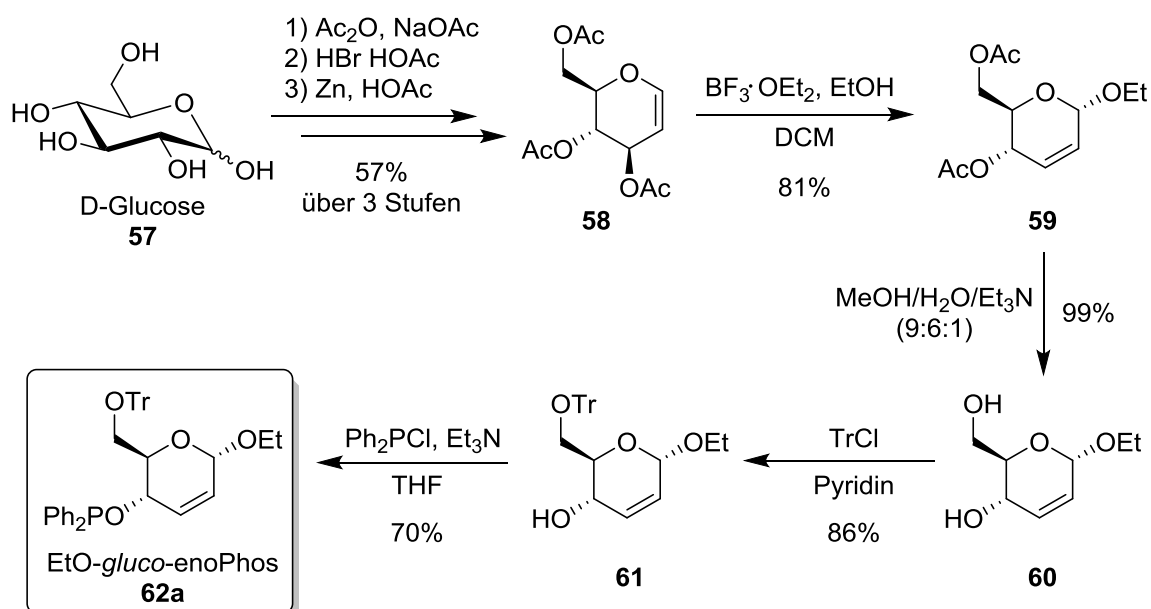
Der 3-*O*-Formyl-geschützte Ligand **51g** wurde in der stereoselektiven Synthese des Naturstoffs (+)-Grenadamid (**56**) verwendet. Im Schlüsselschritt der siebenstufigen Synthese, der asymmetrischen Cyclopropanierung des aliphatischen Alkens 1-Nonen (**53**), erzielte **51g** eine hervorragende Enantioselektivität von 90%ee für das Hauptdiasteomer *trans*-**55** (Schema 1.12).^[42]



Schema 1.12: Asymmetrische Cyclopropanierung von 1-Nonen (**53**) mit *gluco*Box-Ligand **51g**.

1.4 Olefin-Phosphor-Hybridliganden auf Kohlenhydratbasis

Den ersten Olefin-Phosphor-Hybridliganden auf Basis von Kohlenhydraten, EtO-*gluco*-enoPhos (**62a**), synthetisierte MINUTH in der Arbeitsgruppe BOYSEN in sieben linearen Stufen ausgehend von D-Glucose (**57**).^[43] Peracetylierung des Monosaccharids mit Acetanhydrid,^[44] Bromierung des anomeren Zentrums^[45] und anschließende reduktive Eliminierung mit Zink^[46] lieferte Glucal **58**, welches auch kommerziell erhältlich ist, in einer Ausbeute von 57 % über 3 Stufen. Die Hex-2,3-enopyranose **59** wurde durch eine LEWIS-Säure-katalysierte FERRIER-Umlagerung^[47] in guter Ausbeute erhalten. Nach Deacetylierung mit MeOH/H₂O/Et₃N^[48] und der darauffolgenden regioselektiven Einführung eines Tritylethers in der 6-O-Position^[49] wurde der Ligandvorläufer **61** im letzten Syntheseschritt in einer Reaktion mit Diphenylphosphinchlorid unter basischen Bedingungen^[50] in den Hybridliganden **62a** überführt (Schema 1.13). In der Rhodium(I)-katalysierten konjugierten Addition von Phenylboronsäure an cyclische und acyclische Michael-Akzeptoren erzielte EtO-*gluco*-enoPhos (**62a**) gute bis sehr gute Ausbeuten sowie exzellente Enantioselektivitäten von bis zu 99%ee.^[43b]



Schema 1.13: Synthese von EtO-*gluco*-enoPhos (**62a**).

Um den Einfluss des anomeren Substituenten auf die asymmetrische Induktion zu evaluieren, stellte GRUGEL in seiner Dissertation in einer analogen Synthesesequenz den Hybridliganden H-*gluco*-enoPhos (**62b**) dar. Weiterhin entwickelte er die zu den Strukturen **62a** und **62b** *pseudo*-enantiomeren Verbindungen EtO-*galacto*-enoPhos (*ps*-ent-**62a**) und H-*galacto*-enoPhos (*ps*-ent-**62b**) auf Basis des Monosaccharids D-Galactose (*ps*-ent-**57**), dem 4-Epimer der D-Glucose (**57**) (Abbildung 1.8).^[51]

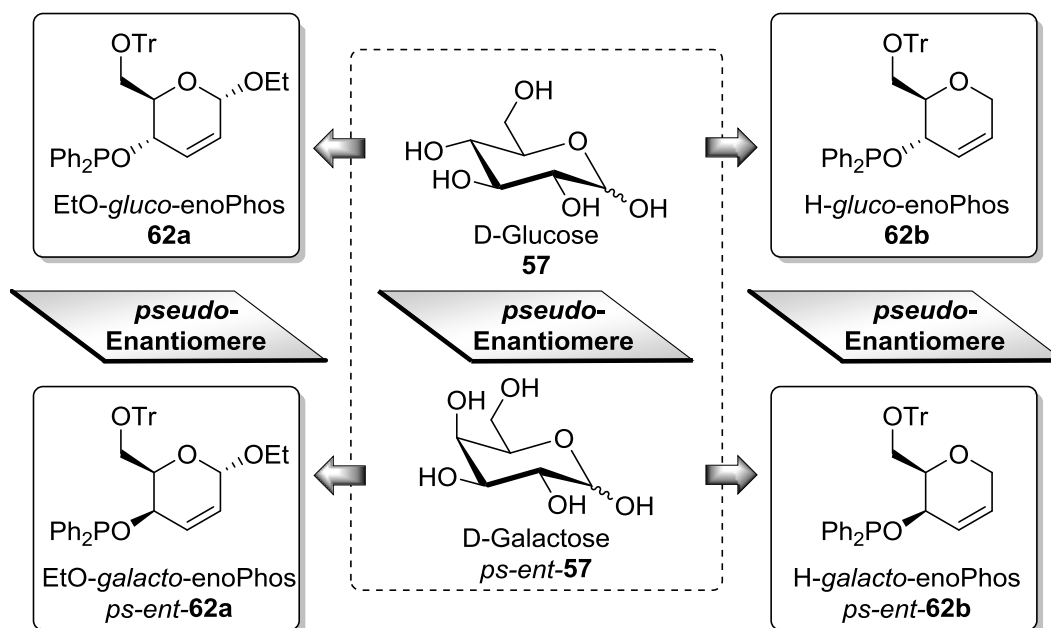
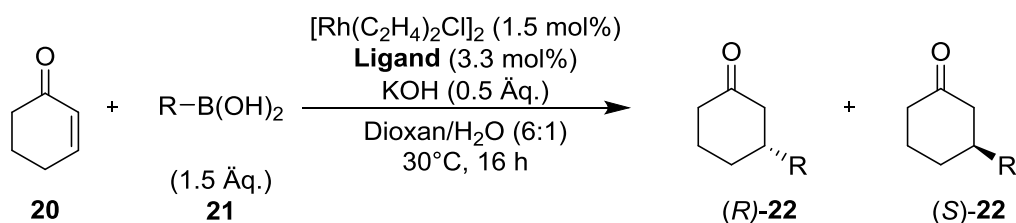


Abbildung 1.8: D-*gluco*- und D-*galacto*-konfigurierte *pseudo*-enantiomere Liganden **62**

Die Anwendung der Liganden in der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion zeigte, dass die *gluco*- und *galacto*-konfigurierten Hybridliganden als hocheffiziente *pseudo*-Enantiomere fungieren. Während die *gluco*-enoPhos-Liganden **62a** und **62b** in der Rhodium(I)-katalysierten 1,4-Addition elektronenarmer und -reicher Boronsäuren an 2-Cyclohexen-1-on (**20**) unabhängig vom anomeren Substituenten das (*R*)-konfigurierte Produkt in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten generierten, wurden mit den *galacto*-Liganden *ps*-ent-**62a** und *ps*-ent-**62b** die enantiomeren (*S*)-Produkte isoliert (Tabelle 1.1).^[51c]

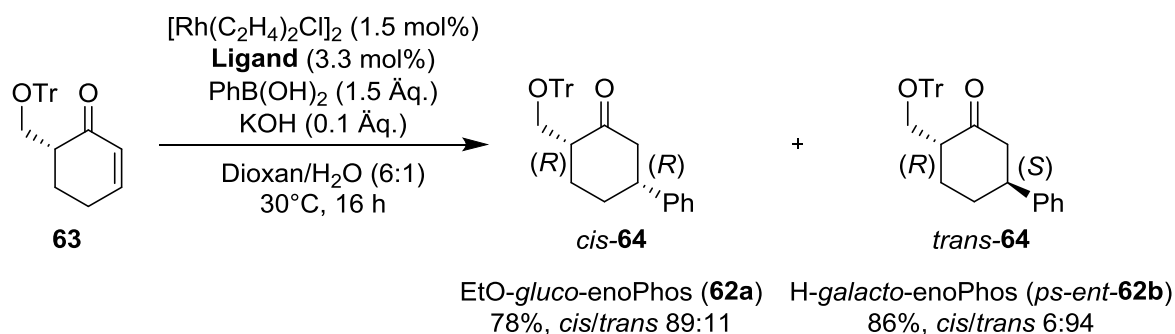
1.4 Olefin-Phosphor-Hybridliganden auf Kohlenhydratbasis

Tabelle 1.1: Anwendung der Liganden **62** und *ps*-ent-**62** in 1,4-Additionen.



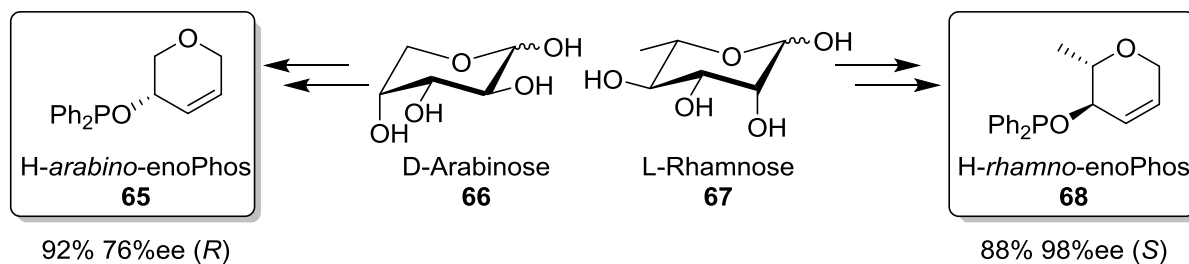
Eintrag	<i>glyco</i> -enoPhos-Ligand	R	Ausbeute [%]	ee [%]
1	EtO- <i>gluco</i> (62a)		80	99 (<i>R</i>)
2	H- <i>gluco</i> (62b)		79	98 (<i>R</i>)
3	EtO- <i>galacto</i> (<i>ps</i> -ent- 62a)		99	99 (<i>S</i>)
4	H- <i>galacto</i> (<i>ps</i> -ent- 62b)		92	99 (<i>S</i>)
5	EtO- <i>gluco</i> (62a)		54	78 (-)
6	H- <i>galacto</i> (62b)		90	96 (+)
7	H- <i>gluco</i> (62b)		44	60 (<i>R</i>)
8	H- <i>galacto</i> (<i>ps</i> -ent- 62b)		96	93 (<i>S</i>)
9	EtO- <i>gluco</i> (62a)		84	99 (<i>R</i>)
10	EtO- <i>galacto</i> (<i>ps</i> -ent- 62a)		86	99 (<i>S</i>)
11	EtO- <i>gluco</i> (62a)		85	96 (<i>R</i>)
12	EtO- <i>galacto</i> (<i>ps</i> -ent- 62a)		85	98 (<i>S</i>)

Des Weiteren wurden die Liganden EtO-*gluco*-enoPhos (**62a**) und H-*galacto*-enoPhos (*ps*-ent-**62b**) erfolgreich in einer diastereoselektiven 1,4-Addition an das chirale Enon **63** eingesetzt. Hierbei konnte **62a** die Substratkontrolle deutlich übersteuern (*cis-trans*-Verhältnis 89:11), während *ps*-ent-**62b** das Ergebnis der substratkontrollierten Reaktion ohne Ligand (*cis-trans*-Verhältnis 20:80) deutlich zugunsten von *trans*-**64** verbesserte (Schema 1.14).^[51c]



Schema 1.14: Diastereoselektive Addition an das chirale Enon **63**.

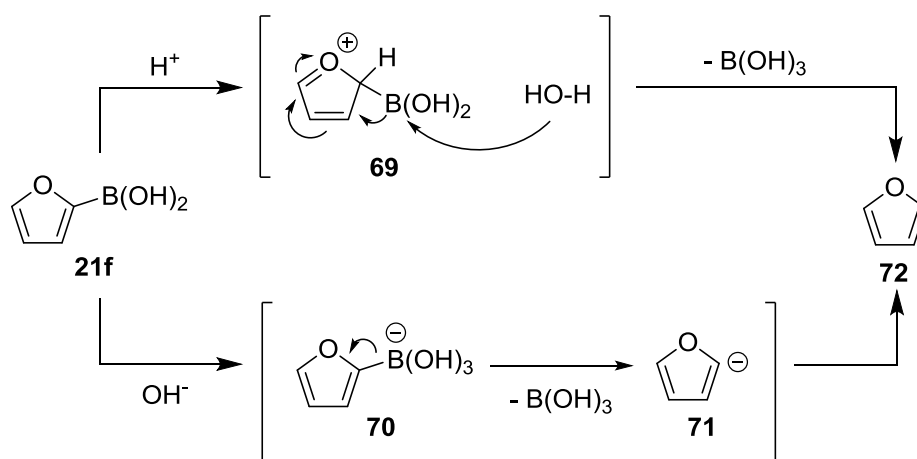
In weiteren Studien wurde der Einfluss des C-5-Substituenten auf die asymmetrische Induktion der Liganden untersucht. Hierzu wurde ausgehend von D-Arabinose (**66**) mit **65** ein Ligand ohne C-5-Substituent,^[51b] sowie auf Basis der 6-Desoxyhexose L-Rhamnose (**67**) die Verbindung **68** mit einem C-5-Methylsubstituenten dargestellt.^[51a] Die Evaluierung der Liganden in der Benchmarkreaktion zeigte, dass die An- oder Abwesenheit des 6-O-Tritylsubstituenten nahezu keinen Einfluss auf die Stereoselektivität hat. Die stark verringerte Enantioselektivität in der Reaktion mit H-*arabino*-enoPhos (**65**) machte jedoch deutlich, dass die Anwesenheit eines C-5-Substituenten dagegen essentiell für die Stereoinduktion ist (Schema 1.15).^[51a]



Schema 1.15: Ergebnis der Liganden **65** und **68** in der Benchmarkreaktion.

1.5 Stabilisierte Boronsäurederivate

Boronsäuren mit heteroaromatischen^[52] oder sehr elektronenarmen aromatischen Substituenten neigen dazu, sich bei besonders basischen oder sauren Reaktionsbedingungen unter Protodeborierung zu den entsprechenden Aromaten zu zersetzen (Schema 1.16).^[53]



Schema 1.16: Saure und basische Protodeborierung von 2-Furanylboronsäure (**21f**).

Aufgrund ihrer Labilität gegenüber solchen Bedingungen ist der Einsatz heteroaromatischer und elektronenarmer aromatischer Boronsäuren als Reagenzien in vielen Reaktionen stark eingeschränkt. Aus diesem Grund wurden in den vergangenen Jahren einige Alternativen in Form stabiler Boronsäurederivate entwickelt (Abbildung 1.9). Kalium-Organotrifluorboronate **73** sind ein Beispiel solcher Verbindungen, die erfolgreich in SUZUKI-Kupplungen^[54] sowie racemischen^[55] und asymmetrischen 1,4-Additionen^[56] eingesetzt wurden. Auch die von MIYAJIMA synthetisierten Lithium-Organotriolboronate **74** wurden bereits in verschiedenen Kreuzkupplungen^[57] und 1,4-Additionen substituierter Thienyl- und Pyridylheterocyclen verwendet.^[58] Neuere Beispiele alternativer Borverbindungen sind die auf Basis von Diethanolamin bzw. *N*-Methyliminodiessigsäure hergestellten DABO-**75**^[59] und MIDA-Boronate **76**.^[60] DABO-Boronate konnten ebenfalls erfolgreich in Kreuzkupplungen^[61] und der Synthese von Allenen eingesetzt werden,^[62] während es mit MIDA-Boronaten gelang, die extrem anspruchsvollen 2-Pyridyl-, 2-Furanyl- und 2-Thienylreste in SUZUKI-Kupplungen zur Reaktion zu bringen.^[63] Verschiedene Alkenyl- und substituierte Phenyl-MIDA-Boronate wurden außerdem erfolgreich in asymmetrischen 1,2-Additionen an aktivierte Imine^[64] und

1.5 Stabilisierte Boronsäurederivate

konjugierten Additionen an Vinylheteroarene zum Einsatz gebracht.^[65] Heteroaromatische MIDA-Verbindungen wurden dagegen bisher nicht in Additionsreaktionen verwendet.

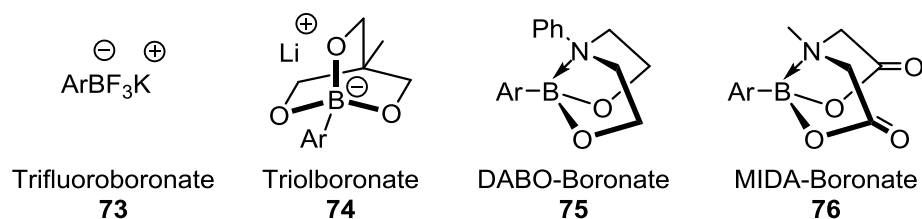
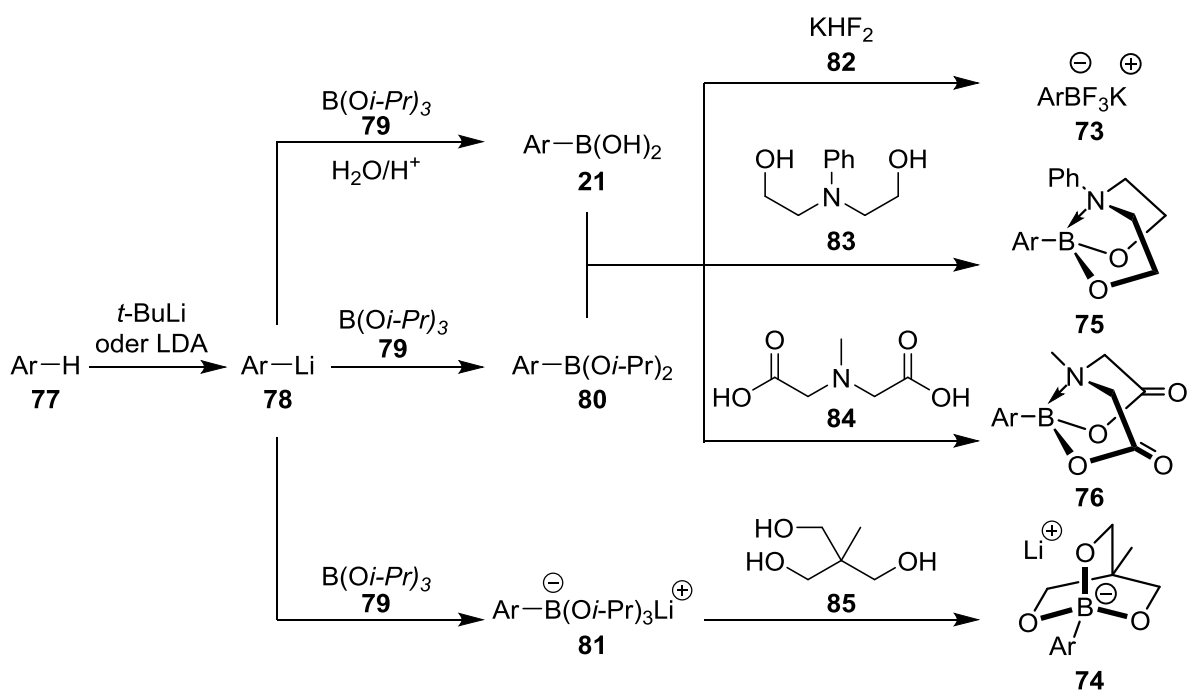


Abbildung 1.9: Beispiele stabiler Boronsäurederivate.

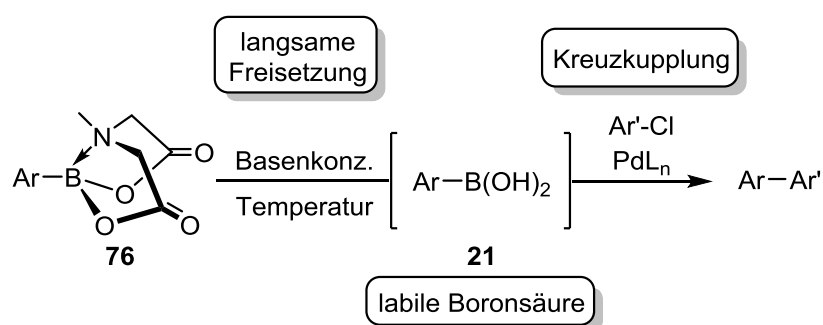
Die Synthese der stabilisierten Borreagenzien erfolgt durch Umsetzung der entsprechenden Boronsäuren **21**, Diisopropylboronsäureester **80** oder Lithium-Organotriisopropylboronaten **81** mit Kaliumhydrogenfluorid (**82**) für Trifluoroborate,^[66] 1,1,1-Tris-(hydroxymethyl)ethan (**85**) für Triolboronate,^[57,58a] *N*-Phenyldiethanolamin (**83**) für DABO-Boronate^[59] oder *N*-Methyliminodiessigsäure (**84**) für MIDA-Boronate.^[60] Die Reagenzvorläufer können vorab über direkte Lithiierung der jeweiligen Arylverbindung **77** und anschließender Reaktion mit Triisopropylboronat (**79**) synthetisiert werden (Schema 1.17).



Schema 1.17: Synthese stabiler Boronsäurederivate.

1.5 Stabilisierte Boronsäurederivate

Im Gegensatz zu heteroaromatischen und elektronenarmen aromatischen Boronsäuren sind stabile Boronate unempfindlich gegenüber protischen Reaktionsbedingungen. DABO- und MIDA-Boronate können zusätzlich sogar ohne Probleme an der Luft gelagert werden. Im basischen Milieu setzen die Boronsäurederivate die entsprechenden Boronsäuren langsam aber kontinuierlich frei. Aufgrund der nun permanent niedrigen Konzentration an Boronsäure in der Reaktionslösung kann diese sofort mit dem Substrat reagieren ohne sich vorher zu zersetzen. Die Geschwindigkeit der Freisetzung kann dabei in Abhängigkeit von der Temperatur und der Basenkonzentration gezielt eingestellt werden (Schema 1.18).^[60b]



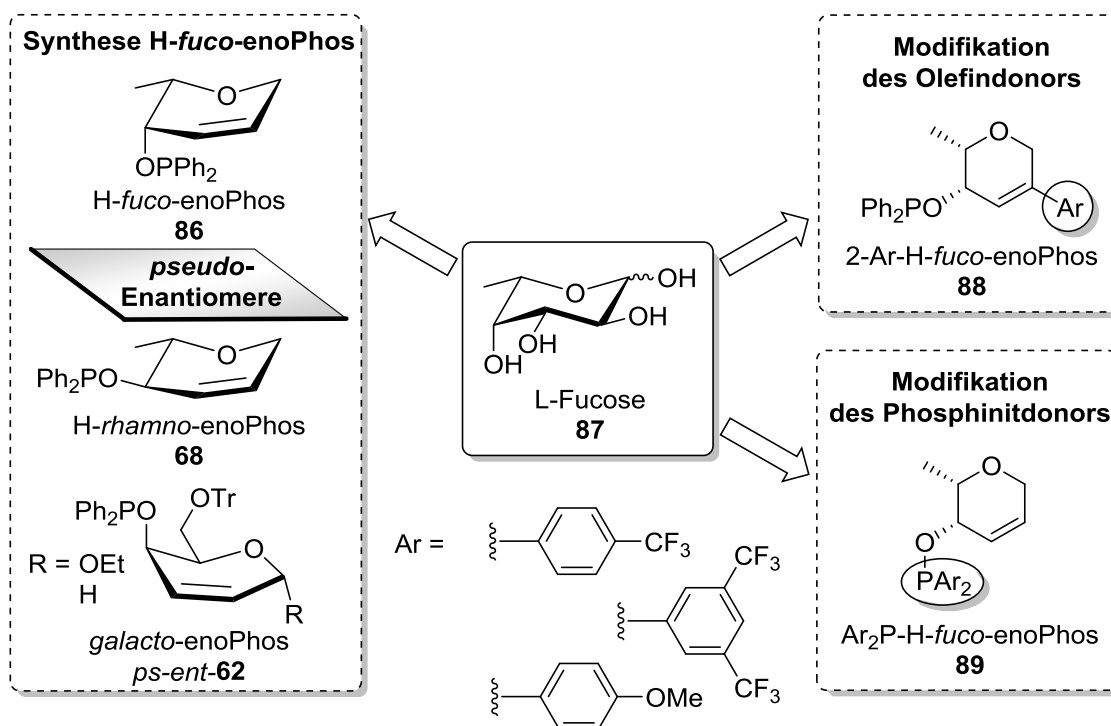
Schema 1.18: Freisetzung labiler Boronsäuren aus MIDA-Boronaten **76** in SUZUKI-Kupplungen.

2 Zielsetzung

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Darstellung und Optimierung kohlenhydratbasierter Olefin-Phosphor-Hybridliganden sowie ihrer Anwendung in asymmetrischen Rh(I)-katalysierten 1,4-Additionen von Boronsäuren an cyclische Enone. Der Schwerpunkt der Arbeit liegt auf der Entwicklung neuer Methoden zur konjugierten Addition anspruchsvoller heteroaromatischer Nucleophile unter Verwendung der synthetisierten Liganden.

In Vorarbeiten wurden von MINUTH und GRUGEL die *pseudo*-enantiomeren Olefin-Phosphinit-Hybridliganden *gluco*-enoPhos (**62**) und *galacto*-enoPhos (*ps-ent*-**62**) sowie das 6-Desoxy-Derivat *H-rhamno*-enoPhos (**68**) dargestellt. Erste Untersuchungen zur Struktur der Liganden ließen erkennen, dass die 6-*O*-Trityloxyfunktion der *gluco*- und *galacto*-konfigurierten Verbindungen keinerlei Einfluss auf die Fähigkeit der Liganden zur asymmetrischen Induktion in der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion hat, das Vorhandensein eines Substituenten an C-5 dagegen essentiell ist.^[51]

Zur Vervollständigung der im Arbeitskreis BOYSEN entwickelten *glyco*-enoPhos-Ligandenfamilie soll ein 4,5-*cis* konfiguierter, zu *ps-ent*-**62** und **68** *pseudo*-enantiomerer Ligand **86** ausgehend vom 6-Desoxy-Zucker L-Fucose (**87**) hergestellt werden. Mit Hilfe dieses neuen Liganden sollen Studien zur elektronischen Modifikation des Olefin- und des Phosphinitdonors durchgeführt werden. Die katalytische Aktivität des Rhodium-Zentrums wird direkt durch die koordinierenden Olefin- und Phosphordonoren beeinflusst, weshalb sich eine Veränderung derer elektronischer Eigenschaften stark auf den Katalysator auswirken sollte. Hierzu ist die Funktionalisierung der Doppelbindung des Kohlenhydratgerüsts mit elektronenziehenden Substituenten geplant. Die elektronischen Eigenschaften des Phosphinitdonors der Liganden sollen durch die Einführung elektronenziehender und -schiebender Gruppen an den Arylresten des Phosphinites verändert werden. (Schema 2.1).

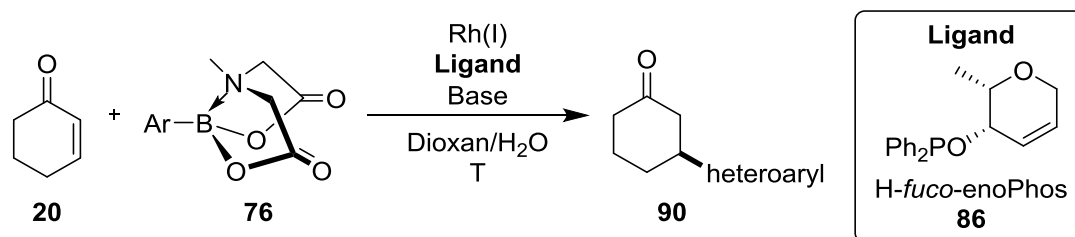


Schema 2.1: Synthese modifizierter Ligandstrukturen ausgehend von L-Fucose (**87**).

Um Aussagen über den Einfluss der relativen Stereochemie an C-4 und C-5 des Pyranosidgerüsts, sowie der elektronischen Modifikation des Olefin- und des Phosphinitdonors auf die Fähigkeit der Liganden zur asymmetrischen Induktion und die katalytische Aktivität treffen zu können, sollen die neu synthetisierten Liganden in der Rhodium(I)-katalysierten asymmetrischen 1,4-Addition verschiedener Boronsäuren an cyclische Enone, sowie der diastereoselektiven konjugierten Addition an ein chirales Substrat eingesetzt werden. Die erzielten Ergebnisse sollen anschließend mit denen der übrigen *glyco-enoPhos*-Liganden verglichen werden.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Methodenentwicklung zur erfolgreichen Verwendung anspruchsvoller Heteroarylnukleophile in der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion. Aufgrund ihrer hohen Stabilität und breiten kommerziellen Verfügbarkeit sollen hierfür MIDA-Boronate **76** genutzt werden. Die Entwicklung geeigneter Reaktionsbedingungen soll dabei mit den effizientesten Vertretern der zuvor erstellten Ligandenbibliothek und Phenylboronsäure-MIDA-Ester als weniger anspruchsvollem Reagenz erfolgen (Schema 2.2). Unter den optimierten Bedingungen sollen anschließend verschiedene heteroaromatische MIDA-Boronate eingesetzt werden. Mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen sollen

zusätzlich Studien über die Freisetzung von Heteroarylboronsäuren aus den entsprechenden MIDA-Boronaten bei verschiedenen Temperaturen und Basenkonzentrationen angestellt werden.



Schema 2.2: 1,4-Addition anspruchsvoller Heteroarylgruppen mit MIDA-Boronaten **76**.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Synthese von Liganden auf Basis von L-Fucose

Ein Ziel der vorliegenden Dissertation war die Darstellung einer, zu dem von GRUGEL entwickelten 6-Desoxy-Liganden *H-rhamno-enoPhos* (**68**),^[51a] *pseudo*-enantiomeren Ligandstruktur. Hierzu wurde das 4,5-*cis*-konfigurierte, natürlich vorkommende Monosaccharid L-Fucose (**87**) ausgewählt, welches den Liganden *H-fuco-enoPhos* (**86**) liefern sollte. Daneben sollten Varianten dieser Struktur mit elektronisch modifiziertem Olefin- und Phosphordonor synthetisiert werden (Abbildung 3.1).

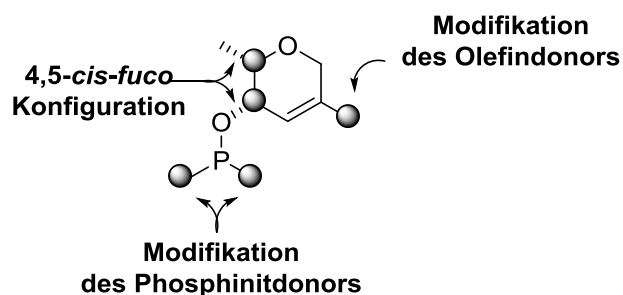


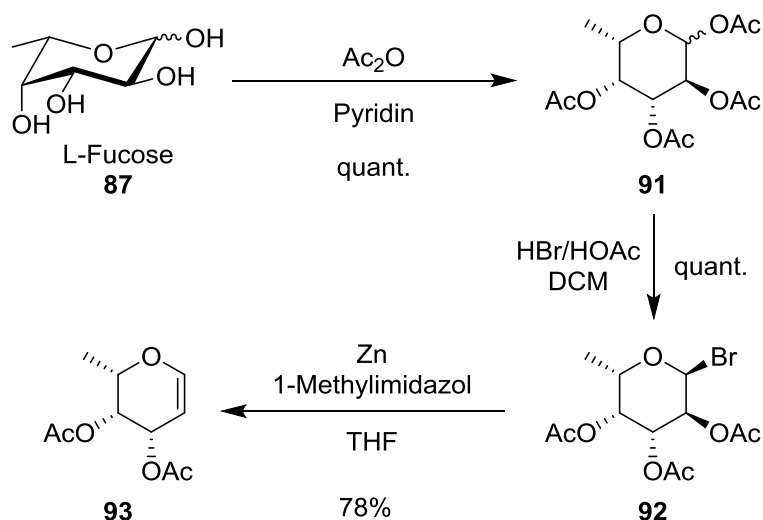
Abbildung 3.1: Ziele der Ligandensynthese.

3.1.1 Synthese von *H-fuco-enoPhos*

Mit der Synthese von *H-fuco-enoPhos* (**86**) sollte ein Ligand dargestellt werden, der im Gegensatz zu *gluco-enoPhos* (**62**) eine 4,5-*cis*-Konfiguration besitzt, in asymmetrischen 1,4-Additionen jedoch genau wie **62** (*R*)-konfigurierte Produkte liefert und sich damit *pseudo*-enantiomer zu den bereits untersuchten Liganden *galacto-enoPhos* (*ps-ent-62*) und *rhamno-enoPhos* und (**68**) verhält.

3.1 Synthese von Liganden auf Basis von L-Fucose

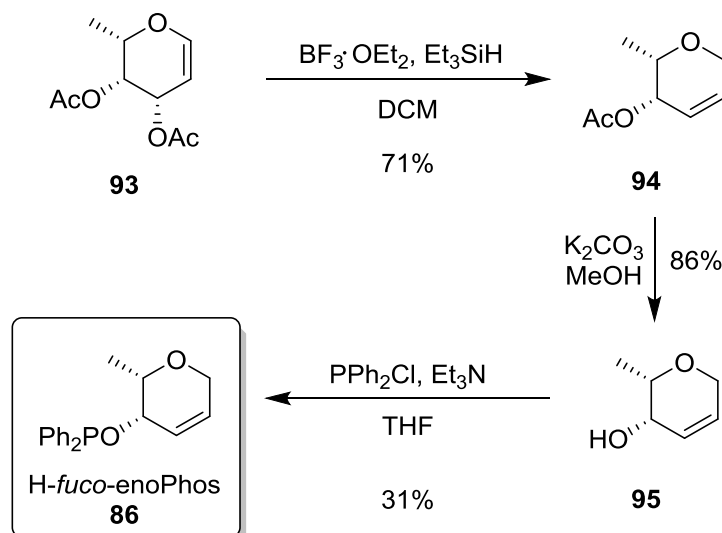
Die Darstellung von H-*fuco*-enoPhos (**86**) erfolgte analog der Route, die zur Synthese der *gluco*- und *galacto*-konfigurierten Liganden verwendet wurde.^[43] Ausgehend von kommerziell erhältlicher L-Fucose (**87**) wurde zunächst Fucal **93** dargestellt, welches durch Peracetylierung von **87** mit Acetanhydrid,^[67] anschließender Bromierung des anomeren Zentrums mit Bromwasserstoff^[68] und reduktiver Eliminierung mit Zink^[69] in einer Ausbeute von 78% über drei Stufen erhalten wurde (Schema 3.1).



Schema 3.1: Darstellung von Di-O-acetyl-L-fucal (**93**).

Durch eine FERRIER-Umlagerung mit Bortrifluorid-Diethyletherat und Triethylsilan wurde nachfolgend das 2,3-ungesättigte Pyranosid **94** in guter Ausbeute aus Fucal **93** erhalten.^[70] Die analog zur *gluco*-Route durchgeführte Entschützung von **94** mit MeOH/H₂O/Et₃N^[48] lieferte Ligandvorläufer **95** lediglich in moderater Ausbeute. Durch Deacetylierung mit Kaliumcarbonat in Methanol konnte die Ausbeute auf 86% gesteigert werden.^[71] Alkohol **95** wurde anschließend mit Chlordiphenylphosphin in den Liganden H-*fuco*-enoPhos (**86**) überführt (Schema 3.2).^[50]

3.1 Synthese von Liganden auf Basis von L-Fucose



Schema 3.2: Synthese von H-fuco-enoPhos (**86**).

Mit der Darstellung des *fuco*-konfigurierten Liganden **86** umfasst die Bibliothek der kohlenhydratbasierten Olefin-Phosphinit-Liganden nun vier Grundtypen *pseudo*-enantiomerer Verbindungen. Abbildung 3.2 gibt einen Überblick über ihr strukturelles Verhältnis zueinander.

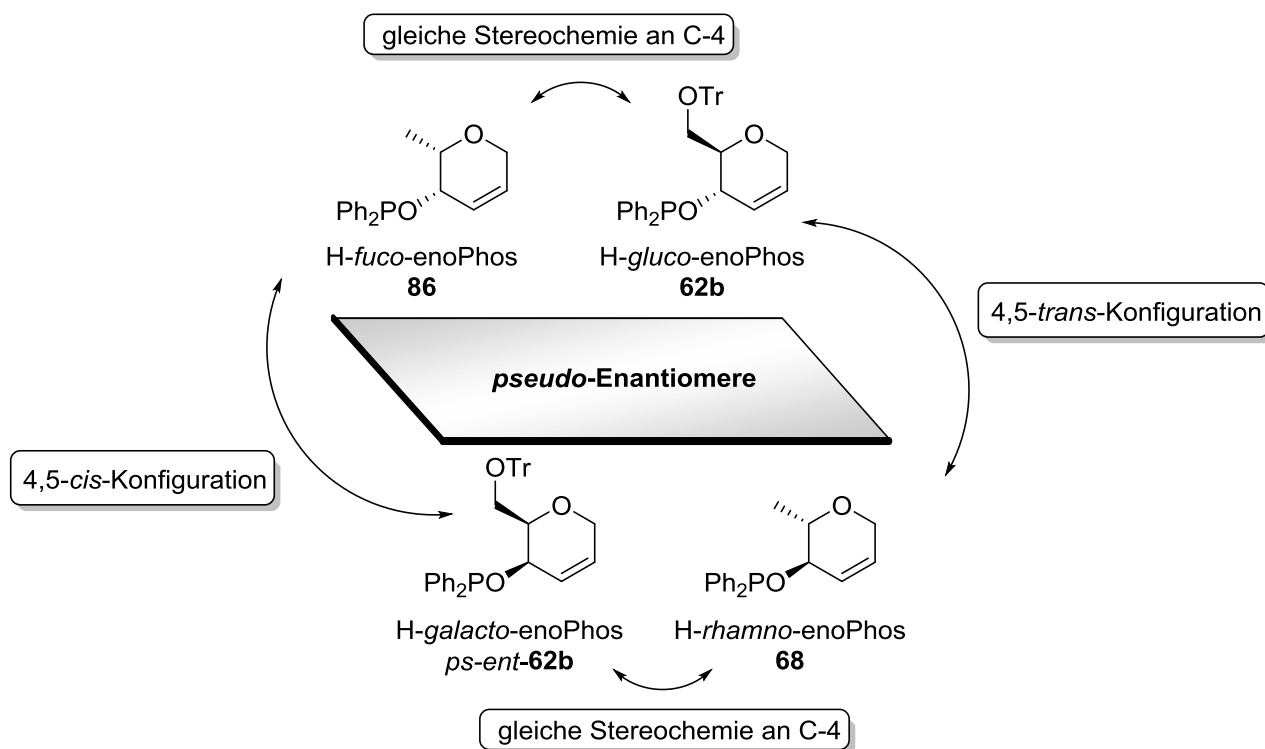


Abbildung 3.2: Liganden der *glyco*-enoPhos-Familie.

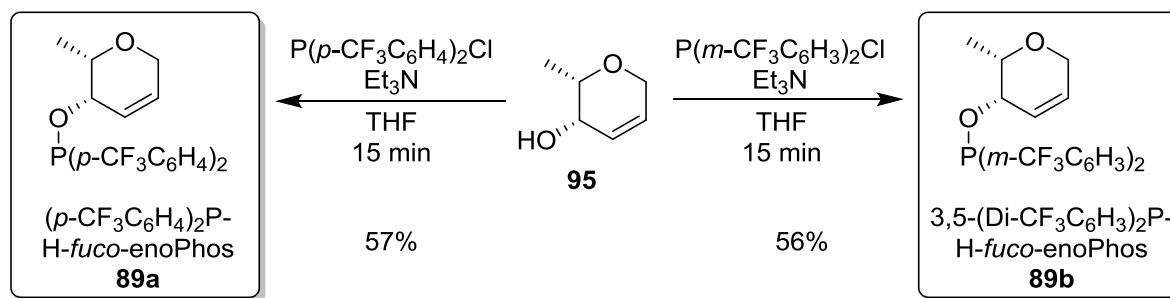
3.1.2 Synthese von Ar_2P-H -*fuco*-*eno*Phos-Liganden

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses elektronisch modifizierter Phosphinitdonoren auf die Aktivität der entsprechenden Rhodiumkomplexe in der asymmetrischen 1,4-Addition. Hierzu sollten Phosphinite mit Elektronendonator- und -akzeptorsubstituenten in das Ligandengerüst eingeführt werden.

Wie die Studien von RAJANBABU zum *electronic tuning* kohlenhydratbasierter Diphosphinitliganden zeigten, stellt die Einführung elektronenschiebender oder -ziehender Substituenten an den Arylgruppen des Phosphordonors eine effiziente Möglichkeit dar; die katalytische Aktivität chiraler Metallkomplexe zu beeinflussen. So konnten die Enantioselektivitäten in asymmetrischen Hydrocyanierungen von Vinylarenen und der Hydrierung von Dehydroaminosäuren unter Verwendung elektronisch modifizierter Liganden deutlich gesteigert werden.^[72]

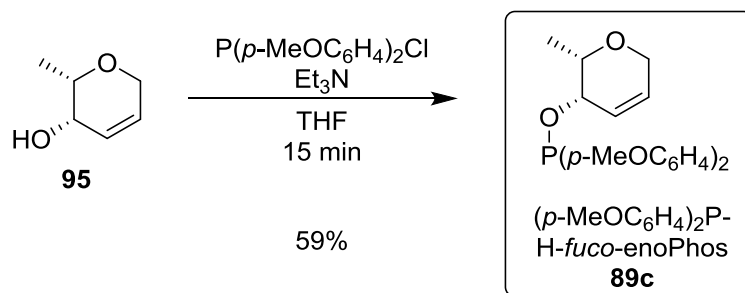
Ausgehend vom Schlüsselintermediat **95** wurden durch Reaktion mit Chlorbis[4-(trifluormethyl)phenyl]phosphin bzw. Chlorbis[3,5-di-(trifluormethyl)phenyl]phosphin zunächst zwei elektronenarme Phosphinitdonoren in die Ligandenstruktur installiert. Die bisher zur Einführung von Phosphiniten verwendeten Reaktionsbedingungen nach UEMURA^[50] führten aufgrund der Labilität der Reaktionsprodukte nicht zu den gewünschten Verbindungen. Durch Verkürzung der Reaktionszeit und Zusatz von 2% Triethylamin zum Elutionsmittel der Säulenchromatographie wurden die Zielverbindungen **89a** und **89b** schließlich in guter Ausbeute isoliert (Schema 3.3).

3.1 Synthese von Liganden auf Basis von L-Fucose



Schema 3.3: Darstellung der elektronenarmen Phosphinitdonor-Liganden **89a** und **89b**.

Im Folgenden wurde ein weiterer *fuco*-konfigurierter Ligand mit elektronenschiebendem Arylsubstituenten am Phosphinitdonor synthetisiert. Auch hier führten die Reaktionsbedingungen nach UEMURA^[50] lediglich zur Zersetzung des bereits gebildeten Reaktionsprodukts (DC-Kontrolle). Unter Verwendung der optimierten Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung wurde Ligand **89c** schließlich aus Alkohol **95** und Chlorbis(4-methoxyphenyl)phosphin in einer Ausbeute von 59 % erhalten (Schema 3.4).



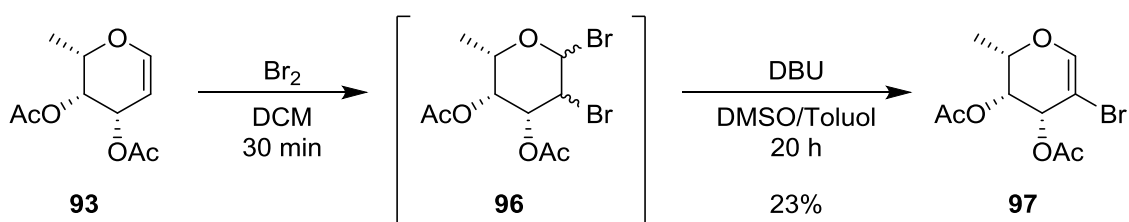
Schema 3.4: Synthese des elektronenreichen Phosphinitdonor-Liganden **89c**.

3.1.3 Synthese von 2-Ar-H-*fuco*-enoPhos-Liganden

Mit der Darstellung von 2-Aryl-substituierten Olefin-Phosphor-Kohlenhydratliganden sollte der Einfluss elektronischer und sterischer Modifikationen des Olefindonors auf die Aktivität und die Stereoinduktion von *glyco*-enoPhos-Liganden evaluiert werden.

Ein erstes Beispiel für das *electronic tuning* an Doppelbindungen publizierte HAYASHI mit der Synthese der Diolefinliganden **27**^[17] und **28**^[18] (siehe Schema 1.7). Die Verminderung der Elektronendichte an den Olefindonoren erfolgt dabei in **27** über den -M-Effekt der Carboxylgruppe und in **28** über den -I-Effekt des Tetrafluorphenylenrestes.

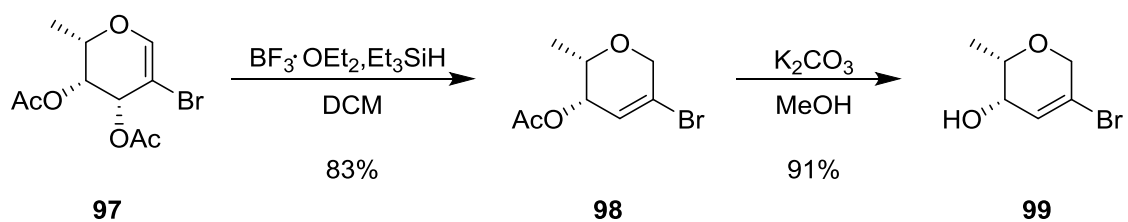
Die elektronische Modifikation des Olefindonors in *glyco*-enoPhos-Liganden kann z.B. über die Einführung eines 2-Arylrests mit Elektronendonator- oder -akzeptorsubstituenten erfolgen. Diese Modifikation führt jedoch ebenfalls unweigerlich zu einer starken Vergrößerung der sterischen Hinderung des Olefindonors. Um zunächst den sterischen Einfluss eines 2-arylsubstituierten Olefins im Kohlenhydratgerüst auf die katalytische Aktivität des Liganden beurteilen zu können, wurde der Ligand 2-Ph-H-*fuco*-enoPhos (**88a**) dargestellt. Nach einer Vorschrift von WERZ wurde hierzu das Schlüsselintermediat L-Fucal (**93**) durch Umsetzung mit elementarem Brom und anschließender Eliminierung mit DBU in das Vinylbromid **97** überführt (Schema 3.5).^[73]



Schema 3.5: Darstellung des Vinylbromids **97** aus L-Fucal (**93**).

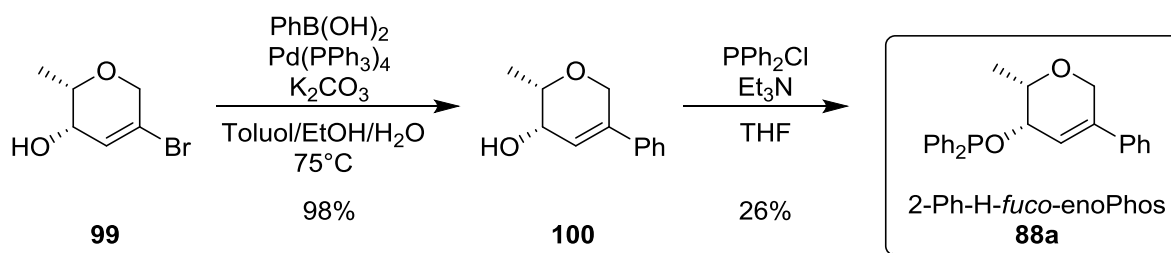
Analog zur Synthese von H-*fuco*-enoPhos (**86**) wurde die 2,3-ungesättigte Hexose **98** durch eine FERRIER-Umlagerung des Vinylbromids **97** mit Bortrifluorid-Diethyletherat und Triethylsilan in guter Ausbeute erhalten.^[70] Die darauffolgende Deacetylierung mit Kaliumcarbonat in Methanol lieferte Alkohol **99** in einer Ausbeute von 91% (Schema 3.6).^[71]

3.1 Synthese von Liganden auf Basis von L-Fucose



Schema 3.6: FERRIER-Umlagerung an Vinylbromid **97** und anschließende Deacetylierung.

Zur Einführung der 2-Aryl-Gruppe wurde Verbindung **99** in einer SUZUKI-Kupplung mit Phenylboronsäure und Kaliumcarbonat umgesetzt,^[74] was den 2-Phenyl-substituierten Alkohol **100** in sehr guter Ausbeute lieferte. Durch Umsetzung von **100** mit Chlordiphenylphosphin wurde anschließend Ligand 2-Ph-H-*fuco*-enoPhos (**88a**) in einer Ausbeute von 26% erhalten (Schema 3.7).^[50] Verschiedene Versuche, die Ausbeute durch längere Reaktionszeit oder Flash-Chromatographie mit deaktiviertem Kieselgel zu steigern, führten vermutlich aufgrund der extrem hohen Oxidationsempfindlichkeit der Zielverbindung zu keinem verbesserten Ergebnis.



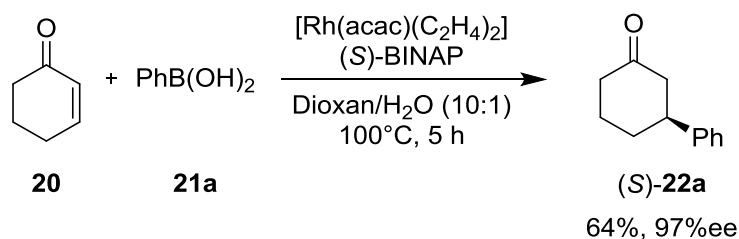
Schema 3.7: Synthese von 2-Ph-H-*fuco*-enoPhos (**88a**).

Der Hybridligand **88a** wurde in der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion auf sein Potential zur Stereoinduktion untersucht (Kapitel 3.2). Aufgrund der dort beobachteten geringen katalytischen Aktivität wurde die Synthese weiterer 2-Aryl-substituierter *fuco*-enoPhos-Liganden nicht weiter verfolgt.

3.2 Anwendung der Liganden in der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion

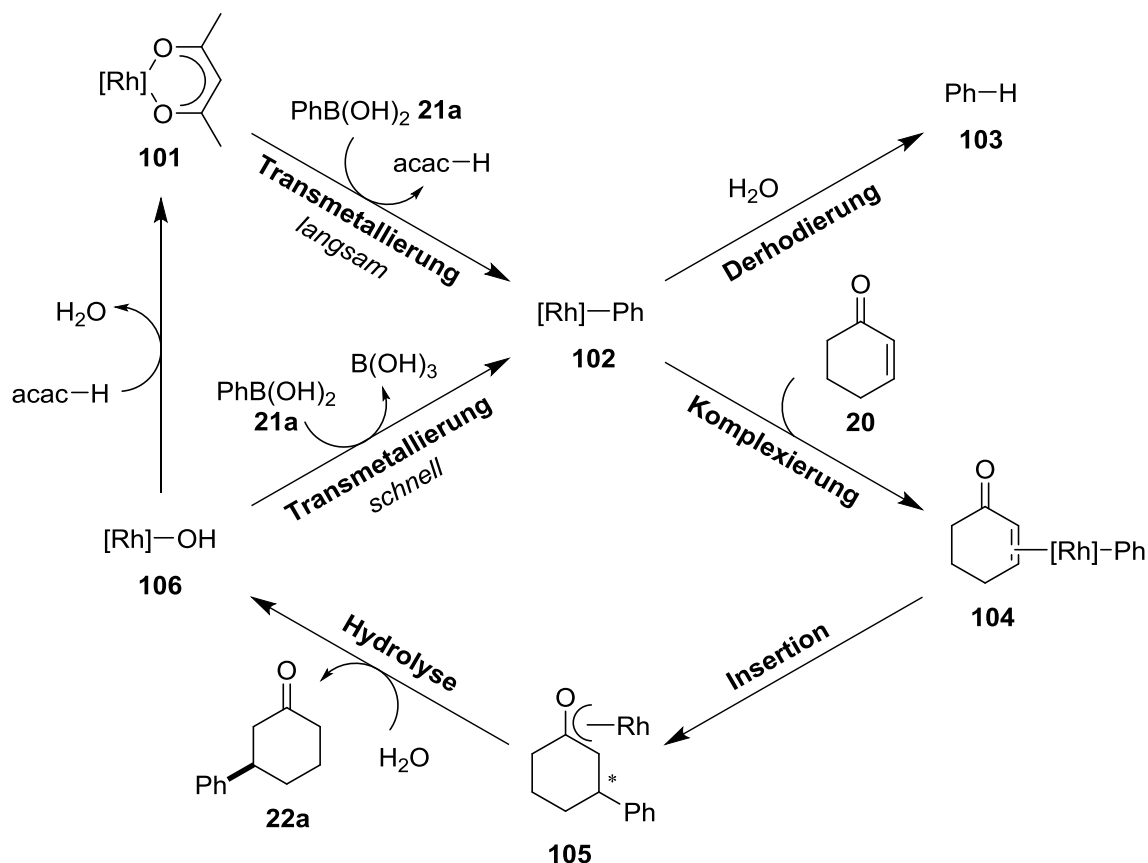
3.2.1 Mechanismus der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion

Die als HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion bekannte Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition von Arylboronsäuren an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen, die von ihren Namensgebern erstmals im Jahre 1997 in racemischer Form beschrieben wurde,^[14a] ist eine wichtige Methode zum stereoselektiven Aufbau neuer C-C-Bindungen. In den ersten Beispielen der asymmetrischen Variante dieser Reaktion wurden BINAP-Liganden genutzt (Schema 3.8).^[75] Der erfolgreiche Einsatz eines chiralen Diens als Komplexligand für 1,4-Additionsreaktionen wurde 2003 von HAYASHI berichtet.^[12] Durch ihre höhere katalytische Aktivität und schnellere Komplexbildung erzielten die Dienliganden dabei häufig bessere Ausbeuten und Enantioselektivitäten als die zuvor eingesetzten Verbindungen. In den folgenden Jahren wurde eine Vielzahl verschiedener Liganden mit olefinischen Donorzentren in dieser Reaktion eingesetzt, wobei die Umsetzung von Phenylboronsäure (**21a**) mit Cyclohexenon (**20**) als Benchmarkreaktion für neue Olefin- und Olefin-Heterodonor-Hybridliganden genutzt wird.



Schema 3.8: Erstes Beispiel einer asymmetrischen Rh-katalysierten 1,4-Addition.

Der Mechanismus der Addition von Phenylboronsäure (**21a**) an 2-Cyclohexen-1-on (**20**) unter Verwendung eines $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{BINAP})]$ -Komplexes wurde mit Hilfe von NMR-Studien im Jahr 2002 von HAYASHI genauer untersucht (Schema 3.9).^[76]



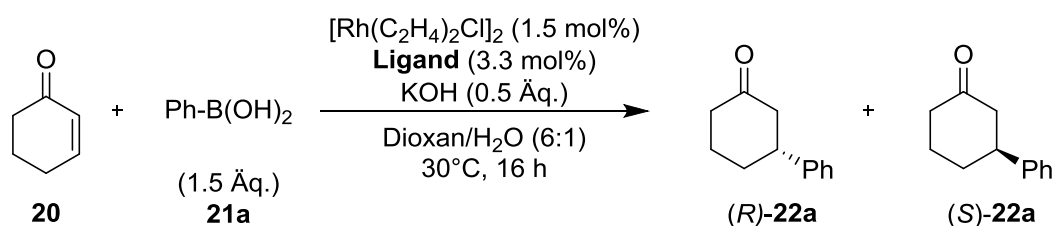
Schema 3.9: Mechanismus der HAYASHI-MIYAURA-Reaktion.

In einem Transmetallierungsschritt wird der Phenylrest unter Abspaltung von Acetylaceton von der Boronsäure **21a** auf den [Rh(acac)(BINAP)]-Komplex (**101**) übertragen. Da dieser Schritt nur sehr langsam abläuft erfordert diese Transmetallierung zum Phenyl-Rhodium-Komplex **102** eine Temperatur von mindestens 60 °C. Anschließend koordiniert das Enon **20** an den gebildeten Komplex **101** welcher in einer Nebenreaktion mit Wasser außerdem zu Benzol (**103**) derhodieren kann. Durch die regio- und stereoselektive Insertion des Enons in die Rh-C-Bindung von **102** wird Rhodium-oxa- π -allyl-Komplex **105** gebildet. Die darauffolgende Hydrolyse führt schließlich zur Freisetzung von Additionsprodukt **22a** und der Rhodium-Hydroxyspezies **106**. Aufgrund seiner hohen katalytischen Aktivität reagiert Komplex **106** schon bei niedrigen Temperaturen in einer Transmetallierung mit Phenylboronsäure **21a** zum Phenyl-Rhodium-Komplex **102**. Die Anwesenheit von Acetylaceton führt jedoch zur Rückbildung des Vorläuferkomplexes **101** und dem erneuten Durchlauf des ursprünglichen Katalysezyklus. Die Schlüsselintermediate **102**, **105** und **106** konnten durch ³¹P-NMR-Messungen nachgewiesen werden und bestätigen somit den hier gezeigten Reaktionsmechanismus.

3.2.2 Asymmetrische 1,4-Addition von Boronsäuren an cyclische Enone

Zunächst wurden die neuen *fuco*-konfigurierten Liganden **86**, **88a** und **89a-c** sowie der von GRUGEL synthetisierte Ligand *H-rhamno*-enoPhos (**68**) in der Addition von Phenylboronsäure (**21a**) an 2-Cyclohexen-1-on (**20**) als Benchmarkreaktion getestet (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: HAYASHI-MIYAURA-Reaktion mit den dargestellten Liganden.



Eintrag	<i>glyco</i> -enoPhos-Ligand	Ausbeute ^[a] [%]	ee ^[b] [%]
1	<i>H-fuco</i> (86)	92	97 (<i>R</i>)
2	<i>H-rhamno</i> (68)	88	98 (<i>S</i>)
3	(<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄) ₂ P- <i>H-fuco</i> (89a)	92	96 (<i>R</i>)
4	3,5-(Di-CF ₃ C ₆ H ₃) ₂ P- <i>H-fuco</i> (89b)	70	96 (<i>R</i>)
5	(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄) ₂ P- <i>H-fuco</i> (89c)	89	96 (<i>R</i>)
6	2-Ph- <i>H-fuco</i> (88a)	26	10 (<i>S</i>)

^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^[b] Bestimmt per GC an einer chiralen stationären Phase.

Die Liganden *H-fuco*- und *H-rhamno*-enoPhos (**86**) und (**68**) sowie alle *H-fuco*-Derivate mit elektronisch modifizierten Phosphinitdonorzentren **89a-c** erzielten gute bis sehr gute Ausbeuten von bis zu 92% und hervorragende Enantioselektivitäten von mindestens 96%ee. Lediglich Ligand **89b** erreichte mit 70% eine geringfügig niedrigere Ausbeute als die übrigen Hybride. Während der *rhamno*-konfigurierte Ligand **68** das (*S*)-konfigurierte Additionsprodukt (*S*)-**22a** generierte, lieferten die *fuco*-enoPhos-Liganden das (*R*)-Enantiomer (*R*)-**22a**. Anhand dieser Ergebnisse kann festgestellt werden, dass die *fuco*-konfigurierten Liganden **86** und **89a-c** unabhängig von den elektronischen Eigenschaften

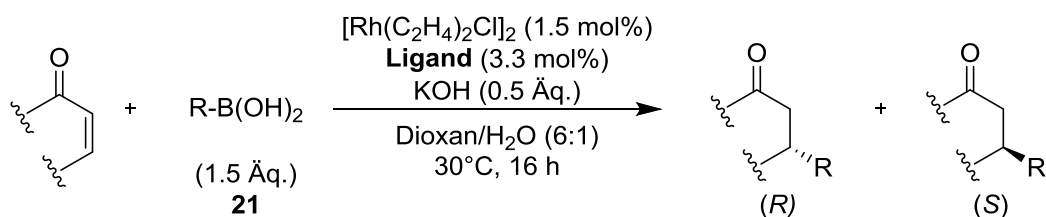
ihres Phosphinitdonors als effektive *pseudo*-Enantiomere zu *H-rhamno*-enoPhos (**68**) fungieren.

Der am Olefindonor modifizierte Ligand 2-Ph-*H-fuco*-enoPhos **88a** lieferte im Gegensatz zu den Liganden aus den Einträgen 1-5 eine stark verringerte Ausbeute von nur 26% und eine Enantioselektivität von nur noch 10%ee. Zudem lieferte 2-Ph-*fuco*-enoPhos (**88a**) im Gegensatz zu den übrigen *fuco*-konfigurierten Liganden das Additionsprodukt (*S*)-**22a**. Eine mögliche Erklärung für die geringe Aktivität und die verringerte asymmetrische Induktion bei Einsatz dieses Liganden könnte die sterische Hinderung der olefinischen Doppelbindung durch den 2-Phenyl-Substituenten sein, die sich sowohl auf die Bildung des katalytisch aktiven Komplexes als auch auf den Ablauf der katalysierten Reaktion auswirken kann. So koordiniert der Olefindonor eventuell nur noch zum Teil oder gar nicht mehr an das katalytisch aktive Rhodiumzentrum. Dieses hätte eine deutlich geringere katalytische Aktivität sowie eine verminderte Stereoselektivität zur Folge. Wegen der enttäuschenden Ergebnisse mit diesem Liganden wurde in den nachfolgenden Experimenten auf den Einsatz von 2-Ph-*fuco*-enoPhos (**88a**) verzichtet und keine weiteren Liganden dieses Typs synthetisiert.

Um das Substratspektrum der Liganden *H-rhamno*-enoPhos (**68**) und *H-fuco*-enoPhos (**86**) zu evaluieren, wurden diese anschließend in den Reaktion verschiedener Boronsäuren und Michael-Akzeptoren eingesetzt (Tabelle 3.2).

3.2 Anwendung der Liganden in der HAYASHI-MIYAURA-Reaktion

Tabelle 3.2: Evaluierung des Substratspektrums der Liganden **68** und **86**.



Eintrag	<i>glyco-enoPhos</i> -Ligand	Enon	R	Ausbeute ^[b] [%]	ee ^[c] [%]	
1 ^[a]	<i>H-fuco</i>	(86)			98	86 (-)
2 ^[a]	<i>H-rhamno</i>	(68)	20		88	80 (+)
3 ^[a]	<i>H-fuco</i>	(86)			96	95 (<i>R</i>)
4 ^[a]	<i>H-rhamno</i>	(68)	20		80	66 (<i>S</i>)
5	<i>H-fuco</i>	(86)			85	95 (<i>R</i>)
6	<i>H-rhamno</i>	(68)	20		83	96 (<i>S</i>)
7	<i>H-fuco</i>	(86)			63	92 (<i>R</i>)
8	<i>H-rhamno</i>	(68)	107		30	93 (<i>S</i>)
9	<i>H-fuco</i>	(86)			76	92 (+)
10	<i>H-rhamno</i>	(68)	107		49	90 (-)
11	<i>H-fuco</i>	(86)			45	89 (<i>R</i>)
12	<i>H-rhamno</i>	(68)	108		47	86 (<i>S</i>)

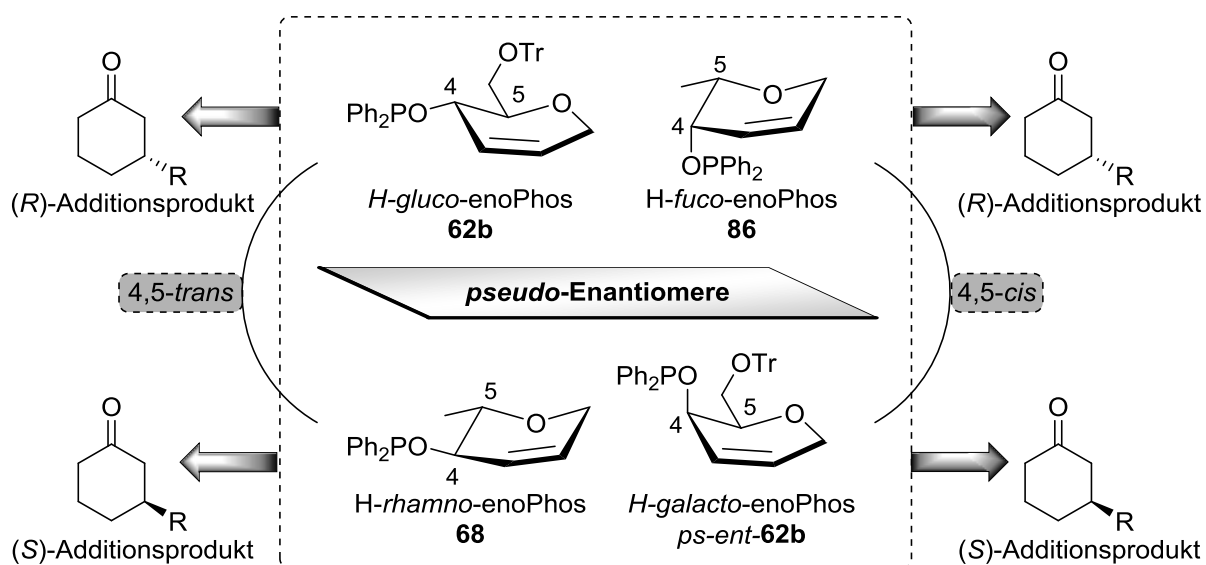
^[a] Ergebnisse von GRUGEL^[51a]; ^[b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^[c] Bestimmt per GC an einer chiralen stationären Phase.

Neben elektronenreichen (Einträge 3 und 4) und sterisch anspruchsvollen aromatischen Boronsäuren (Einträge 5 und 6) konnten auch olefinische Nukleophile (Einträge 1 und 2) erfolgreich mit Cyclohexenon (**20**) zur Reaktion gebracht werden. Außerdem war es möglich, verschiedene Boronsäuren an 2-Cyclopenten-1-on (**107**) (Einträge 7 bis 10) und 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**108**) (Einträge 11 und 12) zu addieren. In allen Fällen lieferten die Liganden auf Basis von *L*-Rhamnose und *L*-Fucose **68** und **86** Additionsprodukt **22** in entgegengesetzter Konfiguration und fungierten ohne Ausnahme als *pseudo*-enantiomere Liganden. In vielen

3.2 Anwendung der Liganden in der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion

Reaktionen erzielte *H-fuco*-enoPhos (**86**) dabei deutlich bessere Ausbeuten und höhere Enantioselektivitäten als sein *rhamno*-konfiguriertes Gegenstück **68** (Einträge 3, 4 und 7 bis 10).

Vergleicht man diese Ergebnisse nun mit denen, die GRÜGEL unter Verwendung der *gluco*- und *galacto*-enoPhos-Liganden **62** und *ps-ent-62* erzielt hat, kann festgestellt werden, dass die relative Konfiguration an den Positionen C-4- und C-5 des Kohlenhydratgerüsts einen entscheidenden Einfluss auf das Potential zur Stereoinduktion der Liganden hat. So zeigt sich, dass insbesondere bei anspruchsvollen Boronsäuresubstraten eine 4,5-*cis*-Konfiguration im Pyranosidgerüst des Liganden zu deutlich höheren Enantioselektivitäten führt, als die 4,5-*trans*-Konfiguration. In der Addition von 4-Trifluormethylphenylboronsäure (**21d**) an 2-Cyclopenten-1-on (**107**) konnten die 4,5-*cis*-konfigurierten Liganden *galacto*- und *fuco*-enoPhos *ps-ent-62* und **86** beispielsweise doppelt so hohe Ausbeuten wie die 4-5-*trans*-konfigurierten *gluco*- und *rhamno*-Liganden **62** und **68** erzielen. Die Resultate lassen außerdem erkennen, dass allein die Konfiguration des Stereozentrums an der C-4-Position der Liganden über die absolute Konfiguration der Additionsprodukte entscheidet. Die *fuco*- und *gluco*-konfigurierten Liganden **86** und **62** liefern dabei stets (*R*)-konfigurierte Additionsprodukte (*R*)-**22**, während die Verwendung von *rhamno*- und *galacto*-enoPhos **68** sowie *ps-ent-62* stets zu den enantiomeren (*S*)-Produkten führt (Schema 3.10).

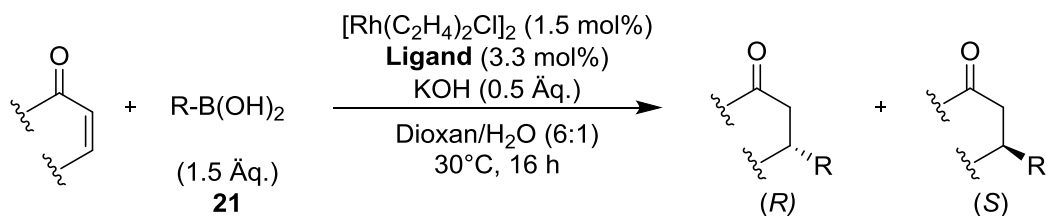


Schema 3.10: Die *glyco*-enoPhos-Familie in der asymmetrischen 1,4-Addition.

3.2 Anwendung der Liganden in der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion

Im Folgenden wurden nun die *fuco*-enoPhos-Liganden **89a-c** mit elektronisch modifizierten Phosphinitdonor in 1,4-Additionen mit anspruchsvollen Boronsäurederivaten auf ihr Potential zur asymmetrischen Induktion untersucht (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Asymmetrische 1,4-Addition mit Ar₂P-H-*fuco*-enoPhos-Liganden **89a-c**.



Eintrag	<i>glyco</i> -enoPhos-Ligand	Enon	R	Ausbeute ^[a] [%]	ee ^[b] [%]
1	(<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄) ₂ P- H- <i>fuco</i> (89a)			87	84 (-)
2	3,5-(Di-CF ₃ C ₆ H ₃) ₂ P- H- <i>fuco</i> (89b)			63	88 (-)
3	(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄) ₂ P- H- <i>fuco</i> (89c)			85	70 (-)
4	(<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄) ₂ P- H- <i>fuco</i> (89a)			78	93 (R)
5	3,5-(Di-CF ₃ C ₆ H ₃) ₂ P- H- <i>fuco</i> (89b)			28	92 (R)
6	(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄) ₂ P- H- <i>fuco</i> - (89c)			76	92 (R)
7	(<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄) ₂ P- H- <i>fuco</i> (89a)			39	86 (R)
8	3,5-(Di-CF ₃ C ₆ H ₃) ₂ P- H- <i>fuco</i> (89b)			5	39 (R)
9	(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄) ₂ P- H- <i>fuco</i> (89c)			16	87 (R)

^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^[b] Bestimmt per GC an einer chiralen stationären Phase.

Die elektronisch modifizierten *fuco*-enoPhos-Liganden **89a-c** lieferten hierbei mit Cyclohexenon (**20**) moderate bis gute Ausbeuten sowie gute bis sehr gute Enantioselektivitäten von bis zu 93%ee. In allen Fällen erzielte der 3,5-Bis-CF₃-substituierte Ligand **89b** (Einträge 2 und 5) wesentlich niedrigere Ausbeuten als die anderen modifizierten Phosphinite (Einträge 1, 3, 4 und 6). Verglichen mit den Resultaten des unsubstituierten Liganden H-*fuco*-enoPhos (**86**), liefern aber auch die *para*-MeO- und -CF₃-substituierten Liganden **89a** und **89c** deutlich geringere Ausbeuten, während die Enantioselektivitäten nur

3.2 Anwendung der Liganden in der HAYASHI-MIYAURA-Reaktion

geringfügig niedriger ausfallen als beim Standardliganden. Bei der Addition von 4-Trifluormethylphenylboronsäure (**21d**) an 2-Cyclopenten-1-on (**107**) (Einträge 7-9) erzielten die modifizierten Liganden **89a-c** mit maximal 39% erheblich geringere Ausbeuten als in den zuvor beschriebenen Reaktionen. Auch hierbei lieferte der 3,5-Bis-CF₃-substituierte Ligand **89b** deutlich schlechtere Resultate als die *para*-substituierten Verbindungen **89a** und **89c**. Analog zu den Additionen an Enon **20** blieben die modifizierten Phosphinite auch in diesem Fall hinter den Resultaten von H-*fuco*-enoPhos (**86**) zurück.

Insgesamt kann deshalb festgestellt werden, dass die elektronische Modifikation des Phosphinitdonors, sowohl mit elektronenarmen als auch mit elektronenreichen Substituenten, zu einer geringeren katalytischen Aktivität der Liganden führt. Gründe hierfür könnten sowohl die veränderten sterischen als auch elektronischen Gegebenheiten am Phosphinitdonor sein, die eine effektive Komplexbildung behindern.

3.2.3 Asymmetrische konjugierte Addition an chirale Enone

Aufbauend auf den Studien von GRUGEL zur diastereoselektiven 1,4-Addition an chirale Enone in Gegenwart der Liganden *gluco*- und *galacto*-enoPhos (siehe Kapitel 1.4)^[51a,c] wurden auch die Liganden H-*fuco*-enoPhos (**86**) und H-*rhamno*-enoPhos (**68**) in der konjugierten Addition von Phenylboronsäure (**21a**) an das chirale Enon **63** eingesetzt (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4: Diastereoselektive Addition von Phenylboronsäure (**21a**) an das chirale Enon **63**.

Eintrag	Ligand	Rh(I)-Salz	Ausbeute ^[b] [%]	Produkt 64 <i>cis/trans</i> ^[c]
1 ^[a]	-	[Rh(cod)OH] ₂	93	20:80
2	H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	92	95:5
3	H- <i>rhamno</i> -enoPhos (68)	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	79	7:93

^[a] Ergebnisse von GRUGEL^[51a,c]; ^[b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^[c] Bestimmt durch ¹H-NMR.

Unter substratkontrollierten Bedingungen wurde das Additionsprodukt **64** in einer sehr guten Gesamtausbeute von 93% und einem *cis/trans*-Verhältnis von 80:20 zugunsten von *trans*-**64** erhalten (Eintrag 1). Dieses kann durch die sterische Abschirmung einer Substratseite durch den sperrigen Trityloxymethylsubstituenten erklärt werden. In Gegenwart des Liganden H-*fuco*-enoPhos (**86**), der in allen asymmetrischen Additionen von Boronsäuren an Enone stets das (*R*)-konfigurierte Additionsprodukt lieferte, wirken Substrat- und Reagenzkontrolle gegeneinander (*mismatched*-Fall), was potentiell zu einer gering ausgeprägten Diastereoselektivität der Reaktion führen kann. Wie Eintrag 2 zeigt, übersteuerte Hybridligand **86** die Substratkontrolle jedoch sehr effizient und führte zu einem sehr guten Diastereomerenverhältnis von 95:5 zugunsten des Produkts *cis*-**64** und einer Gesamtausbeute von 92%. Bei Einsatz von H-*rhamno*-enoPhos (**68**) liegt der *matched*-Fall vor, in dem sich Reagenzkontrolle und Substratkontrolle gegenseitig verstärken. Im Vergleich zur

3.2 Anwendung der Liganden in der HAYASHI-MIYAURA-Reaktion

substratkontrollierten Reaktion konnte mit *rhamno*-Ligand **68** dabei die *trans*-Selektivität mit einem *cis/trans*-Verhältnis von 7:93 deutlich verbessert werden. Die Ausbeute betrug 79% (Eintrag 3).

Abschließend kann gesagt werden, dass der Einsatz der *fuco*- und *rhamno*-konfigurierten Liganden **86** und **68**, wie die zuvor von GRUGEL verwendeten Liganden EtO-*gluco*-enoPhos (**62a**) und H-*galacto*-enoPhos (*ps*-ent-**62b**), zu einer erfolgreichen Übersteuerung der Substratkontrolle bzw. zur deutlichen Verbesserung der unter Substratkontrolle erzielten Diastereoselektivität führt. Wie bereits bei der Addition diverser Boronsäuren an Cyclohexenon (**20**), liefern auch im Falle der konjugierten Addition von **21a** an das chirale Enon **63** die 4,5-*cis*-konfigurierten Hybridliganden (*fuco*- und *galacto*-enoPhos) deutlich höhere Ausbeuten und Selektivitäten von bis zu 92% bzw. 90%de als die Liganden mit einer 4,5-*trans*-Konfiguration mit maximal 79% Ausbeute und 86%de (*gluco*- und *rhamno*-enoPhos).

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nukleophile

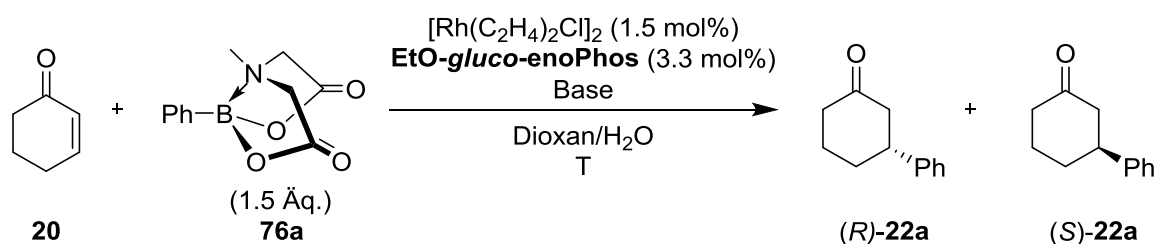
Da heterocyclische und sehr elektronenarme aromatische Boronsäuren unter protischen Reaktionsbedingungen sehr instabil sind und dazu neigen sich mittels Protodeborierung zu zersetzen (Kapitel 1.5),^[52] sollte eine Methode zur konjugierten Addition anspruchsvoller Nukleophile unter Verwendung stabiler Boronsäurederivate entwickelt werden. Ihr erst kürzlich publizierter Einsatz in der Rhodium(I)-katalysierten Addition an aktivierte Imine,^[64] sowie ihre vielfältige kommerzielle Verfügbarkeit machen MIDA-Boronate zu einem vielversprechenden Ausgangsstoff zur Addition solcher Substituenten.

3.3.1 Methodenentwicklung zur asymmetrischen 1,4-Addition von Phenylboronsäure-MIDA-Ester

Durch die Verwendung des weniger empfindlichen Phenylboronsäure-MIDA-Esters (**76a**) sollten zunächst geeignete Reaktionsbedingungen für die asymmetrische Addition von MIDA-Boronaten an Cyclohexenon (**20**) gefunden werden. Hierzu wurde die Reaktion in Dioxan/Wasser-Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung, bei verschiedenen Temperaturen, in Gegenwart unterschiedlicher Basen und bei divergierenden Basenkonzentrationen durchgeführt. Diese ersten Experimente sind in Tabelle 3.5 zusammengefasst.

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

Tabelle 3.5: Erste Untersuchungen zur asymmetrischen 1,4-Addition von MIDA-Ester (**76a**).



Eintrag	Base (Konz.)	Dioxan/ H_2O (v:v)	Temperatur [$^{\circ}\text{C}$]	Ausbeute ^[a] [%]	ee ^[b] [%]
1	KOH (1.0 mol/L)	6:1	30	0	n.b.
2	K_3PO_4 (2.0 mol/L)	6:1	60	1	n.b.
3	K_3PO_4 (0.35 mol/L)	2:3	RT	17	99 (R)
4	K_3PO_4 (0.35 mol/L)	2:3	60	18	92 (R)
5	K_3PO_4 (2.0 mol/L)	2:3	RT	20	98 (R)
6	K_3PO_4 (2.0 mol/L)	2:3	60	27	79 (R)
7	K_3PO_4 (3.0 mol/L)	2:3	60	24	90 (R)

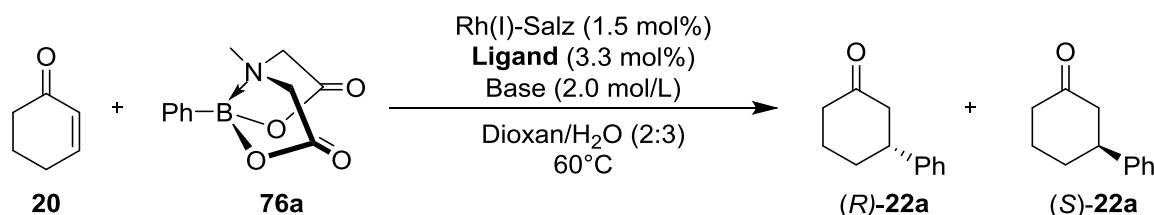
^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^[b] Bestimmt per GC an einer chiralen stationären Phase.

Zunächst wurden die in der 1,4-Addition von gewöhnlichen Arylboronsäuren etablierten Bedingungen erprobt. Hierbei konnte jedoch keinerlei Produktbildung beobachtet werden (Eintrag 1). Ein zweiter Versuch mit K_3PO_4 als Base und einer höheren Reaktionstemperatur wurde analog zu den Experimenten der Arbeitsgruppe ELLMAN zur konjugierten Addition verschiedener Alkenyl- und Aryl-MIDA-Boronate an aktivierte Imine durchgeführt,^[64] blieb aber ebenfalls erfolglos (Eintrag 2). Anschließend wurde das Dioxan/ H_2O -Verhältnis an die ELLMAN-Bedingungen angepasst. Sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 60°C konnte das Produkt nun in einer Ausbeute von knapp 20% und einer hervorragenden Enantioselektivität von 99%ee bei Raumtemperatur und geringfügig schlechteren 92%ee bei 60°C isoliert werden (Einträge 3 und 4). Eine Erhöhung der Basenkonzentration auf 2 mol/L führte bei Raumtemperatur zwar zu einer leichten Verbesserung der Ausbeute (Eintrag 5), bei 60°C jedoch zu einem deutlichen Abfall der Stereoselektivität (Eintrag 6). Auch eine Basenkonzentration von 3 mol/L brachte keine nennenswerte Verbesserung (Eintrag 7).

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

Im Folgenden wurden Versuche unternommen, die bis dato bescheidene Ausbeute sowohl unter enantioselektiven wie auch racemischen Bedingungen zu steigern. Dabei wurde ein Dioxan/Wasser-Verhältnis von 2:3 und eine Reaktionstemperatur von 60°C gewählt (Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6: Weiterführende Versuche zur Steigerung der Ausbeute in der asymmetrischen und racemischen 1,4-Addition von Phenylboronsäure-MIDA-Ester (**76a**).



Eintrag	glyco-enoPhos-Ligand	Rh(I)-Salz	Base	MIDA-Boronat 76a [Äq.]	Ausbeute ^[a] [%]
1	EtO- <i>gluco</i> (62a)	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	KOH	1.5	14
2	-	[Rh(cod)OH] ₂	CsF	1.5	73
3	-	[Rh(cod)OH] ₂	K ₃ PO ₄	1.5	78
4	-	[Rh(cod)OH] ₂	K ₃ PO ₄	2.0	91

^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

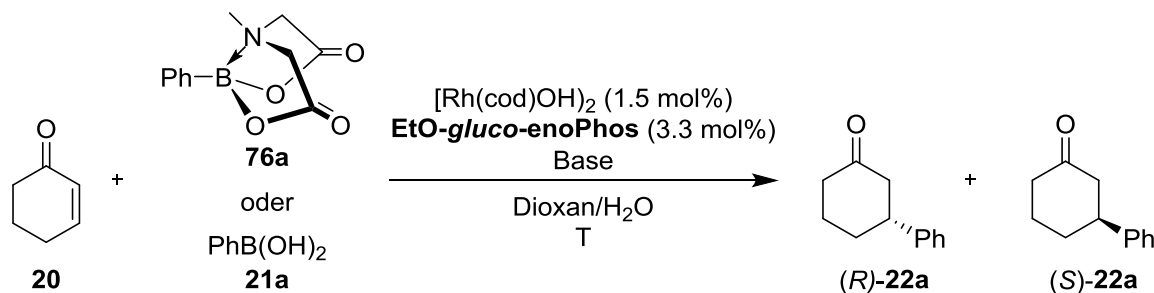
Zunächst wurde die asymmetrische Reaktion in Gegenwart von Kaliumhydroxid in höherer Konzentration wiederholt (Eintrag 1). Additionsprodukt **22a** wurde jedoch in einer deutlich geringeren Ausbeute isoliert als unter Verwendung von K₃PO₄ (vgl. Tabelle 3.5, Eintrag 6). Auf die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde verzichtet. Unter racemischen Bedingungen mit dem sehr aktiven [Rh(cod)OH]₂-Komplex als Katalysator, wurden sowohl mit Cäsiumfluorid als auch mit Kaliumphosphat als Base deutlich gesteigerte Ausbeuten erzielt (Einträge 2 und 3). Der Einsatz von 2 Äq. Phenylboronsäure-MIDA-Ester (**76a**) führte zu einer weiteren Steigerung der Ausbeute auf 91% (Eintrag 4).

Nachdem das Reaktionsprodukt **22a** unter racemischen Bedingungen in hoher Ausbeute erhalten wurde, die maximale Ausbeute in der asymmetrischen Reaktion bislang aber nur 27% betrug, wurde in weiteren Experimenten versucht die katalytische Aktivität des chiralen

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

Rhodium-*gluco*-enoPhos-Komplexes zu steigern (Tabelle 3.7). Da aus den Arbeiten von HAYASHI bekannt ist, dass Rhodium(I)-Hydroxykomplexe eine besonders hohe katalytische Aktivität aufweisen,^[77] wurde durch den Austausch des Cyclooctadienliganden in $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ gegen EtO-*gluco*-enoPhos (**62a**) versucht, einen chiralen Rhodium-Hydroxykomplex zu erhalten.

Tabelle 3.7: Studien zur Steigerung der Aktivität des Rhodiumkatalysators durch Darstellung eines Hydroxy-Rh-*gluco*-enoPhos-Komplexes.



Eintrag	Bed. Ligandenaustausch	Base (Konz.)	Ph-Quelle	Dioxan/H ₂ O (v:v)	Temp. [°C]	Ausbeute ^[a] [%]	ee ^[b] [%]
1	5 h / RT	K ₃ PO ₄ (2.0 M)	76a (2.0 eq.)	2:3	60	90	rac
2	5 h / 50°C	K ₃ PO ₄ (2.0 M)	76a (2.0 eq.)	2:3	60	83	rac
3	1 h / 50°C	KOH (1.0 M)	21a (1.5 eq.)	6:1	RT	92	rac

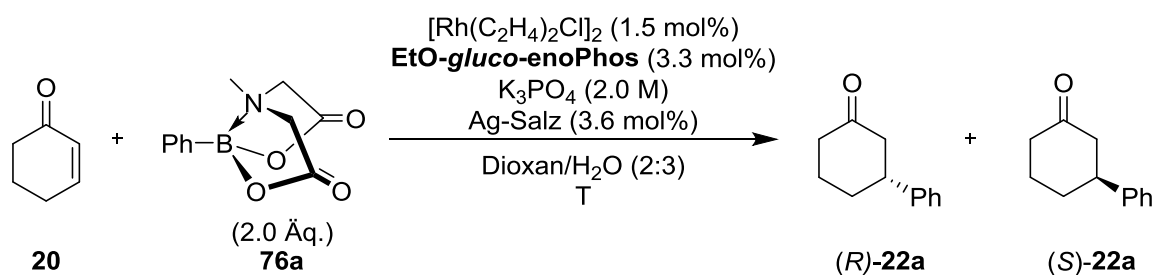
^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^[b] Bestimmt per GC an einer chiralen stationären Phase.

Der Ligandenaustausch von Cyclooctadien gegen EtO-*gluco*-enoPhos (**62a**) wurde bei unterschiedlichen Komplexierungszeiten und Temperaturen vorgenommen und die *so in situ* erzeugten Katalysatoren in der 1,4-Addition von MIDA-Boronat **76a** an Cyclohexenon (**20**) eingesetzt. Die Katalysatoren, die nach einer Komplexierungszeit von 5 h bei Raumtemperatur und bei 50°C erhalten wurden, führten jedoch zu racemischen Reaktionsprodukten (Einträge 1 und 2). Auch der Katalysator, der nach einer kürzeren Komplexbildungsphase von nur 1 h erhalten wurde, lieferte ein Racemat (Eintrag 3). Die in allen Fällen guten Ausbeuten belegen eine hohe Aktivität des Katalysators, was darauf hindeutet, dass der gewünschte Austausch des Cyclooctadienliganden im achiralen $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ -Komplex gegen den Liganden EtO-*gluco*-enoPhos (**62a**) nicht stattgefunden hat und die Reaktion durch den achiralen Komplex katalysiert wurde. Daher ist der Komplex $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ als Rhodiumquelle für asymmetrische Experimente nicht geeignet.

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

In weiteren Experimenten wurde *in situ* ein chiraler Rhodium-Chlorokomplex aus $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ und EtO-*gluco*-enoPhos (**62a**) erzeugt und anschließend versucht, durch den Zusatz von Silber(I)-Salzen das Chloridion zu abstrahieren (Tabelle 3.8).

Tabelle 3.8: Studien zur Steigerung der katalytischen Aktivität des Rhodiumkatalysators durch Zusatz von Silber(I)-Salzen.



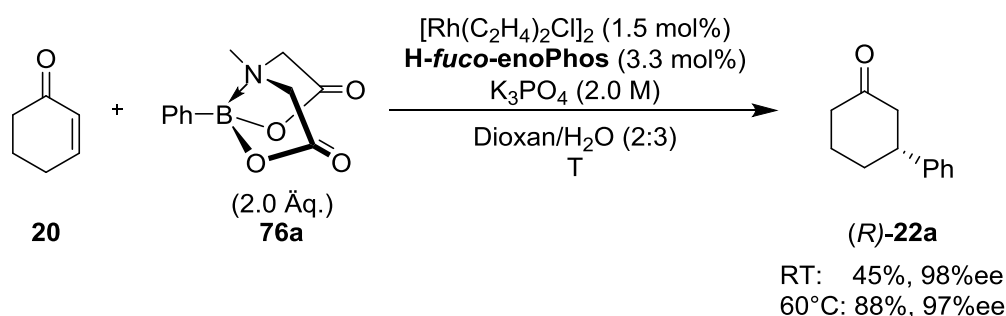
Eintrag	Ag-Salz	Komplexierung	Temperatur [°C]	Ausbeute ^[b] [%]	ee ^[c] [%]
1	AgOTf	15 min / RT	RT	2	n.b.
2	AgOTf	1 h / 50°C	RT	4	n.b.
3 ^[a]	AgOTf	1 h / 50°C	60	7	44 (R)
4 ^[a]	AgBF ₄	1 h / 50°C	60	7	n.b.

^[a] Abfiltrieren des Niederschlags nach Komplexierung; ^[b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^[c] Bestimmt per GC an einer chiralen stationären Phase.

Erste Versuche zum Austausch der Chloridionen nach einer Komplexierungszeit von 15 Minuten bei Raumtemperatur bzw. einer Stunde bei 50°C führten im Vergleich zur Reaktion ohne Silbersalze (vgl. Tabelle 3.5, Eintrag 5) allerdings zu einem starken Abfall der Ausbeute auf unter 10% (Einträge 1 und 2). Da vermutet wurde, dass die Reaktion durch das bei der Abstraktion der Chloridionen gebildete AgCl gestört wird, wurde in einem weiteren Versuch das ausgefallene Silberchlorid vor der Zugabe der Substrate zum Katalysator abfiltriert. Diese Vorgehensweise wurde sowohl mit Silber(I)-triflat als auch mit Silber(I)-tetrafluoroborat als Additiv versucht, führte jedoch zu keiner Verbesserung der Ausbeute (Einträge 3 und 4). Daher kann festgestellt werden, dass die katalytische Aktivität des chiralen $[\text{Rh}(\text{EtO-*gluco*-enoPhos})\text{Cl}]_2$ -Komplexes durch Zusatz von Silber(I)-Salzen nicht gesteigert werden kann.

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

Aus den Studien zur asymmetrischen 1,4-Addition verschiedener Arylboronsäuren **21** an Cyclohexenon (**20**) (vgl. Kapitel 3.2.1; Arbeiten von GRUGEL^[51]) ist bereits bekannt, dass Ausbeuten und Enantioselektivitäten der Reaktionsprodukte bei Einsatz der 4,5-*cis*-konfigurierten Liganden H-*galacto*-enoPhos (*ps-ent*-**62**) und H-*fuco*-enoPhos (**86**) deutlich besser ausfallen, als mit ihren 4,5-*trans*-konfigurierten Gegenstücke H-*gluco*-enoPhos (**62**) und H-*rhamno*-enoPhos (**68**). Daher wurde nun untersucht, ob ein Einsatz des Liganden H-*fuco*-enoPhos (**86**) anstelle von EtO-*gluco*-enoPhos (**62a**) auch in der asymmetrischen 1,4-Addition von Phenylboronsäure-MIDA-Ester (**76a**) an Cyclohexenon (**20**) zu höheren Ausbeuten und besseren Enantioselektivitäten führt (Schema 3.11).



Schema 3.11: Konjugierte Addition von **76a** an Enon **20** in Gegenwart von H-*fuco*-enoPhos (**86**)

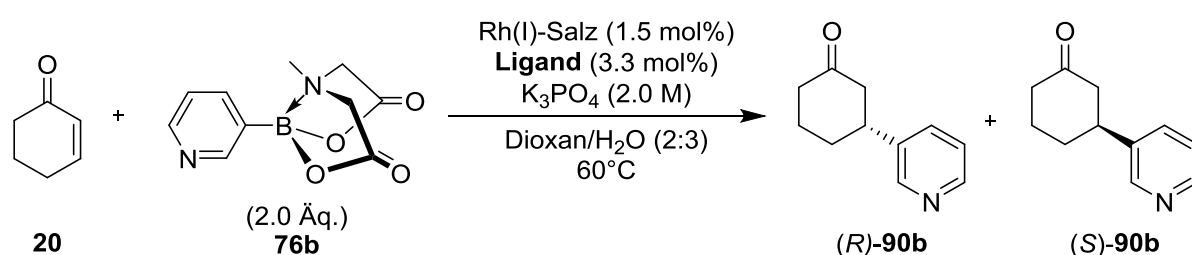
Schon bei Raumtemperatur konnte bei Verwendung von H-*fuco*-enoPhos (**86**) eine deutliche Steigerung der Ausbeute auf 45% gepaart mit einer exzellenten Enantioselektivität beobachtet werden. Bei einer Reaktionstemperatur von 60°C konnte Additionsprodukt (*R*)-**22a** sogar in einer sehr guten Ausbeute von 88% und in 97%ee isoliert werden. Die Verwendung des 4,5-*cis*-konfigurierten kohlenhydratbasierten Olefin-Phosphinit-Hybridliganden **86** führt also auch im Falle der Addition von MIDA-Boronat **76a** zu deutlich besseren Resultaten als der Einsatz des 4,5-*trans*-konfigurierten Liganden **62a**.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die erfolgreiche Addition von Phenylboronsäure-MIDA-Ester (**76a**) an Enon **20** deutlich andere Reaktionsbedingungen erfordert, als die Addition der entsprechenden Boronsäure **21a**. Anstelle eines Lösungsmittelverhältnisses von 6:1 wurden die besten Ergebnisse mit einer Dioxan/ H_2O -Mischung von 2:3 erhalten. Außerdem erwiesen sich Kaliumphosphat in einer Konzentration von 2 mol/L als Base, 2 Äq. MIDA-Boronat und eine Reaktionstemperatur von 60°C als ideale Parameter.

3.3.2 Studien zur asymmetrischen 1,4-Addition von 3-Pyridylboronsäure-MIDA-Ester

Nun wurde versucht, das deutlich anspruchsvollere Substrat 3-Pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76b**) unter den optimierten Reaktionsbedingungen mit Cyclohexenon (**20**) umzusetzen. In Tabelle 3.9 sind die Ergebnisse der Reaktion unter racemischen wie auch asymmetrischen Bedingungen gezeigt.

Tabelle 3.9: Versuche zur 1,4-Addition von 3-Pyridyl-MIDA-Ester (**76b**) an Cyclohexenon (**20**).



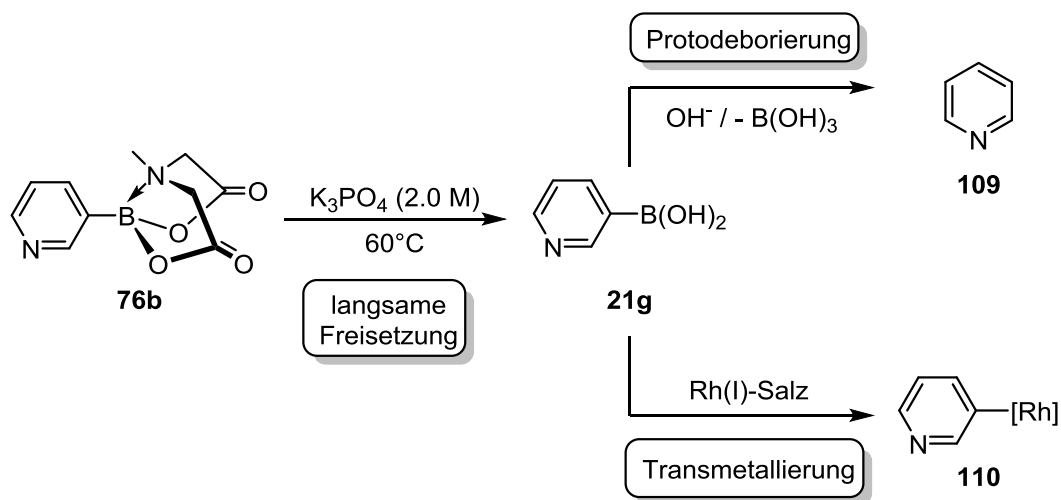
Eintrag	<i>glyco-enoPhos</i> -Ligand	Rh(I)-Salz	Ausbeute ^[a] [%]	ee ^[b] [%]
1	-	$[Rh(cod)OH]_2$	26	rac
2	EtO- <i>gluco</i> (62a)	$[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$	0	-
3	H- <i>fuco</i> (86)	$[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$	0	-

^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^[b] Bestimmt per GC an einer chiralen stationären Phase.

Bei den Experimenten zur 1,4-Addition des 3-Pyridyl-Substituenten zeigte sich, dass MIDA-Boronat **76b** trotz der hohen Reaktionstemperatur erst nach ungefähr 30 min vollständig in Lösung geht. Die konjugierte Addition verlief nur schleppend: Zwar konnte das Additionsprodukt **90b** unter racemischen Bedingungen in einer moderaten Ausbeute von 26% isoliert werden (Eintrag 1), bei Einsatz der chiralen Komplexligenanden **62a** und **86** wurde jedoch keine Reaktion beobachtet (Einträge 2 und 3). Da selbst der aktive achirale Katalysator $[Rh(cod)OH]_2$ das racemische Produkt nur in geringer Ausbeute liefert, wird vermutet, dass die Freisetzung der Boronsäure aus dem MIDA-Boronat **76b** unter den gewählten Bedingungen möglicherweise zu schnell abläuft. Dies hätte zur Folge, dass nur ein Teil der freigesetzten Boronsäuren auf das Rhodium transmetalliert wird und in einer 1,4-Addition

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nukleophile

reagiert, während sich die Hauptmenge unter Protodeborierung zu Pyridin und Borsäure zersetzt (Schema 3.12). Auch die geringe Löslichkeit des MIDA-Boronats **76b** unter den gewählten Reaktionsbedingungen könnte einen ungünstigen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion haben.

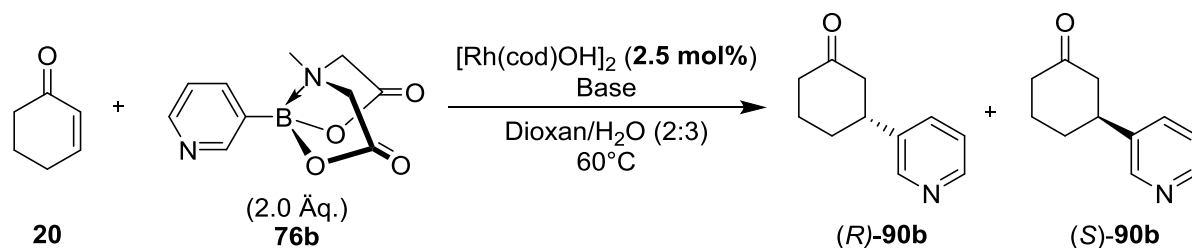


Schema 3.12: Reaktionswege des 3-Pyridyl-MIDA-Esters (**76b**).

Im Folgenden wurden racemische Studien zur Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Umsetzung des anspruchsvollen 3-Pyridylboronsäure-MIDA-Esters **76b** durchgeführt. Um die Geschwindigkeit der Freisetzung der Pyridylboronsäure aus dem MIDA-Boronat zu optimieren, wurden verschiedene Basen in unterschiedlichen Konzentrationen eingesetzt. Ferner wurde die Katalysatorladung auf 2.5 mol% erhöht (Tabelle 3.10).

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

Tabelle 3.10: Evaluierung verschiedener Basen und Basenkonzentrationen in der chemischen 1,4-Addition von **76b** an **20**.

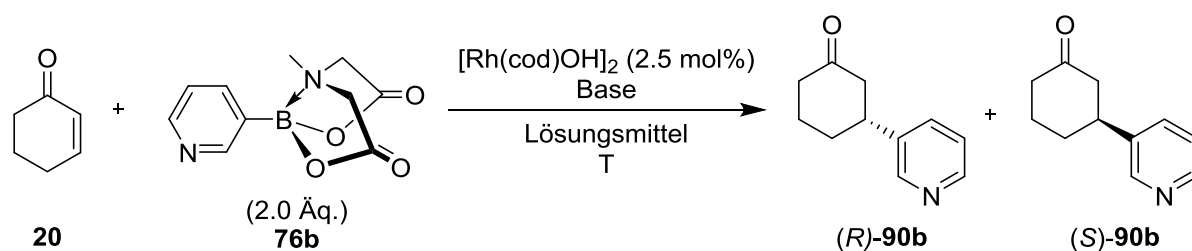


Eintrag	Base	Basenkonzentration [mol/L]	Ausbeute ^[a] [%]
1	K_3PO_4	2.0	42
2	K_3PO_4	0.125	0
3	KOH	2.0	14
4	Et_3N	2.0	9
5	CsF	2.0	0

^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

Bei Einsatz von Kaliumphosphat in einer Konzentration von 2.0 mol/L konnte die Ausbeute durch die Erhöhung der Katalysatorladung auf 2.5 mol% auf 42% gesteigert werden (Eintrag 1). Bei einer geringeren Basenkonzentration von 0.125 mol/L wurde dagegen kein Produkt gebildet (Eintrag 2). Wurden anstelle von Kaliumphosphat Kaliumhydroxid, Triethylamin oder Cäsiumfluorid als Basen verwendet, wurde das Additionsprodukt **90b** entweder nur in sehr geringer Ausbeute (Einträge 3 und 4) oder gar nicht erhalten (Eintrag 5). Durch die erhöhte Katalysatorladung konnte die Ausbeute des Additionsproduktes **90b** zwar fast verdoppelt werden, fällt jedoch mit knapp unter 50% immer noch nicht zufriedenstellend aus.

In einer weiteren Studie wurde nun versucht, durch eine veränderte Zusammensetzung des Lösungsmittels eine verbesserte Löslichkeit des MIDA-Boronats zu erzielen, um so zu einer höheren Ausbeute zu gelangen (Tabelle 3.11).

Tabelle 3.11: Einfluss der Lösungsmittelzusammensetzung auf die Ausbeute von **90b**.

Eintrag	Base (Konz.)	Lösungsmittel (v:v)	LM-Volumen [mL]	Temperatur [°C]	Ausbeute ^[a] [%]
1	K ₃ PO ₄ (2.0 mol/L)	Dioxan/H ₂ O (2:3)	8.3	RT	0
2	K ₃ PO ₄ (2.0 mol/L)	Dioxan/H ₂ O (2:3)	17.5	RT	7
3	K ₃ PO ₄ (0.6 mol/L)	Dioxan/H ₂ O (1:4)	7.0	60	35
4	K ₃ PO ₄ (0.9 mol/L)	Dioxan/H ₂ O (1:4)	7.0	60	40
5	K ₃ PO ₄ (0.125 mol/L)	Dioxan/H ₂ O (6:1)	3.5	60	0
6	K ₃ PO ₄ (2.0 mol/L)	Dioxan/H ₂ O (6:1)	3.5	60	0
7	K ₃ PO ₄ (2.0 mol/L)	Methanol/H ₂ O (6:1)	3.5	60	3
8	K ₃ PO ₄ (2.0 mol/L)	Methanol/H ₂ O (2:3)	3.5	60	14

^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

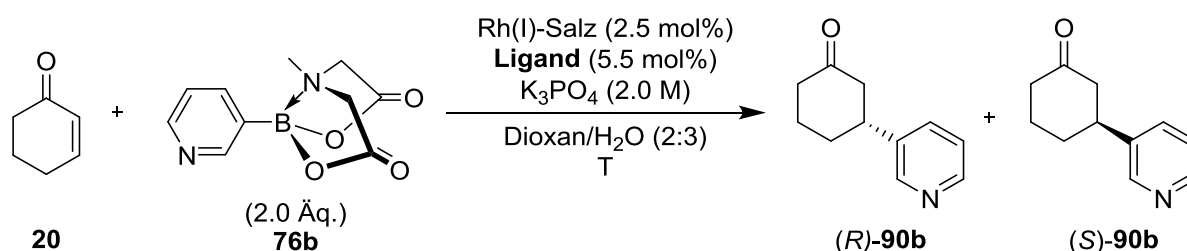
Wurde die Reaktion von MIDA-Boronat **76b** mit Cyclohexenon (**20**) bei Raumtemperatur mit 8.3 mL bzw. 17.5 mL des bisher verwendeten Lösungsmittelgemisches aus Dioxan/H₂O (2:3) durchgeführt, konnte zwar eine bessere Löslichkeit des MIDA-Esters **76b**, jedoch keine Verbesserung der Ausbeute beobachtet werden (Einträge 1 und 2). Ein Dioxan/H₂O-Verhältnis von 1:4 führte mit dem doppelten Lösungsmittelvolumen von 7.0 mL bei 60°C ebenfalls zu einer besseren Löslichkeit des Boronats. Das Produkt wurde dabei in leicht geringeren Ausbeuten isoliert (Einträge 3 und 4) als unter den zuvor beschriebenen Bedingungen (vgl. Tabelle 3.10, Eintrag 1). Weitere Versuche in einem 6:1-Gemisch aus Dioxan und Wasser bzw. Methanol und Wasser sowie einem Verhältnis von Methanol/H₂O (2:3) führten ebenfalls nicht zu der erhofften Verbesserung der Ausbeute (Einträge 5 bis 8). Aus den durchgeführten Studien kann daher gefolgert werden, dass zwischen der Löslichkeit des MIDA-Boronats und

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

der Ausbeute des Produktes der konjugierten Addition an Cyclohexenon (**20**) kein direkter Zusammenhang besteht.

Da im Gegensatz zu einer Erhöhung der Katalysatorladung weder die Variation der Base und der Basenkonzentration, noch eine veränderte Lösungsmittelzusammensetzung zu einer Verbesserung der erzielten Resultate führte, wurden weitere Versuche sowohl mit chiralen als auch achiralen Rhodiumkatalysatoren bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt (Tabelle 3.12).

Tabelle 3.12: Temperaturabhängigkeit der 1,4-Addition von 3-Pyridyl-MIDA-Boronat (**76b**).



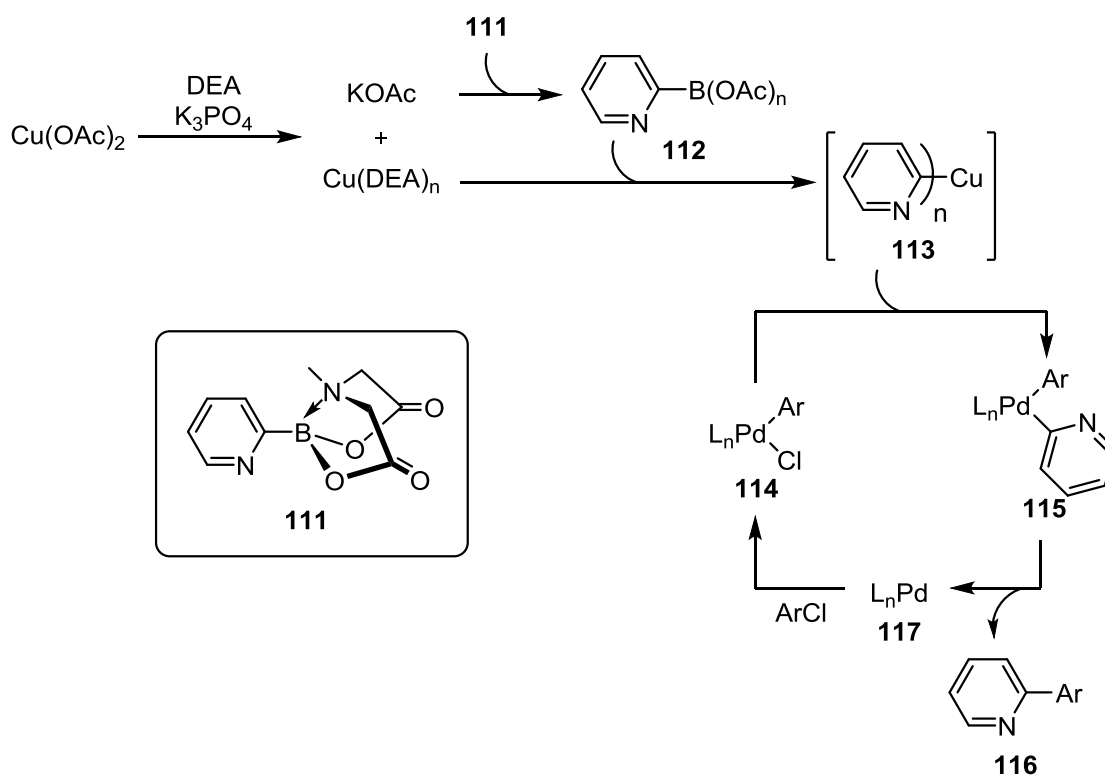
Eintrag	<i>glyco-enoPhos</i> -Ligand	Rh(I)-Salz	Temperatur [°C]	Ausbeute ^[a] [%]	ee ^[b] [%]
1	<i>H-fuco</i> (86)	$[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$	60°C	5%	rac
2	-	$[Rh(cod)OH]_2$	70°C	60%	rac
3	<i>H-fuco</i> (86)	$[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$	70°C	0%	-

^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^[b] Bestimmt per GC an einer chiralen stationären Phase.

Während mit 1.5 mol% Rhodium-Katalysator unter asymmetrischen Bedingungen kein Additionsprodukt **90b** isoliert werden konnte (vgl. Tabelle 3.9, Einträge 2 und 3), lieferte die Reaktion mit erhöhter Katalysatorladung immerhin eine geringe Menge der Zielverbindung. Jedoch wurde **90b** lediglich als Racemat erhalten (Eintrag 1). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 70°C führte unter racemischen Bedingungen zwar zu einer verbesserten Ausbeute von 60% (Eintrag 2), allerdings wurde unter enantioselektiver Reaktionsführung keine Produktbildung beobachtet (Eintrag 3).

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

In einer aktuellen Publikation von BURKE wurde von der erfolgreichen Umsetzung des extrem anspruchsvollen 2-Pyridylboronsäure-MIDA-Esters (**111**) in einer SUZUKI-Kreuzkupplung berichtet.^[63f] Hierbei wurden Kupfer(II)-acetat und Diethanolamin als Additive eingesetzt, welche in Gegenwart von Kaliumphosphat unter Bildung von Kaliumacetat zu einem Kupfer-DEA-Komplex reagieren. Nach Formierung des reaktiven 2-Pyridyl-Boronats **112** aus MIDA-Ester **111** und Kaliumacetat, reagiert dieser mit $\text{Cu}(\text{DEA})_n$ in einer Transmetallierung zu Verbindung **113**. Diese sorgt anschließend für die Übertragung des 2-Pyridylsubstituenten auf den Palladiumkatalysator **114** und führt schließlich zur Bildung des Reaktionsproduktes **116** (Schema 3.13).

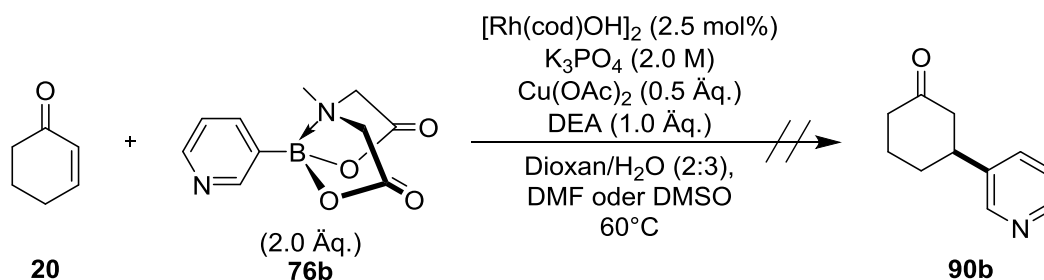


Schema 3.13: $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ und DEA geförderte SUZUKI-Kupplung von MIDA-Ester **111**.

Analog zur Vorschrift von BURKE^[63f] wurde versucht, die Ausbeute der racemischen 1,4-Addition des 3-Pyridylboronsäure-MIDA-Esters **76b** durch die Zugabe von Kupfer(II)-acetat sowie Diethanolamin zu erhöhen, wobei sowohl Dioxan/Wasser als auch DMSO und DMF als Lösungsmittel eingesetzt wurden (Schema 3.14). Leider lieferte keiner dieser Versuche das gewünschte Additionsprodukt, was möglicherweise daran liegen könnte, dass die

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nukleophile

Transmetallierung der 3-Pyridyl-Gruppe von Kupfer(II) auf den aktiven Rhodiumkatalysator nicht erfolgreich abläuft.



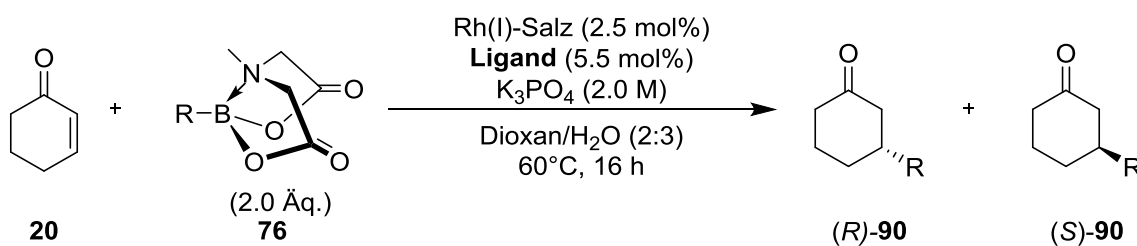
Schema 3.14: Reaktion von **76b** mit **20** unter Zusatz von $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ und DEA.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die konjugierte Addition des 3-Pyridylboronsäure-MIDA-Esters **76b** unter racemischen Bedingungen mit einer erhöhten Katalysatorladung von 2.5 mol% in moderaten Ausbeuten möglich ist. Die asymmetrische 1,4-Addition von **76b** an Cyclohexenon (**20**) gelang dagegen unter keiner der zahlreichen untersuchten Bedingungen. Weitere Studien zur asymmetrischen Umsetzung dieses Substrats wurden daher im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr unternommen.

3.3.3 Asymmetrische 1,4-Addition verschiedener heteroaromatischer MIDA-Boronate

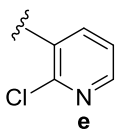
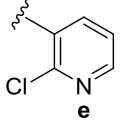


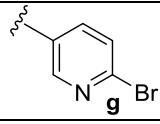
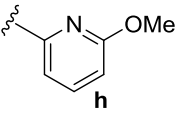
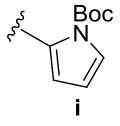
Im Folgenden wurden verschiedene Heteroarylboronsäure-MIDA-Ester **76** in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition an 2-Cyclohexen-1-on (**20**) eingesetzt. Hierfür wurden die bisher erfolgreichsten Reaktionsbedingungen mit einer Dioxan/H₂O-Mischung von 2:3, Kaliumphosphat als Base (2 mol/L in Wasser), 2 Äq. des entsprechenden MIDA-Boronats, 2.5 mol% Rhodiumkatalysator und einer Temperatur von 60°C genutzt. Die Reaktionen wurden zunächst unter racemischen Bedingungen durchgeführt. Verliefen diese Versuche erfolgreich, wurden sie anschließend in Gegenwart der *pseudo*-enantiomeren Liganden *galacto*-enoPhos (*ps-ent*-**62**) und *H-fuco*-enoPhos (**86**) wiederholt. In Tabelle 3.13 sind die Ergebnisse der Reaktion mit diversen stickstoffhaltigen Heteroaryl-MIDA-Boronaten gezeigt.

Tabelle 3.13: 1,4-Addition diverser MIDA-Boronate mit stickstoffhaltigen Heteroarylresten.



Eintrag	Rh(I)-Salz	<i>glyco</i> -enoPhos-Ligand	R	Ausbeute ^[a] [%]	ee ^[b] [%]
1	[Rh(cod)OH] ₂	-		42	rac
2	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	<i>H-fuco</i> (86)		5	rac
3	[Rh(cod)OH] ₂	-		85	rac
4	[Rh(cod)OH] ₂	-		90	rac
5	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	<i>H-fuco</i> (86)		33	90 (+)
6	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	<i>EtO-galacto</i> <i>ps-ent</i> -(62a)		44	94 (-)

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

7	[Rh(cod)OH] ₂	-			88	rac
8	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>fuco</i>	(86)		6	58 (+)
9	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>galacto</i>	ps-ent-(62b)		6	66 (-)
10	[Rh(cod)OH] ₂	-			46	rac
11	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>fuco</i>	(86)		4	88 (+)
12	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>galacto</i>	ps-ent-(62b)		4	93 (-)
13	[Rh(cod)OH] ₂	-			24	rac
14	[Rh(cod)OH] ₂	-			6	rac
15	[Rh(cod)OH] ₂	-			75	rac
16	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>fuco</i>	(86)		0	-
17	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>galacto</i>	ps-ent-(62b)		0	-

^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^[b] Bestimmt per GC an einer chiralen stationären Phase.

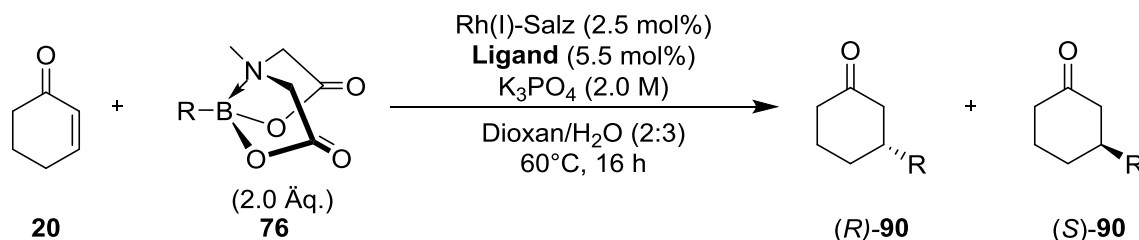
Nahezu alle racemischen Reaktionen lieferten die gewünschten Produkte in moderaten bis sehr guten Ausbeuten (Einträge 1, 3, 4, 7, 10 und 15). Lediglich bei der Addition des 6-Brom-3-pyridyl- sowie des 6-Methoxy-2-pyridyl-MIDA-Derivats **76g** und **76h** wurden die Zielverbindungen in niedrigen Ausbeuten erhalten (Einträge 13 und 14). Im Gegensatz hierzu verliefen die asymmetrischen 1,4-Additionen der gleichen Nucleophile entweder in sehr geringen Ausbeuten (Einträge 2, 8, 9, 11 und 12) oder lieferten kein Produkt (Einträge 16 und 17). Eine Ausnahme stellt die Reaktion des 2-Methoxy-3-pyridyl-MIDA-Esters (**76d**) dar. Das entsprechende Additionsprodukt wurde hierbei in bis zu 44% Ausbeute und 94%ee isoliert (Einträge 5 und 6). Die Additionsprodukte **90e** und **90f** konnten unter enantioselektiven Bedingungen zwar nur in sehr geringen Ausbeuten erhalten werden, wurden aber mit bis zu 66%ee für **90e** in guter (Einträge 8 und 9), im Falle von **90f** mit maximal 93%ee sogar in hervorragender Enantioselektivität (Einträge 11 und 12) isoliert. In allen Fällen lieferten die *fuco*- und *galacto*-konfigurierten Liganden **86** und *ps-ent-62* die enantiomeren Additionsprodukte und fungieren somit auch in der Addition heteroaromatischer

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

Substituenten als *pseudo*-enantiomere Liganden. Die Addition des *N*-Boc-2-pyrrolyl-MIDA-esters (**76i**) lieferte Verbindung **90i** unter racemischen Bedingungen zwar in einer hervorragenden Ausbeute von 75% (Eintrag 15), dennoch führte die Durchführung der Reaktion mit chiraalem Katalysator zu keiner Produktbildung (Einträge 16 und 17). Die unter racemischen Bedingungen sehr vielversprechend verlaufene Addition des 4-Pyridyl-MIDA-Boronats (**76c**) wurde ebenso wie die Reaktion des 6-Brom-3-pyridyl-MIDA-Boronats (**76g**) im Rahmen dieser Arbeit nicht unter asymmetrischen Bedingungen durchgeführt, da keine entsprechenden Methoden zur gaschromatographischen Trennung der enantiomeren Produkte entwickelt werden konnten.

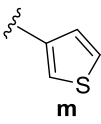
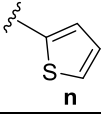
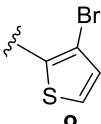
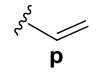
Im Folgenden wurden sauerstoff- und schwefelhaltige heteroaromatische MIDA-Boronate unter den zuvor verwendeten Bedingungen in der Reaktion mit Cyclohexenon (**20**) eingesetzt (Tabelle 3.14).

Tabelle 3.14: Konjugierte Addition unterschiedlicher sauerstoff- und schwefelhaltiger Heteroaryl-MIDA-Boronate.



Eintrag	Rh(I)-Salz	<i>glyco-enoPhos</i> -Ligand	R	Ausbeute ^[a] [%]	ee ^[b] [%]
1	[Rh(cod)OH] ₂	-		34	rac
2	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>fuco</i> (86)		11	81 (+)
3	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>galacto</i> ps-ent-(62b)		12	88 (-)
4	[Rh(cod)OH] ₂	-		0	-
5	[Rh(cod)OH] ₂	-		38	rac
6	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>fuco</i> (86)		23	61 (+)

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

7	[Rh(cod)OH] ₂	-			71	rac
8	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>fuco</i>	(86)		65	91 (<i>R</i>)
9	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>galacto</i>	ps-ent-(62b)		56	96 (<i>S</i>)
10	[Rh(cod)OH] ₂	-			5	rac
11	[Rh(cod)OH] ₂	-			17	rac
12	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>fuco</i>	(86)		3	30 (+)
13	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>galacto</i>	ps-ent-(62b)		4	53 (-)
14	[Rh(cod)OH] ₂	-			17	rac
15	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>fuco</i>	(86)		34	84 (<i>R</i>)
16	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	EtO- <i>galacto</i>	ps-ent-(62a)		34	86 (<i>S</i>)

[^a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; [^b] Bestimmt per GC an einer chiralen stationären Phase.

Die unter racemischen Bedingungen durchgeführten Reaktionen lieferten auch hier, ähnlich wie bei stickstoffhaltigen heteroaromatischen MIDA-Derivaten, in den meisten Fällen höhere Ausbeuten als die entsprechenden Reaktionen unter asymmetrischen Bedingungen. Mit maximal 71% wurden jedoch auch die Racemate in deutlich geringeren Ausbeuten erhalten. Insbesondere die Additionen der unsubstituierten 2-Furanyl- und 2-Thienyl-MIDA-Boronate **76k** und **76o** erwiesen sich als sehr problematisch (Einträge 4 und 10), wobei das bisher nicht beschriebene 2-Thienyl-Additionsprodukt **90o** erstmals erfolgreich durch eine 1,4-Addition erhalten wurde. Die Umsetzung des 2-Furanyl-MIDA-Boronats **76k** war dagegen nicht möglich. Deutlich höhere Ausbeuten wurden bei der racemischen Addition der 3-Furanyl- und 3-Thienyl-MIDA-Ester **76j** und **76m** (Einträge 1 und 7), sowie der 3-Bromsubstituierten Verbindungen **76l** und **76o** erzielt (Einträge 5 und 11).

Die Ausbeuten der asymmetrischen Experimente lagen zwischen 3% und 65%, wobei die *pseudo*-enantiomeren *galacto*- und *fuco*-konfigurierten Liganden wiederum zuverlässig enantiomere Reaktionsprodukte lieferten. Das bisher nicht bekannte 3-Furanyl-Additionsprodukt **90j** wurde dabei in guten Enantioselektivitäten von maximal 88%ee isoliert (Einträge 2 und 3), die asymmetrische Addition des 3-Thienyl-MIDA-Boronats **76m** verlief

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nukleophile

sogar in hervorragenden Enantioselektivitäten von 96%ee bzw. 91%ee (Einträge 8 und 9). In etwas geringeren Selektivitäten zwischen 30%ee und 61%ee gelang außerdem die Addition der 3-Brom-substituierten 2-Furanyl- und 2-Thienyl-MIDA-Ester **76l** (Eintrag 6) und **76o** (Einträge 12 und 13). Neben den heteroaromatischen Boronaten wurde auch das Vinylboronsäure-MIDA-Derivat **76p** eingesetzt. Vinylboronsäure ist eine notorisch instabile Verbindung, die ebenfalls ein anspruchsvolles Substrat in 1,4-Additionen darstellt.^[60b] Das Vinyl-MIDA-Derivat **76p** lieferte Produkt **90p** unter racemischen Bedingungen in einer Ausbeute von 17% (Eintrag 14), unter enantioselektiven Bedingungen sogar in 34% Ausbeute (Einträge 15 und 16). Mit Werten von maximal 86%ee konnte **90p** dabei in sehr guten, wenn auch nicht ganz so hohen Enantioselektivitäten wie bei der 1,4-Addition mit Organosiloxanen und BINAP-Liganden^[78] (54% Ausbeute, bis zu 96%ee) erhalten werden.

Unter den zuvor entwickelten Reaktionsbedingungen konnten erstmals verschiedene stickstoff-, sauerstoff- und schwefelhaltige Heteroarylboronsäurederivate in racemischen sowie asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Additionen erfolgreich eingesetzt werden. Die Ausbeuten der racemischen Umsetzungen waren dabei in den meisten Fällen höher als die der stereoselektiven Experimente. Durch die Verwendung der *pseudo*-enantiomeren Liganden *H-fuco*-enoPhos (**86**) und *galacto*-enoPhos (*ps-ent*-**62**) konnte die chiralen Additionsprodukte insgesamt in guten bis sehr guten Enantioselektivitäten isoliert werden.

3.3.4 Optimierung der 1,4-Addition von Heteroarylboronsäure-MIDA-Estern mit Hilfe NMR-spektroskopischer Zersetzungsstudien

Da die Ausbeuten der konjugierten Addition heteroaromatischer MIDA-Boronate auch nach den Optimierungsarbeiten überwiegend gering ausfielen, sollte nun die Freisetzung der Boronsäuren aus den entsprechenden Boronaten genauer untersucht werden.

Analog zu Studien der Arbeitsgruppe BURKE, in denen die Zersetzung verschiedener MIDA-Boronate in Abhängigkeit von der Temperatur untersucht wurde,^[60b] sollte nun der zeitliche Verlauf des Zerfalls heteroaromatischer MIDA-Boronate unter den optimierten Bedingungen der 1,4-Addition bestimmt werden. Als Modellverbindung für diese Studien wurde 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76j**) ausgewählt und seine Zersetzung mit Hilfe von ¹H-NMR-Spektroskopie verfolgt. Den Bedingungen der 1,4-Additionsreaktion entsprechend wurde das Boronat in einem 2:3-Gemisch aus Dioxan-d₈/D₂O gelöst und mit Kaliumphosphatlösung (2 mol/L) versetzt. Die Mischung wurde anschließend bei verschiedenen Temperaturen gerührt. Zu definierten Zeitpunkten wurden Proben entnommen und mittels ¹H-NMR-Messungen die verbliebene Menge an MIDA-Boronat bestimmt. Hierzu wurde die Probe mit 4-Bromanisol (**118**) als internem Standard versetzt, welcher in der gleichen Stoffmenge wie die Ausgangsmenge des MIDA-Boronats **76j** hinzugefügt wurde. Durch die Integration des OCH₃-Singulets des internen Standards **118** und des NCH₃-Singulets des MIDA-Esters **76j** sowie den Vergleich der Werte, konnte so die noch vorhandene Menge an Boronat bestimmt werden (siehe Abbildung 3.3).

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

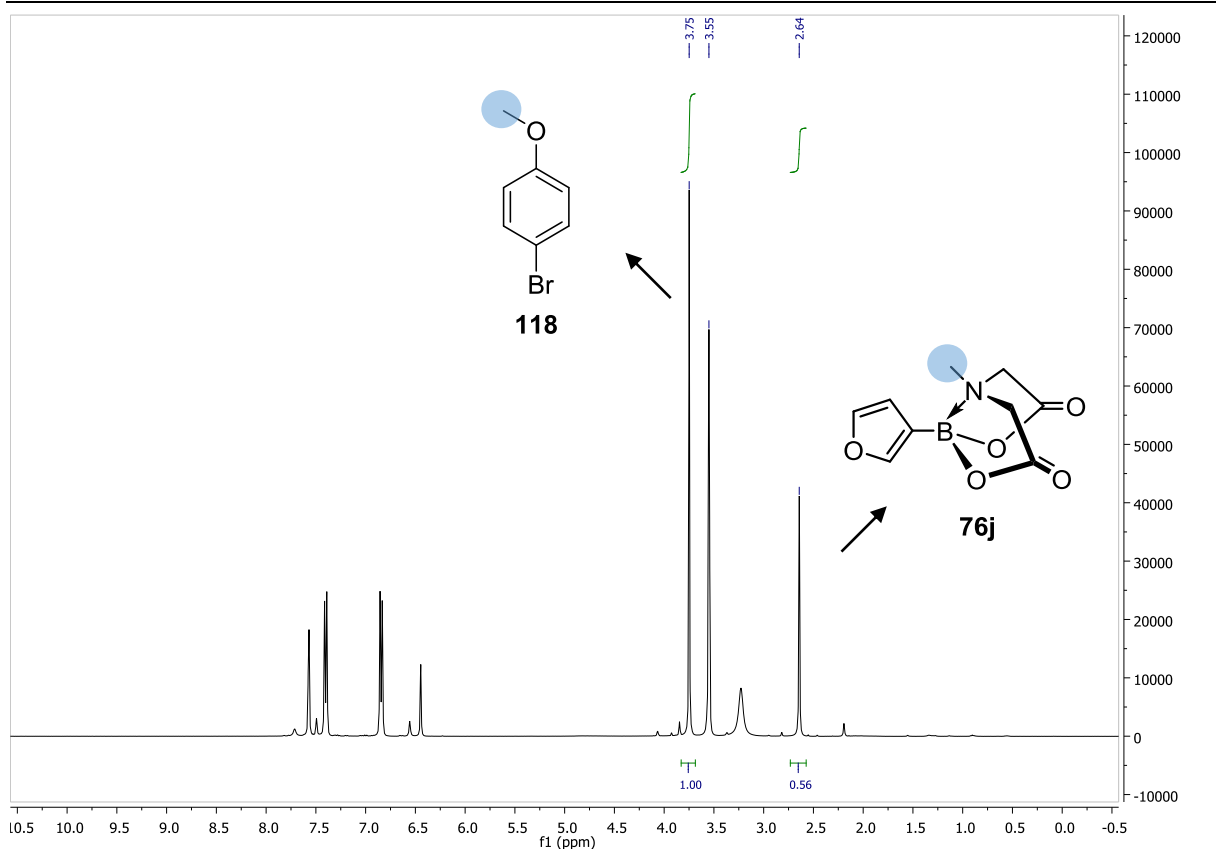


Abbildung 3.3: Bestimmung der Restmenge an MIDA-Boronat mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

Auf diese Weise wurde zunächst die Zersetzung von 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76j**) bei 60°C und 40°C sowie bei Raumtemperatur untersucht. In Abbildung 3.4 ist der verbliebene Anteil an MIDA-Boronat in Abhängigkeit von der Reaktionsdauer bei den gewählten Temperaturen dargestellt.

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nukleophile

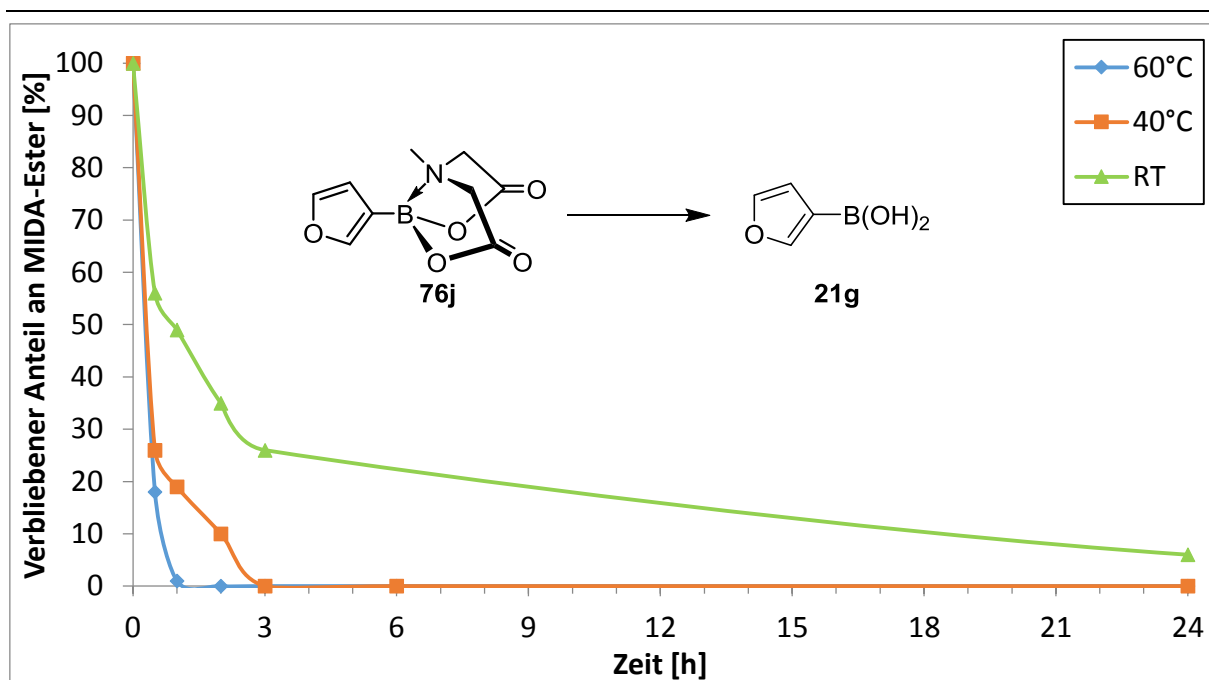


Abbildung 3.3: Temperaturabhängige Zersetzung von MIDA-Boronat **76j**.

Betrachtet man die Zersetzungskurven bei 60°C (blaue Kurve) und 40°C (orange Kurve), ist zu erkennen, dass bereits nach 30 min nur noch 18% bzw. 26% der eingesetzten Menge an MIDA-Ester vorhanden und nach ca. 3 h das gesamte MIDA-Boronat zersetzt worden ist. Aus diesen Ergebnissen kann abgeleitet werden, dass bei Temperaturen von über 40°C unmittelbar nach Start der Additionsreaktion eine große Menge der heteroaromatischen Boronsäure freigesetzt wird, welche aufgrund ihrer hohen Labilität gegenüber den basischen Reaktionsbedingungen unter Protodeborierung zu Furan und Borsäure zerfällt. Die Transmetallierung auf den Rhodiumkomplex verläuft deutlich langsamer, als die konkurrierende Protodeborierung, weshalb die 1,4-Addition an das Enon nur im geringen Ausmaß stattfindet. Ein anderes Bild ergibt sich für den Zerfall des MIDA-Boronats bei Raumtemperatur (grüne Kurve). Hier verläuft die Zersetzung deutlich langsamer und nach 30 min sind noch 56%, nach 3 h immerhin noch 26% der Ausgangsmenge des Boronats vorhanden. Sogar nach 24 h verbleibt ein Rest von 6% des unzersetzten MIDA-Boronats in der Lösung. Dies bedeutet, dass bei Raumtemperatur die gleiche Menge an Boronsäure über einen wesentlich längeren Zeitraum verteilt freigesetzt wird, was einen raschen Zerfall der gesamten Boronsäure zu Beginn der Additionsreaktion vermeidet. Daher steht nur bei Raumtemperatur eine geringe Menge Boronsäure kontinuierlich für die rhodiumkatalysierte 1,4-Addition zur Verfügung.

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

Als nächstes wurde überprüft, ob die Zersetzung des MIDA-Esters **76j** durch die Anwesenheit der Rhodiumkatalysatoren beschleunigt wird. Hierzu wurde das bei Raumtemperatur durchgeführte Experiment unter Zusatz eines achiralen und eines chiralen Rhodiumkomplexes wiederholt (Abbildung 3.5).

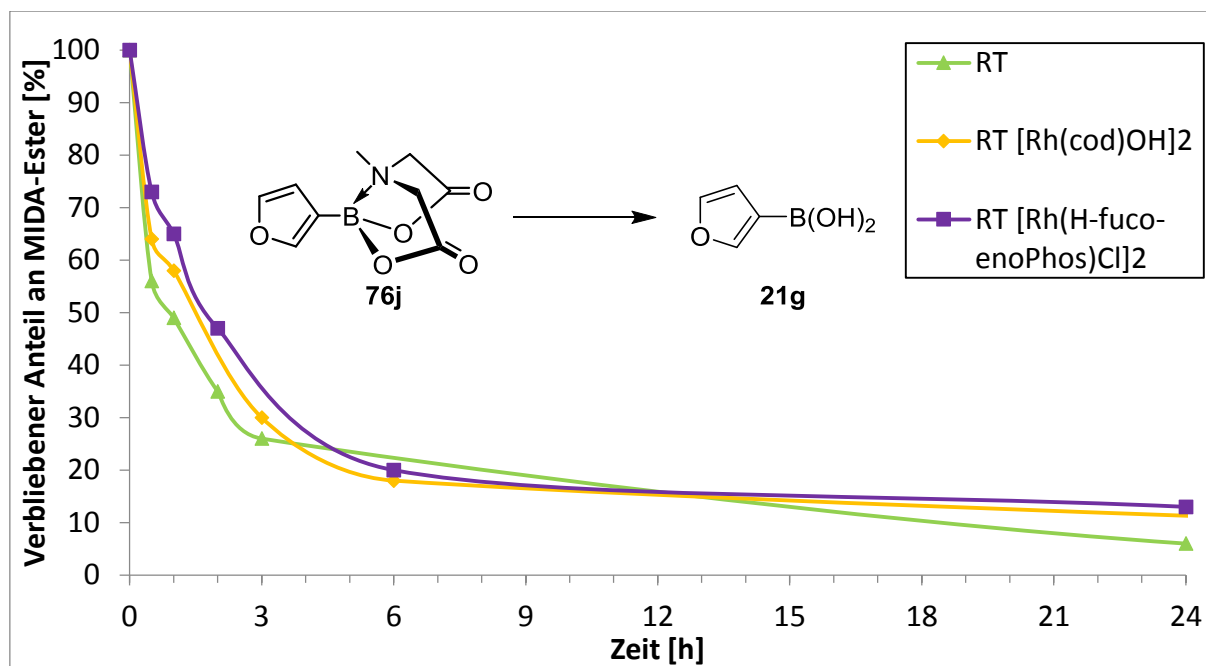


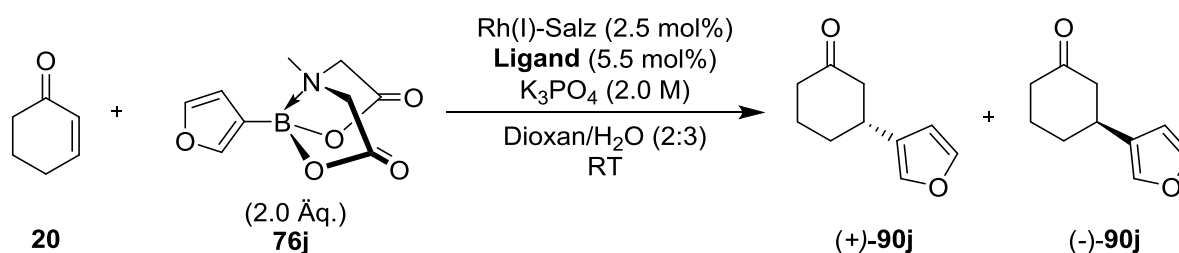
Abbildung 3.4: Zersetzung von **76j** unter Zusatz von Rhodium-Salzen bei Raumtemperatur.

Die Zersetzung von **76j** verläuft in Gegenwart des achiralen Katalysators $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (gelbe Kurve) und des chiralen Komplexes $[\text{Rh}(\text{H-fuco-enoPhos})\text{Cl}]_2$ (lila Kurve) nahezu identisch zum Zerfall des Boronats in Abwesenheit der Rhodiumsalze (grüne Kurve). Auch in Gegenwart der Übergangsmetallkatalysatoren ist nach 1 h Stunde in beiden Fällen noch ungefähr die Hälfte und nach 24 h noch rund 10% des MIDA-Esters vorhanden. Somit kann festgestellt werden, dass die Freisetzung der 3-Furanylboronsäure aus dem MIDA-Boronat **76j** durch die Anwesenheit von Rhodiumkatalysatoren nicht beschleunigt wird.

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

Aufgrund der Ergebnisse aus den oben geschilderten NMR-Studien wurde die konjugierte Addition des 3-Furanylboronsäure-MIDA-Esters (**76j**) an das cyclische Enon **20** sowohl unter racemischen als auch asymmetrischen Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur wiederholt (Tabelle 3.15).

Tabelle 3.15: 1,4-Addition des MIDA-Esters **76j** an Cyclohexenon (**20**) bei Raumtemperatur.



Eintrag	glyco-enoPhos-Ligand	Rh(I)-Salz	Ausbeute ^[a] [%]	ee ^[b] [%]
1	-	[Rh(cod)OH] ₂	74	rac
2	H- <i>fuco</i> (86)	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	24	91 (+)
3	H- <i>galacto</i> (<i>ps-ent-62b</i>)	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	19	93 (-)
4	(<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄) ₂ P-H- <i>fuco</i> (89a)	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	5	91 (+)
5	3,5-(Di-CF ₃ -C ₆ H ₃) ₂ P-H- <i>fuco</i> (89b)	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	0	-
6	(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄) ₂ P-H- <i>fuco</i> (89c)	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	21	93 (+)

^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^[b] Bestimmt per GC an einer chiralen stationären Phase.

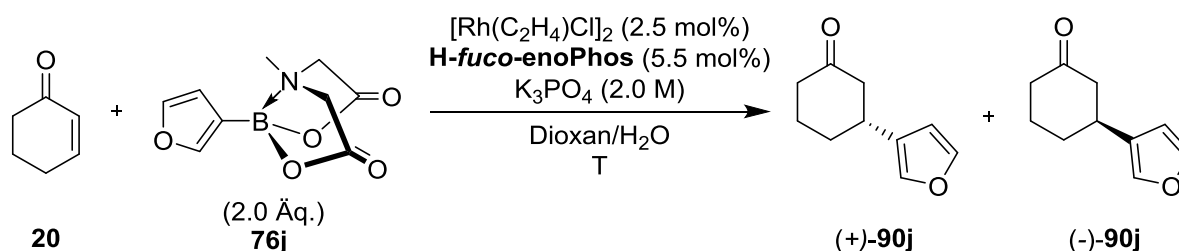
Durch die Reduzierung der Reaktionstemperatur konnte unter racemischen Bedingungen eine erhebliche Steigerung der Ausbeute von 34% auf 74% erreicht werden (Eintrag 1). Mit den *fuco*- und *galacto*-konfigurierten Liganden **86** und *ps-ent-62b* wurde eine Erhöhung der Enantioselektivität auf exzellente 93%ee bzw. 91%ee erzielt (Einträge 2 und 3). Die Ausbeute konnte in beiden Fällen nahezu verdoppelt werden, blieb mit ca. 20% jedoch insgesamt bescheiden. Anschließend wurden die *fuco*-Liganden **89a-c** mit elektronisch modifizierten Phosphinitdonorzentren in derselben Reaktion eingesetzt (Einträge 4 bis 5). Die Liganden **89a** und **89b** mit elektronenarmem Phosphinitdonor wiesen, wie auch in der Addition gewöhnlicher Boronsäuren (Kapitel 3.2.2) beobachtet, eine geringere katalytische Aktivität

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

auf als der nicht modifizierte Ligand *H-fuco-enoPhos* (**86**). Der Ligand **89c** mit einem elektronenreichen Phosphinitdonor erzielte ein ähnliches Ergebnisse wie **86**.

Da die Ausbeute der asymmetrischen Reaktion durch die Anpassung der Temperatur zwar gesteigert werden konnte, mit maximal 24% jedoch immer noch unbefriedigend blieb, wurden weitere Versuche zur Optimierung unternommen (Tabelle 3.16).

Tabelle 3.16: Weitere Studien zur Optimierung der 1,4-Addition von Boronat **76j** an **20**.



Eintrag	Zusatz K_3PO_4	Dioxan/ H_2O (v:v)	Temperatur [°C]	Ausbeute ^[a] [%]	ee ^[b] [%]
1	4.0 Äq. zu Beginn	2:3	10	7	92 (+)
2	4.0 Äq. über 8 h	3:2	RT	8	91 (+)
3	4.0 Äq. zu Beginn, weitere 4.0 Äq. nach 4 h	1:3	RT	30	92 (+)

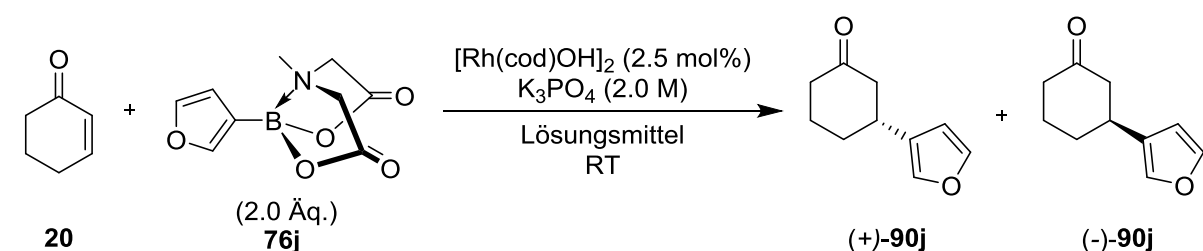
^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^[b] Bestimmt per GC an einer chiralen stationären Phase.

Eine Verringerung der Reaktionstemperatur auf 10°C führte bei gleichbleibender Enantioselektivität zu einem starken Abfall der Ausbeute (Eintrag 1). In einem weiteren Versuch wurde die Base (K_3PO_4 in H_2O , 2 mol/L) mit Hilfe einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 8 h zur Reaktionslösung geben, um die Freisetzung der Boronsäure aus dem MIDA-Boronat noch weiter zu verlangsamen. Bei diesem Experiment wurde durch wiederholte Kontrolle der Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie jedoch lediglich die Zersetzung des MIDA-Esters beobachtet, so dass nur 8% des Additionsprodukts **90j** isoliert werden konnten (Eintrag 2). Eine geteilte Zugabe der Basenmenge (1.0 Äq. zu Beginn der Reaktion und weitere 1.0 Äq. nach 4 h) führte dagegen zu einem leichten Anstieg der Ausbeute auf 30%. Die Enantioselektivität betrug auch hier 92%ee (Eintrag 3).

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

Einen weiteren Ansatz zur Erhöhung der Ausbeute stellt die kontinuierliche Zugabe des MIDA-Boronats über einen längeren Zeitraum dar. Hierdurch wird eine dauerhaft geringe Konzentration des stabilisierten Boronats in der Reaktionslösung aufrechterhalten. Diese gewährleistet eine ebenso geringe Konzentration der entsprechenden Boronsäure, welche sich deshalb nicht in gleichhohem Maßstab zersetzen sollte wie zuvor. Diese Studien wurden unter racemischen Bedingungen durchgeführt (Tabelle 3.17).

Tabelle 3.17: Untersuchungen zur kontinuierlichen Zugabe des MIDA-Esters **76j**.



Eintrag	Lösungsmittel (v:v)	Zugabe MIDA-Boronat	Ausbeute ^[a] [%]
1	Methanol/H ₂ O (2:3)	direkt	7
2	THF/H ₂ O (2:3)	direkt	49
3	Acetonitril/H ₂ O (2:3)	direkt	26
4	THF/H ₂ O (2:3)	über 8 h	10
5	Acetonitril/H ₂ O (2:3)	über 8 h	28

^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

Da sich MIDA-Ester **76j** nur in Gegenwart der Base in Dioxan löst, war dieses Lösungsmittel für die geplanten Studien zur kontinuierlichen Zugabe von **76j** mittels Spritzenpumpe ungeeignet. Deshalb wurden zunächst Versuche zur Löslichkeit des Boronats in verschiedenen Lösungsmitteln unternommen. Als geeignet erwiesen sich neben Methanol auch THF und Acetonitril. Um ihre Tauglichkeit in der 1,4-Addition von **76j** an 2-Cyclohexen-1-on (**20**) zu überprüfen, wurden zunächst Experimente mit 2:3-Mischungen der zu testenden Lösungsmittel und Wasser, unter direkter Zugabe von 2.0 Äq. des MIDA-Boronats durchgeführt. Alle Lösungsmittelgemische lieferten dabei deutlich geringere Ausbeuten als die Standardmischung aus Dioxan/H₂O (vgl. Tabelle 3.15, Eintrag 1). Während sich Methanol

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nukleophile

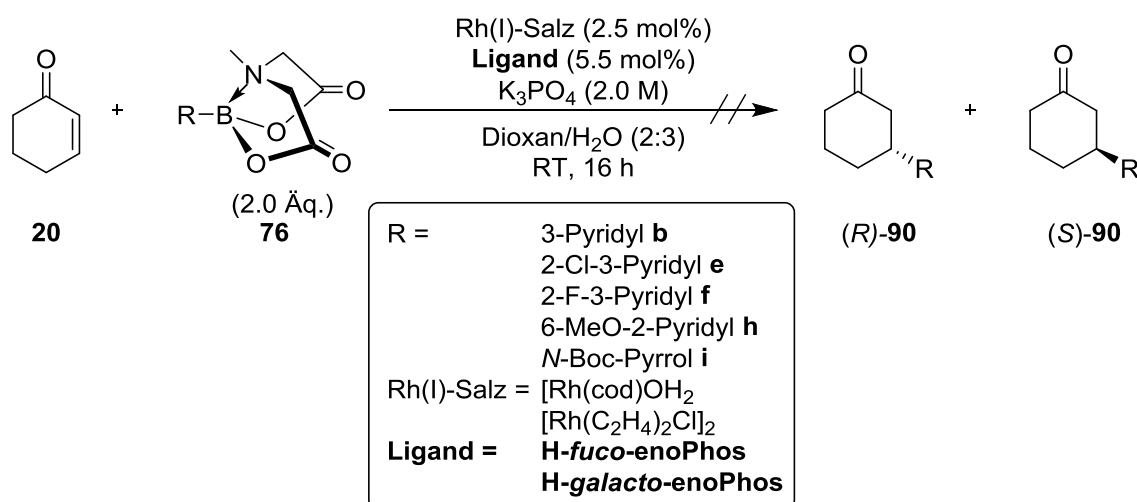
mit einer Ausbeute von 7% als völlig ungeeignet herausstellte (Eintrag 1), lieferten die entsprechenden THF- und Acetonitril-Mischungen das Additionsprodukt **90j** in moderaten Ausbeuten von 49% bzw. 26% (Einträge 2 und 3). In den darauffolgenden Untersuchungen zur kontinuierlichen Zugabe des MIDA-Esters wurde dieser zunächst vollständig in THF bzw. Acetonitril aufgenommen und anschließend über einen Zeitraum von 8 h zur Reaktionslösung gegeben. Ähnlich wie bei der fortlaufenden Zugabe der Base (vgl. Tabelle 3.16, Eintrag 2) konnten die Ausbeuten aber auch hierdurch nicht verbessert werden. Im Falle von Acetonitril wurde das Reaktionsprodukt in ähnlicher Ausbeute wie bei der direkten Zugabe des Boronats erhalten (Eintrag 5), mit THF sank die Ausbeute auf 10% (Eintrag 4).

Durch die ¹H-NMR-Studien zur Zersetzung von 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76j**) konnte festgestellt werden, dass die Freisetzung der entsprechenden Boronsäure bei Raumtemperatur deutlich langsamer erfolgt als bei erhöhten Temperaturen. Die Durchführung der Reaktion von **76j** mit Enon **20** bei Raumtemperatur führte daraufhin zu einer Verdopplung der Ausbeute, die für die asymmetrisch durchgeführten Experimente mit 20% jedoch auf niedrigem Niveau blieb. Weitere Versuche bei geringerer Reaktionstemperatur sowie eine kontinuierliche Zugabe der Base oder des MIDA-Boronats erbrachten keine weiteren Verbesserungen.

3.3.5 1,4-Addition heteroaromatischer MIDA-Boronate unter den optimierten Reaktionsbedingungen

Im Folgenden wurden die zuvor bei einer Reaktionstemperatur von 60°C mit den MIDA-Estern **76** durchgeführten Experimente (Kapitel 3.3.3) unter den optimierten Bedingungen bei Raumtemperatur wiederholt.

Die Versuche mit den stickstoffhaltigen Heteroaryl-MIDA-Boronaten **76b,e,f,h,i** lieferten jedoch in keinem Fall das gewünschte Produkt (Schema 3.15). Alle MIDA-Boronate zersetzten sich innerhalb der Reaktionszeit von 16 h ohne mit dem Enon **20** zu reagieren. Ein möglicher Grund hierfür könnte die schlechte Löslichkeit der entsprechenden MIDA-Ester bei Raumtemperatur sein. Auch nach einer Reaktionszeit von mehreren Stunden waren diese immer noch nicht vollständig in Lösung gegangen, sondern befanden sich als Feststoff am Boden des Reaktionskolbens. Die für die 1,4-Addition von 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76j**) optimierten Reaktionsbedingungen sind damit für die Reaktion der u.g. stickstoffhaltigen heteroaromatischen MIDA-Boronate nicht geeignet.

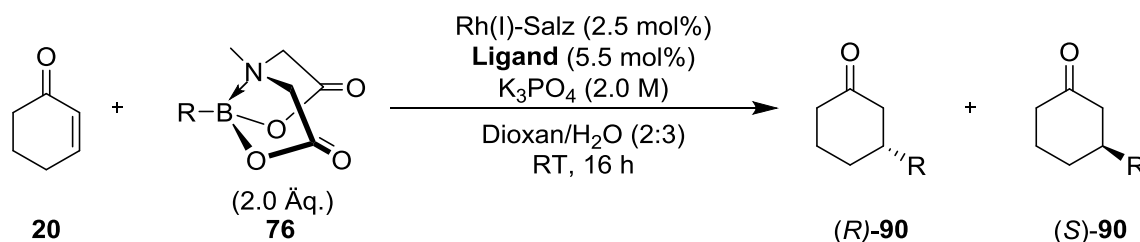


Schema 3.15: Versuch der Addition stickstoffhaltiger heteroaromatischer MIDA-Ester unter den optimierten Reaktionsbedingungen.

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

Als nächstes wurden auch die zuvor bei 60°C durchgeführten Umsetzungen der Furanyl- und Thienyl-MIDA-Boronate **76j-n** (Kapitel 3.3.3) bei Raumtemperatur wiederholt. Dabei wurde die Reaktion sowohl unter racemischen Bedingungen als auch asymmetrisch mit den *galacto*- und *fuco*-konfigurierten Liganden *ps-ent*-**62b** und **86** durchgeführt (Tabelle 3.18).

Tabelle 3.18: 1,4-Addition der sauerstoff- und schwefelhaltigen Heteroaryl-MIDA-Ester **76j-n** bei Raumtemperatur.



Eintrag	Rh(I)-Salz	<i>glyco-enoPhos</i> -Ligand	R	Ausbeute ^[a] [%]	ee ^[b] [%]
1	[Rh(cod)OH] ₂	-		74	rac
2	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>fuco</i> (86)		24	91 (+)
3	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>galacto</i> <i>ps-ent</i> - (62b)		19	93 (-)
4	[Rh(cod)OH] ₂	-		36	rac
5	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>fuco</i> (86)		14	81 (-)
6	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>galacto</i> <i>ps-ent</i> - (62b)		16	90 (+)
7	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>fuco</i> (86)		37	73 (+)
8	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>galacto</i> <i>ps-ent</i> - (62b)		22	78 (-)
9	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>fuco</i> (86)		77	95 (R)
10	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>galacto</i> <i>ps-ent</i> - (62b)		56	98 (S)
11	[Rh(cod)OH] ₂	-		24	rac
12	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>fuco</i> (86)		15	90 (-)
13	[Rh(C ₂ H ₄) ₂ Cl] ₂	H- <i>galacto</i> <i>ps-ent</i> - (62b)		10	95 (+)

^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^[b] Bestimmt per GC an einer chiralen stationären Phase.

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nukleophile

Die Durchführung der konjugierten Addition der MIDA-Boronate **76j-n** bei Raumtemperatur ergab ausnahmslos eine Verbesserung der zuvor bei 60°C erzielten Resultate. Wie im Fall des 3-Furanyl-MIDA-Esters (**76j**) (Einträge 1 bis 3), konnten auch für 3-Brom-2-furanyl- und 3-Thienyl-MIDA-Boronat (**76l**) und (**76m**) sowohl die Ausbeuten als auch die Enantioselektivitäten verbessert werden. Die Addition des 3-Brom-2-furanylboronsäure-MIDA-Esters (**76l**), die zuvor in 23% Ausbeute und 61%ee verlaufen war (vgl. Tabelle 3.14, Eintrag 6), lieferte das Produkt nun in 37% Ausbeute und 78%ee (Einträge 7 und 8). Die Ausbeute des Additionsprodukts **90m** konnte auf 77%, die Enantioselektivität auf exzellente 98%ee gesteigert werden (Einträge 9 und 10). Der 2-Furanyl-MIDA-Ester (**76k**) stellt ein besonders problematisches Substrat dar, da die aus ihm freigesetzte Boronsäure besonders rasch protodeboriert. Unter den optimierten Bedingungen gelang es erstmals, auch dieses MIDA-Boronat erfolgreich umzusetzen. Die Ausbeuten für den racemischen Versuch und die asymmetrischen Experimente waren mit 36% bzw. ca. 15% zwar niedrig, die asymmetrischen Experimente führten jedoch zu hervorragenden Enantioselektivitäten (Einträge 4 bis 6). Die racemische Reaktion mit dem ebenfalls anspruchsvollen 2-Thienyl-MIDA-Substrat **76n** hatte bei 60°C eine sehr geringe Ausbeute von 5% geliefert (vgl. Tabelle 3.14, Eintrag 10). Bei Raumtemperatur wurden nun unter racemischen Bedingungen 24% Ausbeute erzielt. Die asymmetrischen Experimente, welche zuvor kein Produkt geliefert hatten, führten unter den verbesserten Reaktionsbedingungen zwar nur zu 10-15% Ausbeute, lieferten die Produkte jedoch in 90 bzw. 95%ee (Einträge 11 bis 13). Im Gegensatz zu den zuvor untersuchten stickstoffhaltigen Heteroaryl-MIDA-Estern **76b,e,f,h,i** führten die optimierten Reaktionsbedingungen bei den sauerstoff- und schwefelhaltigen Heteroaryl-MIDA-Boronaten **76j-n** also zu einer deutlichen Verbesserung der zuvor erzielten Resultate.

Um die katalytische Aktivität der bisher eingesetzten Rhodiumkomplexe der Liganden *H-galacto-enoPhos* (*ps-ent-62b*) und *H-fuco-enoPhos* (**86**) in der 1,4-Addition anspruchsvoller Nukleophile mit der Aktivität von Rhodiumkomplexen anderer Olefinliganden zu vergleichen, wurden ausgewählte Experimente mit dem von HAYASHI publizierten^[16] und kommerziell erhältlichen bicyclischen Dienliganden (*R,R*)-Ph-bod (**24**) wiederholt. Die Addition der stickstoffhaltigen Heteroaryl-MIDA-Boronate wurde bei 60°C durchgeführt, die der übrigen heteroaromatischen MIDA-Boronate bei Raumtemperatur (Tabelle 3.19).

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

Tabelle 3.19: Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile in Gegenwart von (*R,R*)-Ph-bod (**24**).

Eintrag	Temperatur [°C]	R	Ausbeute ^[a] [%]	ee ^[b] [%]
1	60		42	94 (+)
2	60		47	83 (-)
3	RT		69	93 (+)
4	RT		14	88 (-)
5	RT		35	95 (-)

^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^[b] Bestimmt per GC an einer chiralen stationären Phase.

Die mit dem Dienliganden **24** erzielten Resultate übertreffen in allen Fällen die unter Verwendung der Kohlenhydrat-Hybridliganden erreichten Ergebnisse. So konnten bei der Additionsreaktion des 2-Chlor-3-pyridyl-MIDA-Derivats **76e** Ausbeute und Enantiomerenreinheit mit 42% bzw. 94%ee erheblich verbessert werden (Eintrag 1). Die größte Steigerung wurde mit dem *N*-Boc-Pyrrolyl-MIDA-Boronat (**76i**) erzielt. So wurde die Zielverbindung **90i** in einer Ausbeute von 47% und 83%ee erstmals enantioselektiv dargestellt (Eintrag 2). Die Addition der 3-Furanyl- und 2-Thienyl-MIDA-Boronate (**76j**) und (**76n**) führte mit dem Liganden **24** zu einer Verdopplung bzw. Verdreifachung der bisherigen Ausbeuten. Auch die ohnehin schon sehr guten Enantioselektivitäten wurden nochmals auf einen Wert von bis zu 95%ee erhöht (Einträge 3 und 5). Lediglich bei der Reaktion des 2-Furanylboronsäure-MIDA-Esters (**76k**) wurden keine nennenswerten Verbesserungen erreicht (Eintrag 4). In allen Fällen liefert Dien **24** dasselbe Stereoisomer des

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nukleophile

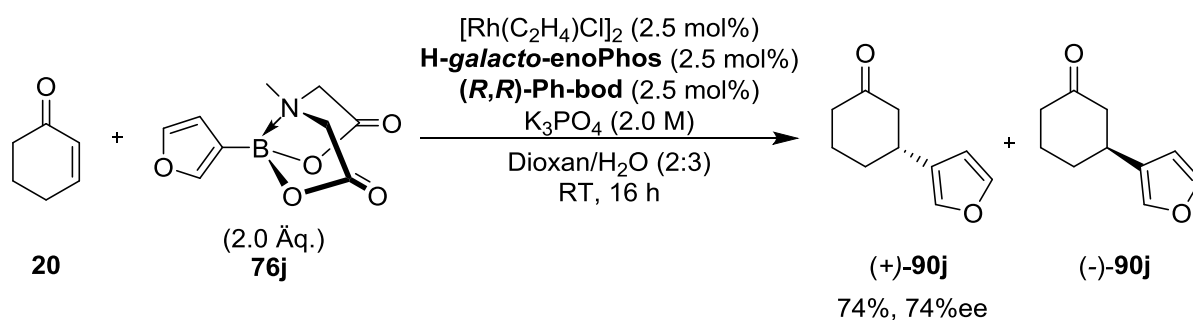
Additionsproduktes wie der Ligand *H-fuco-enoPhos* (**86**). Diese Resultate belegen unzweifelhaft, dass der Rhodiumkomplex des Liganden **24** eine wesentlich höhere katalytische Aktivität besitzt, als die Rhodiumkomplexe der Olefin-Phosphinit-Hybridliganden *ps-ent-62* und **86**. Möglicherweise sind die geringere Oxidationsempfindlichkeit des Liganden **24** sowie eine höhere Stabilität und Reaktivität seines Rhodiumkomplexes ausschlaggebende Gründe für die gemachten Beobachtungen.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Verringerung der Reaktionstemperatur von 60°C auf Raumtemperatur bei sauerstoff- und schwefelhaltigen Heteroaryl-MIDA-Boronaten in allen Fällen zu einer Verbesserung der bei 60°C erzielten Resultate führte. Die Reaktion von stickstoffhaltigen heteroaromatischen MIDA-Boronaten ist bei Raumtemperatur dagegen nicht möglich. Durch den Einsatz des Diolefinliganden (*R,R*)-Ph-bod (**24**) konnten die bisherigen Ergebnisse unter den jeweils optimalen Reaktionstemperaturen außerdem nochmals deutlich verbessert werden.

3.3.6 Untersuchung reaktionslimitierender Faktoren

Da die Verwendung der Komplexliganden H-*galacto*- und H-*fuco*-enoPhos (*ps-ent*-**62b**) und (**86**) in der konjugierten Addition heteroaromatischer MIDA-Ester trotz der umfangreichen Optimierungsstudien in den meisten Fällen nur zu geringen bis moderaten Ausbeuten führte, sollte im Folgenden nach möglichen Ursachen für diesen Befund gesucht werden.

Zunächst sollte die vermutete höhere katalytische Aktivität des Rhodiumkomplexes des Diolefinliganden **24** durch ein Konkurrenzexperiment nachgewiesen werden. Hierzu wurde eine 1:1-Mischung der Rhodiumkomplexe des Diolefins **24** und des Hybridliganden H-*galacto*-enoPhos (*ps-ent*-**62b**) *in situ* hergestellt (Schema 3.16). Da der Einsatz der Liganden **24** und *ps-ent*-**62b** zu enantiomeren Reaktionsprodukten führt, sollte sich der Aktivitätsunterschied ihrer Rhodiumkomplexe unmittelbar auf den im Versuch erzielten Enantiomerenüberschuss auswirken. Das Experiment wurde mit 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76j**) als Modellsubstrat durchgeführt, welches mit (*R,R*)-Ph-bod (**24**) das (+)-Enantiomer und mit H-*galacto*-enoPhos (*ps-ent*-**62b**) das (-)-Enantiomer des Additionsproduktes **90j** in jeweils 93%ee liefert (vgl. Tabelle 3.18, Eintrag 3 und Tabelle 3.19, Eintrag 3).



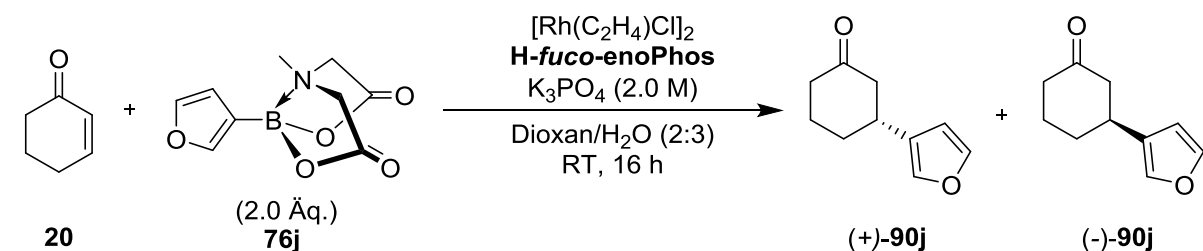
Schema 3.16: Konkurrenzexperiment mit (*R,R*)-Ph-bod (**24**) und H-*galacto*-enoPhos (*ps-ent*-**62b**).

Das Additionsprodukt **90j** wurde im Konkurrenzexperiment in einer Ausbeute von 74% und einer Enantioselektivität von 74%ee zugunsten des (+)-Enantiomers erhalten. Der Versuch belegt somit eindeutig die höhere Reaktivität des Diolefinliganden **24**, welcher die Bildung des (+)-Enantiomers von **90j** begünstigt.

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

Um mögliche Ursachen für die geringere Aktivität der Kohlenhydrat-Hybridliganden zu ermitteln, wurden im Anschluss Versuche zur Stabilität des Rhodiumkomplexes von *H-fuco-enoPhos* (**86**) mit unterschiedlichen Katalysatorladungen und Zugabestrategien durchgeführt (Tabelle 3.20).

Tabelle 3.20: Untersuchungen zur Stabilität des $[\text{Rh}(\text{H-fuco-enoPhos})\text{Cl}]_2$ -Komplexes.



Eintrag	H-fuco-enoPhos (86) [mol%]	$[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ [mol%]	Zugabe des Kat.	Ausbeute ^[a] [%]	ee ^[b] [%]
1	20	10	10 mol% zu Beginn	33	91 (+)
2	11	5	2.5 mol% zu Beginn, 2.5 mol% nach 4 h	25	92 (+)
3	11	5	2.5 mol% zu Beginn, 2.5 mol% nach 4 h ^[c]	26	92 (+)

^[a] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^[b] Bestimmt per GC an einer chiralen stationären Phase; ^[c] 1.0 Äq. MIDA zu Beginn, 1.0 Äq. MIDA nach 4 h.

Durch die Erhöhung der Menge des chiralen Rhodiumkomplexes auf 10 mol% wurde zunächst überprüft, ob durch eine höhere Katalysatorladung ein größerer Anteil der freigesetzten Boronsäure in den ersten Reaktionsstunden der 1,4-Additionsreaktion umgesetzt wird, anstatt zu protodeborieren. Wie in den zuvor durchgeführten NMR-Studien zur Zersetzung des MIDA-Boronats **76j** beobachtet werden konnte, zersetzt sich bereits innerhalb von 1 h die Hälfte des MIDA-Esters zur entsprechenden Boronsäure (Kapitel 3.3.4). Deshalb sollte die Erhöhung der Katalysatorladung bei einem weniger reaktiven bzw. weniger stabilen Katalysatorkomplex zu einer deutlichen Steigerung der Ausbeute führen. Entgegen der Erwartung wurde die Ausbeute bei Einsatz der vierfachen Katalysatorladung jedoch nur unwesentlich gesteigert (Eintrag 1). Nachfolgende Versuche, bei denen nach vier Stunden Reaktionszeit frischer *in situ* gebildeter $[\text{Rh}(\text{H-fuco-enoPhos})\text{Cl}]_2$ -Komplex bzw. weitere 1 Äq. MIDA-Boronat zur Reaktionsmischung gegeben wurden, führten ebenfalls zu keinen besseren Ergebnissen (Einträge 2 und 3). Mit maximal 26% konnte das Produkt auch hier nur in gleicher Ausbeute wie unter Standardbedingungen isoliert werden. Die erneute Zugabe des chiralen

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

Rhodiumkomplexes sollte allerdings auch bei einer geringen Stabilität des Katalysators zu einer Steigerung der Ausbeute führen. Aus den Ergebnissen der o.g. Experimente kann deshalb geschlossen werden, dass die katalytische Aktivität der Rhodiumkomplexe mit *glyco-enoPhos*-Liganden zwar geringer als die des Rhodiumkomplexes von (R,R)-Ph-bod (**24**) ausfällt, die niedrigen Ausbeuten in der konjugierten Addition heteroaromatischer Nucleophile jedoch nicht ausschließlich auf eine geringere Komplexstabilität zurückzuführen sind. So könnte das Dianion der *N*-Methyliminodiessigsäure, welches bei der Freisetzung von Boronsäuren aus MIDA-Boronaten anfällt, die Katalyse durch den Komplex des Olefin-Phosphinit-Hybridliganden behindern, z.B. indem es den Liganden aus dem aktiven Rhodiumkomplex verdrängt.

Da die enantioselektive Addition des Phenylboronsäure-MIDA-Esters (**76a**) im Gegensatz zu der heteroaromatischer MIDA-Boronate in hohen Ausbeuten gelang, wurde analog zu den zuvor durchgeführten NMR-Studien mit **76j** (Kapitel 3.3.4) auch die temperaturabhängige Zersetzung von **76a** untersucht (Abbildung 3.6).

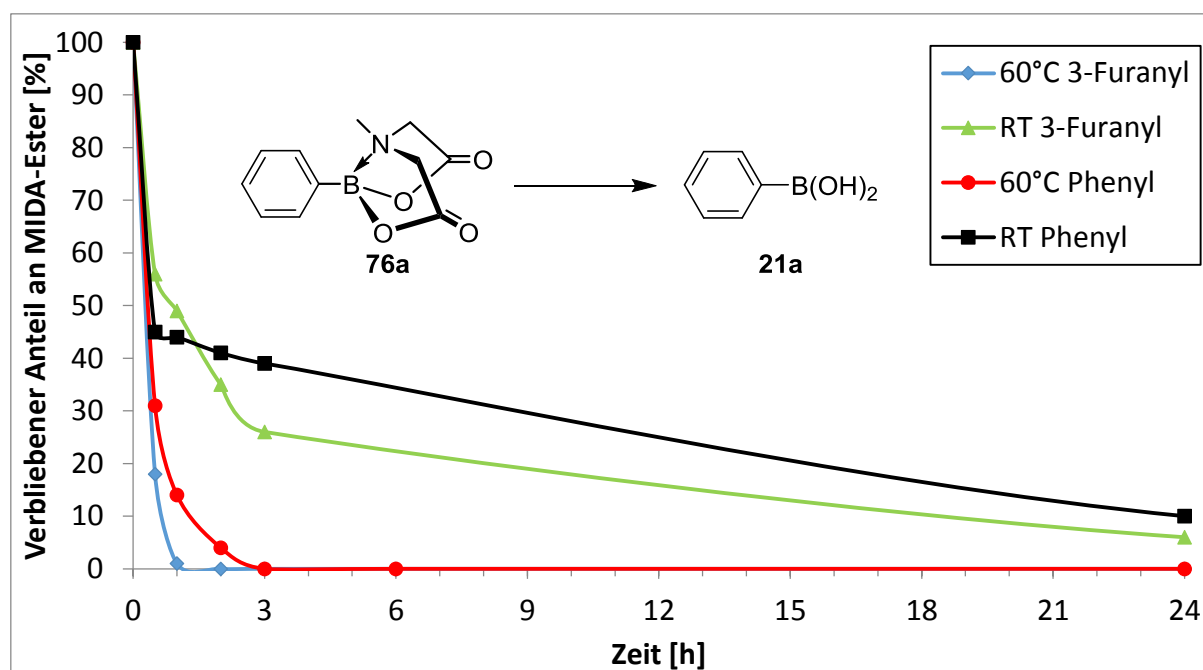
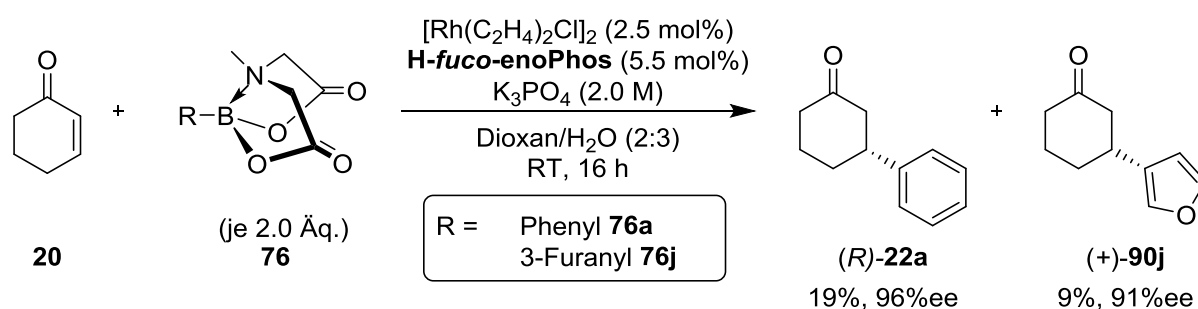


Abbildung 3.5: Temperaturabhängige Zersetzung von MIDA-Boronat **76a**.

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

Zunächst kann festgestellt werden, dass auch die Freisetzung von Phenylboronsäure aus MIDA-Boronat **76a** bei niedrigeren Temperaturen erheblich langsamer verläuft als bei höheren Temperaturen. So ist bei Raumtemperatur (schwarze Kurve) nach einer Reaktionszeit von 1 h noch knapp die Hälfte des MIDA-Esters vorhanden, während bei 60°C (rote Kurve) nur noch 14% verbleiben. Bei einer Temperatur von 60°C hat sich nach 3 h das gesamte MIDA-Boronat zersetzt, bei Raumtemperatur dagegen sind selbst nach 24 h noch ca. 10% vorhanden. Vergleicht man diese Werte nun mit denen aus der Zersetzungsstudie des 3-Furanylboronsäure-MIDA-Esters (**76j**) (grüne und blaue Kurven), so fällt auf, dass die Zersetzung des Phenyl-Derivats bei beiden Temperaturen etwas langsamer abläuft als die von **76j**. Neben einer höheren Stabilität der entsprechenden Boronsäure kann also außerdem davon ausgegangen werden, dass ihre langsamere Freisetzung zu einer höheren Ausbeute in der enantioselektiven Addition beiträgt.

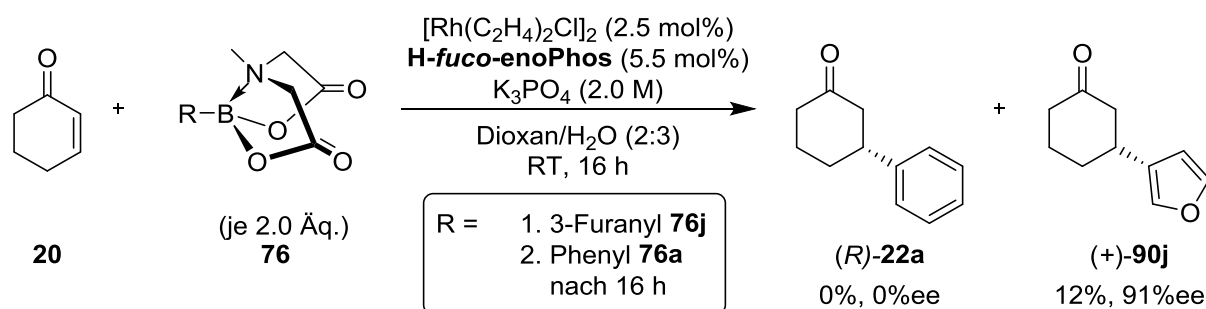
Zur Untermauerung dieser Ergebnisse wurden die MIDA-Ester **76a** und **76j** zeitgleich und in identischer Menge in der Reaktion mit Enon **20** eingesetzt. Aus den zuvor erläuterten Gründen sollte sich hierbei das Phenyl-Additionsprodukt **22a** in größerer Menge bilden als Verbindung **90j** mit dem 3-Furanylrest (Schema 3.17). In diesem Konkurrenzexperiment wurde das Phenyl-Additionsprodukt **22a** in einer Ausbeute von knapp 20% erhalten, während die Ausbeute für das 3-Furanylderivat **90j** bei 9% lag. Wie vermutet führen also die langsamere Freisetzung der Boronsäure aus dem Phenyl-MIDA-Derivat **76a** sowie ihre höhere Stabilität zu besseren Resultaten in der Reaktion mit Cyclohexenon (**20**).



Schema 3.17: Konkurrenzexperiment zwischen MIDA-Ester **76a** und **76j**.

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

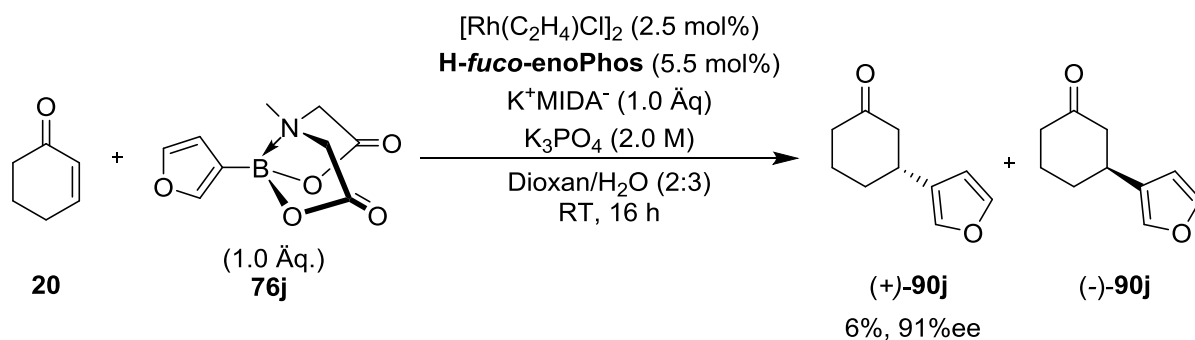
Abschließend wurde eine mögliche Inhibierung des chiralen $[\text{Rh}(\text{H-fuco-enoPhos})\text{Cl}]_2$ -Komplexes durch die bei Freisetzung der Boronsäure anfallende *N*-Methyliminodiessigsäure untersucht. Hierzu wurde zuerst das Konkurrenzexperiment zwischen Phenyl-MIDA-Boronat (**76a**) und 3-Furanyl-MIDA-Boronat (**76j**) wiederholt, indem zunächst das heteroaromatische MIDA-Boronat **76j** und nach einer Reaktionszeit von 16 h der Phenylboronsäure-MIDA-Ester (**76a**) zur Reaktionsmischung gegeben wurde. Im Falle einer Inhibierung des Katalysators durch das MIDA-Abbauprodukt *N*-Methyliminodiessigsäure, sollte ausschließlich das 3-Furanyl-Additionsprodukt **90j** erhalten werden und die spätere Zugabe von **76a** zu keiner Bildung des Phenyladditionsprodukts **22a** führen. (Schema 3.18). Tatsächlich wurde bei der zeitversetzten Zugabe der beiden MIDA-Boronate ausschließlich das Additionsprodukt des anfänglich hinzugefügten 3-Furanyl-MIDA-Esters (**76j**) gebildet. Der Zusatz der stabilisierten Boronsäure **76a** nach 16 h führte zu keiner Bildung der entsprechenden Verbindung **22a**.



Schema 3.18: Konkurrenzexperiment zur Untersuchung einer potentiellen MIDA-Hemmung.

Um die Deaktivierung der chiralen Rhodiumspezies in einem direkten Experiment nachweisen zu können, wurde der Katalysatorkomplex wie gewöhnlich hergestellt und anschließend mit 1.0 Äq. MIDA-Kaliumsalz versetzt, welches durch Reaktion von *N*-Methyliminodiessigsäure mit Kaliumcarbonat dargestellt wurde. Erst danach wurde der Reaktionsmischung 1.0 Äq. des 3-Furanyl-MIDA-Boronats (**76j**) zugesetzt. In dem auf die Weise durchgeführten Versuch bildete sich das Additionsprodukt **90j** nur in einer sehr geringen Ausbeute von 6% (Schema 3.19).

3.3 Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nucleophile

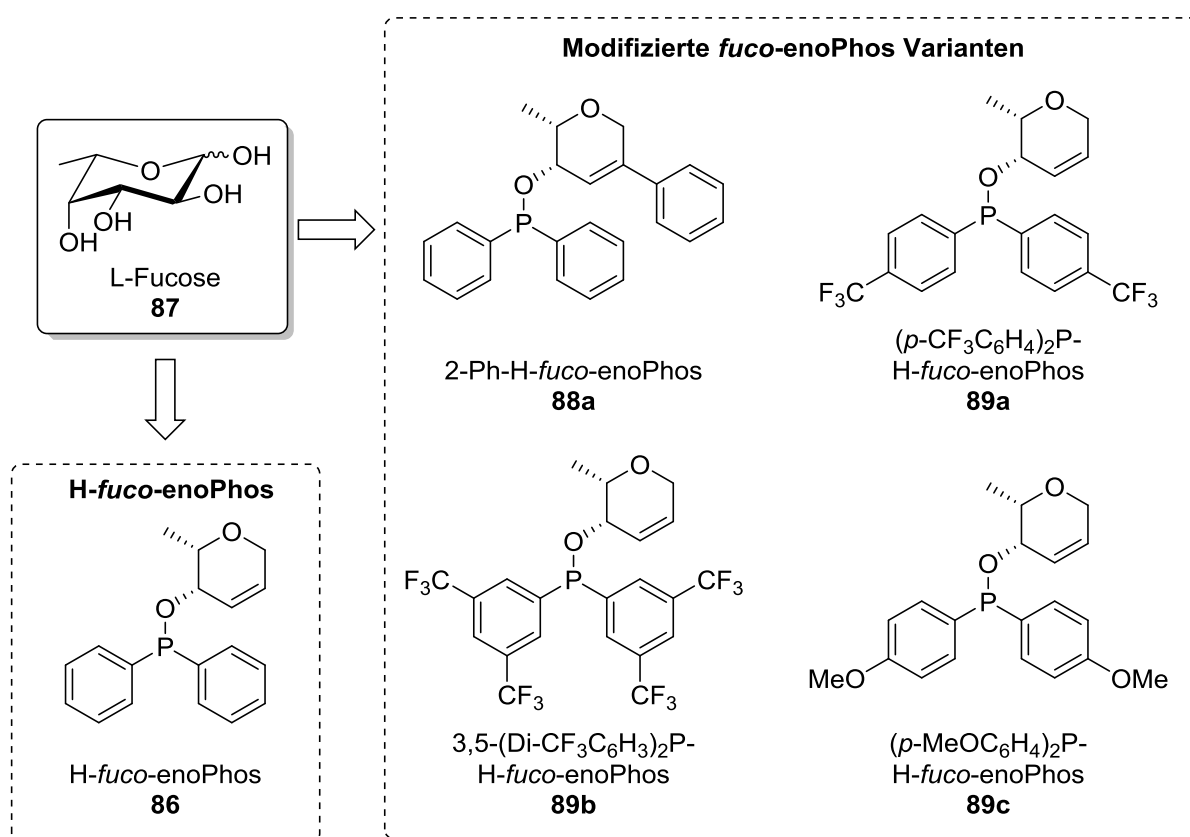


Schema 3.19: Deaktivierung des $[\text{Rh}(\text{H-fuco-enoPhos})\text{Cl}]_2$ -Komplexes durch MIDA-Kaliumsalz.

Dieses Ergebnis bestätigt die Vermutung, dass der katalytische Prozess durch die Anwesenheit größerer Mengen des Kalium-MIDA-Salzes negativ beeinflusst wird. Die Ursache hierfür könnte sein, dass der katalytisch aktive Rhodiumkomplex durch das MIDA-Salz deaktiviert wird, was entweder durch die Verdrängung des Olefin-Phosphinit-Liganden vom Rhodiumzentrum oder durch zusätzlicher Koordinierung des MIDA-Salzes an den intakten Rhodiumkomplex erfolgen kann. Eine Inhibierung der 1,4-Addition durch eine Konkurrenzreaktion von **20** mit dem MIDA-Salz konnte dagegen durch die Aufnahme und Vergleich von ^1H -NMR-Spektren von Cyclohexenon (**20**) sowie einer Mischung aus **20** und dem MIDA-Salz ausgeschlossen werden. Studien von SATILMIS^[79] zur Aktivierung α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen durch sekundäre Amine in 1,4-Additionen heteroaromatischer MIDA-Boronate zeigten zudem, dass sich die Gegenwart von stickstoffhaltigen Verbindungen nicht generell negativ auf die Additionsreaktion auswirkt. Die besseren Ergebnisse für die 1,4-Addition in Gegenwart des Rhodiumkomplexes von (*R,R*)-Ph-bod (**24**) können neben der höheren Reaktivität des Komplexes auch durch eine stärkere Bindung des Liganden an das Rhodiumzentrum begründet sein. Die Verdrängung des Liganden durch das MIDA-Anion wird hierdurch möglicherweise verlangsamt. Um diese Annahme endgültig zu bestätigen, wären jedoch weitere Studien nötig, welche aber im Rahmen der vorliegenden Arbeiten nicht mehr durchgeführt werden konnten.

4 Zusammenfassung

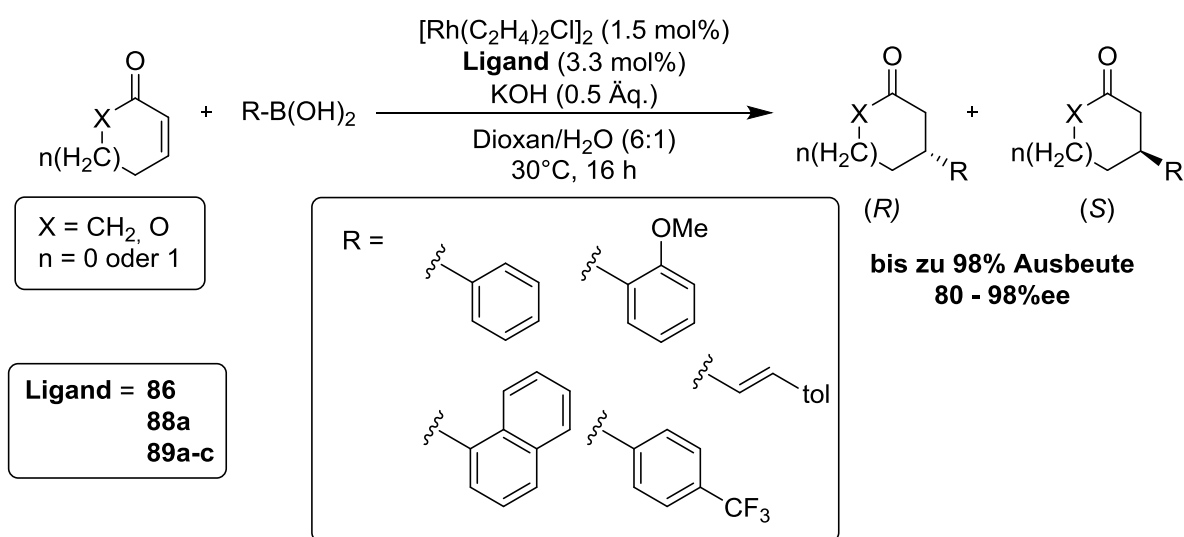
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zunächst verschiedene Olefin-Phosphinit-Hybridliganden auf Basis des Monosaccharids L-Fucose (**87**) dargestellt. Hierbei wurde in einer effizienten Syntheseroute zunächst der zu H-*rhamno*-enoPhos (**68**) *pseudo*-enantiomere 4,5-*cis*-konfigurierte Ligand H-*fuco*-enoPhos (**86**) synthetisiert. Anschließend wurden weitere Varianten von *fuco*-enoPhos mit elektronisch modifizierten Phosphinitdonorzentren (**89a-c**) dargestellt. Zudem wurde eine neue Synthesesequenz zur Darstellung von *fuco*-konfigurierten Liganden mit zusätzlichen Substituenten an der olefinischen Doppelbindung entwickelt und mit dem Liganden 2-Ph-H-*fuco*-enoPhos (**88a**) ein erster Vertreter dieses Typs synthetisiert (Schema 4.1).



Schema 4.1: Neue Hybridliganden auf Basis von L-Fucose (**87**).

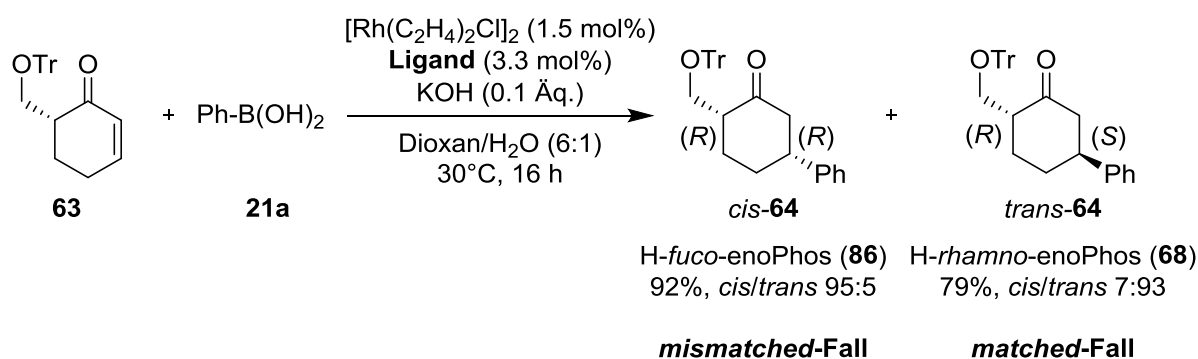
Alle neuen *fuco*-Liganden sowie der *pseudo*-enantiomere Ligand H-*rhamno*-enoPhos (**68**) wurden anschließend in der Rhodium(I)-katalysierten asymmetrischen 1,4-Addition von

Boronsäuren an cyclische Enone und Enoate getestet. Hierbei konnten sowohl elektronenarme und -reiche Arylboronsäuren sowie Alkenylboronsäuren mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten umgesetzt werden (Schema 4.2). Dabei fungieren die *fuco*- und *rhamno*-konfigurierten Liganden als hocheffiziente *pseudo*-Enantiomere und liefern ausnahmslos die enantiomeren Additionsprodukte. In Kombination mit den zuvor von GRUGEL durchgeführten Studien zur Verwendung von *pseudo*-enantiomeren *gluco*- und *galacto*-konfigurierten Hybridliganden, kann festgehalten werden, dass die 4,5-*cis*-konfigurierten Liganden *fuco*- und *galacto*-enoPhos **86** und *ps-ent*-**62** zu Rhodiumkomplexen mit einer höheren katalytischen Aktivität führen, als die 4,5-*trans*-konfigurierten Liganden *gluco*- und *rhamno*-enoPhos **62** und **68**. In den durchgeführten 1,4-Additionsstudien wurde außerdem festgestellt, dass sowohl die elektronische Modifizierung des Phosphor- als auch die sterische Modifizierung des Olefindonors der Liganden zu einer Verringerung der katalytischen Aktivität ihrer Rhodiumkomplexe führt. So konnten die elektronisch modifizierten Liganden **89a-c** zwar überwiegend gute bis sehr gute Enantioselektivitäten und moderate bis gute Ausbeuten in der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion erzielen, ihre Resultate blieben jedoch deutlich hinter denen des Standardliganden **86** zurück. Die Einführung eines zusätzlichen Substituenten an der olefinischen Doppelbindung führt zu einem starken Verlust an katalytischer Aktivität für den entsprechenden Rhodiumkomplex. Hier scheint die Koordinierung des Liganden an das Übergangsmetall durch den zusätzlichen Phenylsubstituenten stark behindert zu sein.



Schema 4.2: Einsatz der neuen *fuco*-Liganden **86**, **88a** und **89a-c** in der 1,4-Addition von Boronsäuren an Enone und Enoate.

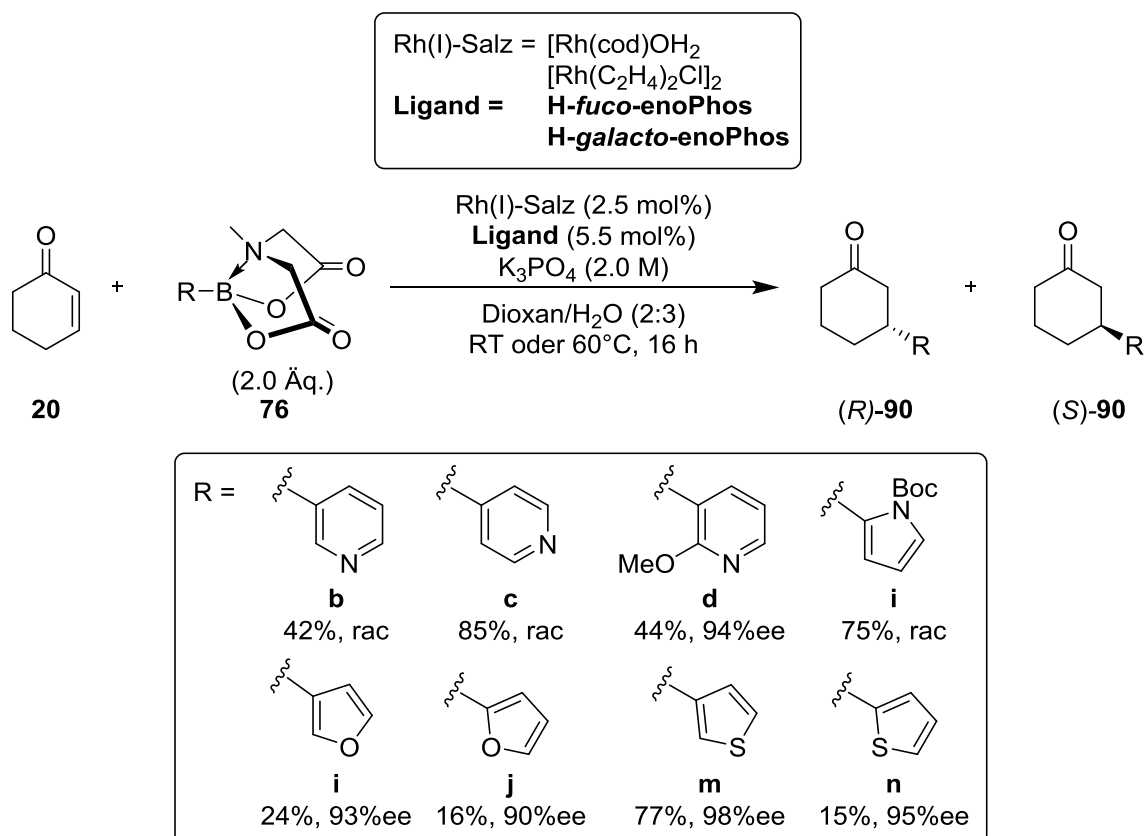
Die Liganden *H-rhamno-enoPhos* (**68**) und *H-fuco-enoPhos* (**86**) wurden außerdem erfolgreich in der diastereoselektiven 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**21a**) an das chirale Enon **63** eingesetzt. Dabei führte die Verwendung des *rhamno*-Liganden **68** zu einer deutlichen Verbesserung der unter Substratkontrolle erzielten Resultate (*matched*-Fall). Im *mismatched*-Fall, bei dem die Substratkontrolle und die asymmetrische Induktion durch den *fuco*-Liganden **86** gegeneinander wirken, wurde die Substratkontrolle sehr effektiv durch den Liganden übersteuert (Schema 4.3).



Schem 4.3: Diastereoselektive 1,4-Addition an das chirale Enon **63**.

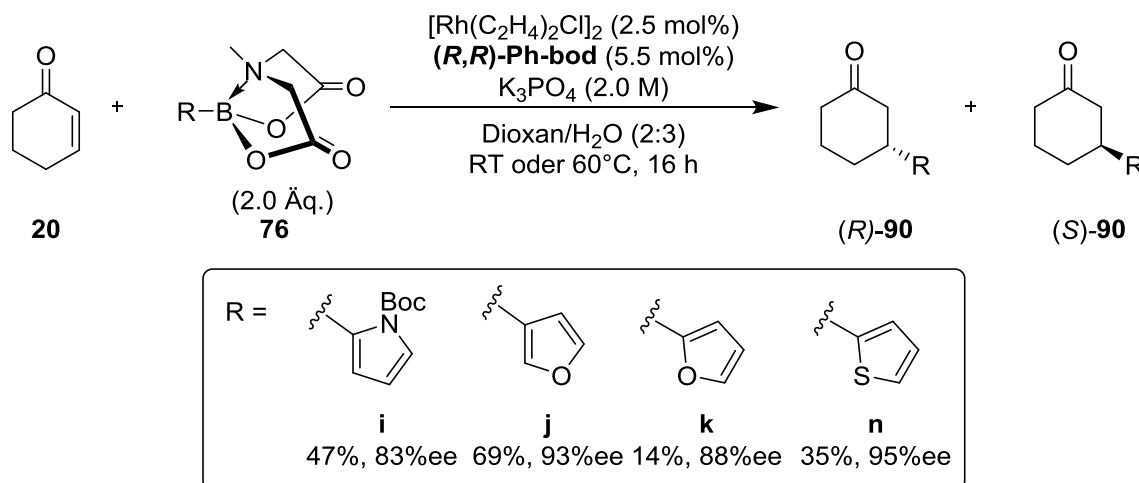
Der Schwerpunkt dieser Dissertation lag auf der Entwicklung einer Methode zur rhodiumkatalysierten 1,4-Addition anspruchsvoller heteroaromatischer Boronsäure-Nukleophile. Hierzu sollten MIDA-Boronate mit Heteroarylresten als stabilisierte Boronsäurederivate eingesetzt werden. Mit Hilfe des Phenylboronsäure-MIDA-Esters (**76a**), der ein deutlich weniger labiles Substrat darstellt als heteroaromatische MIDA-Boronate, wurden zunächst Reaktionsbedingungen entwickelt, die eine erfolgreiche Addition dieses Derivats an Cyclohexenon (**20**) erlaubten. Erste Studien zur 1,4-Addition heteroaromatischer MIDA-Boronate wurden mit dem 3-Pyridyl-MIDA-Ester (**76b**) durchgeführt. Durch die Optimierung der zuvor entwickelten Reaktionsbedingungen mit MIDA-Boronat **76b** konnten anschließend verschiedene schwefel-, sauerstoff- und stickstoffhaltige heteroaromatische MIDA-Ester **76** in racemischen Additionsreaktionen in moderaten bis guten Ausbeuten umgesetzt werden (Schema 4.4). Unter Verwendung der *fuco*- und *galacto*-konfigurierten Liganden **86** und *ps-ent*-**62** gelang außerdem die asymmetrische Addition vieler Heteroaryl-Substituenten in überwiegend sehr guter Enantioselektivität. Die Additionsprodukte wurden dabei jedoch in deutlich geringeren Ausbeuten erhalten als die entsprechenden Racemate.

Deshalb wurde anschließend der zeitliche Verlauf der Zersetzung von heteroaromatischen MIDA-Boronaten am Beispiel von 3-Furanyl-MIDA-Estern (**76j**) in einer $^1\text{H-NMR}$ -Studie genauer untersucht. Hierbei wurde eine starke Temperaturabhängigkeit der Zersetzungsgeschwindigkeit beobachtet: Die Freisetzung der entsprechenden Boronsäure aus dem MIDA-Boronat verlief bei Raumtemperatur um ein vielfaches langsamer als bei höheren Temperaturen. Bei den daraufhin erneut durchgeführten konjugierten Additionen der MIDA-Boronate bei Raumtemperatur, konnten die Ausbeuten und Stereoselektivitäten für sauerstoff- und schwefelhaltige Heteroaryl-MIDA-Boronate deutlich verbessert werden. Sogar das sehr anspruchsvolle 2-Furanyl-MIDA-Boronat (**76k**), welches eine Boronsäure liefert, die sehr stark zur Zersetzung unter Protodeborierung neigt, wurde erstmals erfolgreich enantioselektiv an das Enon **20** addiert. Mit bis zu 90%ee konnten hierbei hervorragende Enantioselektivitäten erzielt werden, wobei **90k** jedoch lediglich in bescheidener Ausbeute erhalten wurde (Schema 4.4).



Schema 4.4: Konjugierte Addition heteroaromatischer MIDA-Boronate **76**.

Die Verwendung des kommerziell erhältlichen Dienliganden *(R,R)*-Ph-bod (**24**) unter der erfolgreich entwickelten Methode zur 1,4-Addition heteroaromatischer MIDA-Boronate, führte in vielen Fällen zu einer deutlichen Erhöhung der Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Schema 4.5).



Schema 4.5: Asymmetrische 1,4-Addition von Heteroaryl-MIDA-Estern mit *(R,R)*-Ph-bod (**24**).

In einem Konkurrenzexperiment zwischen den katalytisch aktiven Rhodiumkomplexen von *(R,R)*-Ph-bod (**24**) und *H-galacto-enoPhos* (*ps-ent*-**62b**) wurde daraufhin eine höhere katalytische Aktivität des Komplexes mit dem Dienliganden beobachtet. Weiterführende Studien ergaben darüber hinaus, dass die katalytische Aktivität der Rhodium-*glyco-enoPhos*-Komplexe in Anwesenheit von Salzen der *N*-Methyliminodiessigsäure, welche als Nebenprodukte bei der Reaktion mit MIDA-Boronaten anfallen, stark reduziert ist.

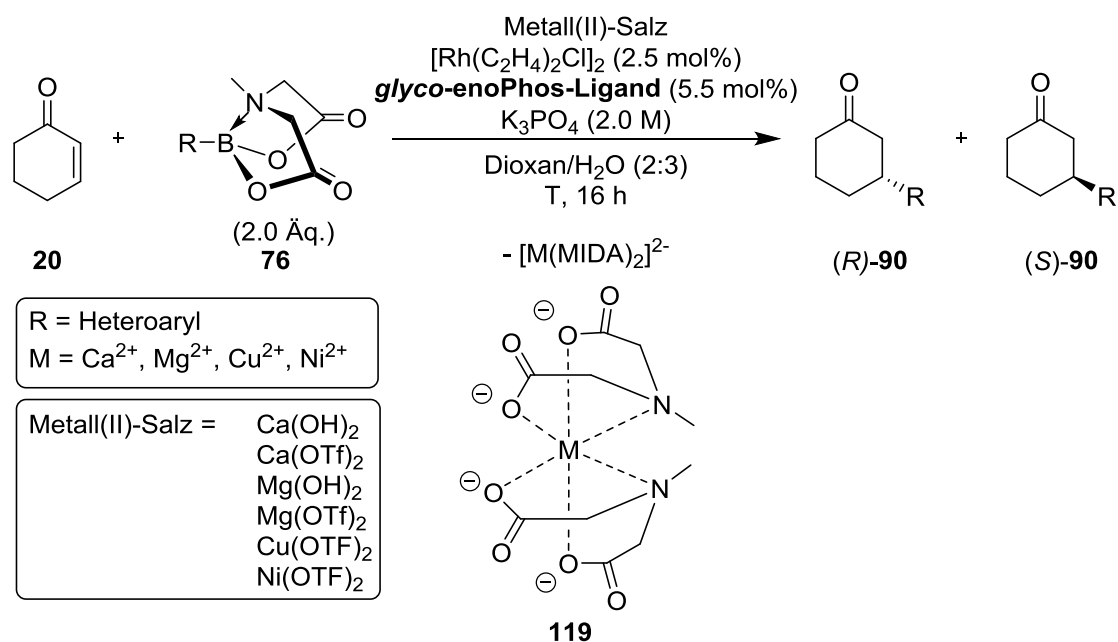
Insgesamt kann festgehalten werden, dass im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich eine Methode zur konjugierten Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten entwickelt werden konnte und verschiedene stickstoff-, sauerstoff- und schwefelhaltige Heteroarylsubstituenten racemisch wie auch asymmetrisch in dieser Reaktion umgesetzt wurden. Aufgrund der Deaktivierung des chiralen $[\text{Rh}(\text{H-glyco-enoPhos})\text{Cl}]_2$ -Komplexes durch das bei der Reaktion anfallende MIDA-Abbauprodukt *N*-Methyliminodiessigsäure konnten die Additionsprodukte zwar meistens in hohen Enantioselektivitäten, jedoch oft nur in moderaten Ausbeuten isoliert werden. Zur weiteren Optimierung der Reaktion sind deshalb zusätzliche Studien notwendig.

5 Ausblick

In der vorliegenden Dissertation wurde erfolgreich eine Methode für die asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller heteroaromatischer Nukleophile an cyclische Enone entwickelt, wobei stabilisierte MIDA-Boronate als Surrogate für die empfindlichen Heteroarylboronsäuren eingesetzt wurden. Mit den kohlenhydratbasierten *glyco*-enoPhos-Liganden **86** und *ps-ent*-**62** wurden die Additionsprodukte zwar überwiegend in hoher Enantioselektivität, jedoch häufig in niedrigen Ausbeuten isoliert, während der Einsatz des kommerziell erhältlichen Dienliganden (*R,R*)-Ph-bod (**24**) zu deutlich höheren Ausbeuten führte.

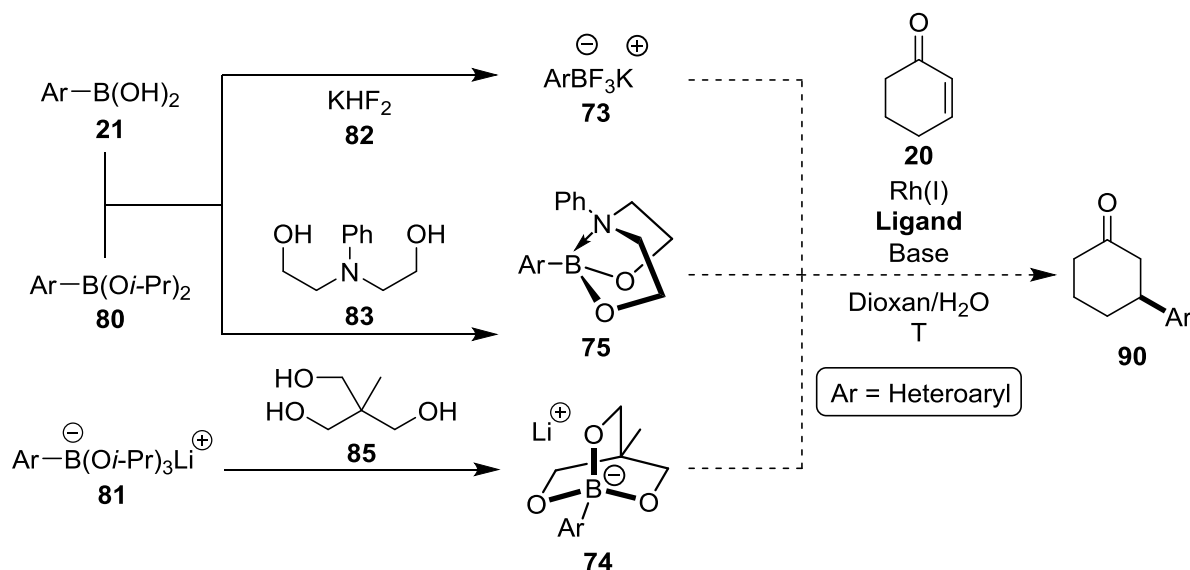
In zukünftigen Arbeiten sollte deshalb zunächst die Störung der rhodiumkatalysierten 1,4-Addition durch Salze der *N*-Methyliminodiessigsäure genauer untersucht werden. Um in Erfahrung zu bringen, ob die Ursache hierfür eine Verdrängung des Olefin-Phosphinit-Liganden vom Rhodiumzentrum oder eine zusätzlicher Koordinierung des MIDA-Salzes an den intakten Rhodiumkomplex ist, könnten deshalb NMR-Studien zum chiralen Rhodiumkomplex in Gegenwart des Abbauproduktes durchgeführt werden. Außerdem sollte überprüft werden, ob die Zugabe eines Überschusses an Kalium-MIDA-Salz zum Rhodium-Komplex des Dienliganden **24** ebenfalls zu einer Absenkung der katalytischen Aktivität führt.

Desweiteren sollte nach Möglichkeiten gesucht werden diese Inhibierung zu vermeiden. Ein Ansatz hierzu ist z.B. die Zugabe von Metallsalzen zur Reaktionsmischung, die selektiv einen stabilen Komplex mit dem bei der Reaktion entstehenden MIDA-Dianion bilden, um es so abzufangen. Da das MIDA-Anion eine strukturelle Analogie zum Komplexbildner EDTA aufweist, kommen hierfür Calcium-, Magnesium-, Kupfer(II)- oder Nickel(II)-Salze in Frage (Schema 5.1).



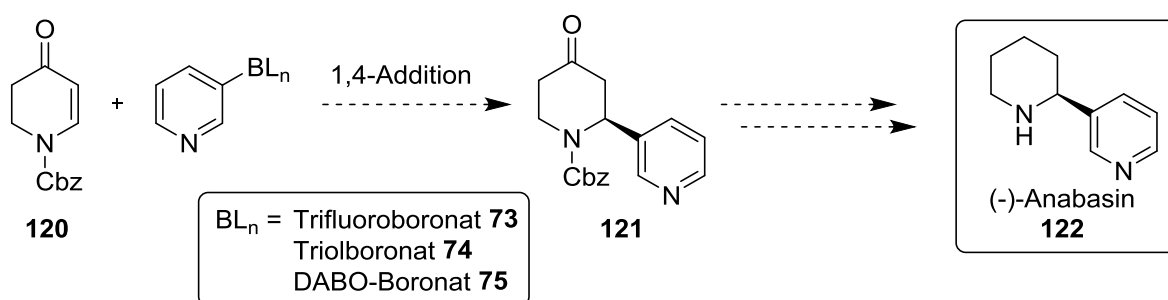
Schema 5.1: Entfernung von MIDA-Anionen aus der Reaktionsmischung der 1,4-Additionsreaktion durch Chelatbildung mit Ca-, Mg-, Cu(II)- oder Ni(II)-Salzen.

Eine weitere Option, um zu Additionsprodukten mit heteroaromatischen Resten in hohen Ausbeuten zu gelangen, stellt die Verwendung anderer stabilisierter Boronsäurederivate dar. Mögliche Kandidaten hierfür sind Organotrifluorboronate **73**, Lithium-Organotriolboronate **74** oder DABO-Boronate **75**. Diese sind im Gegensatz zu MIDA-Boronaten jedoch vielfach nicht kommerziell erhältlich und müssen aus den entsprechenden Boronsäuren dargestellt werden. Trifluor- und Triolboronate sind besonders interessante Kandidaten für Studien mit alternativen Boronsäurereagenzien, da einige ihrer Derivate bereits erfolgreich in asymmetrischen 1,4-Additionen aromatischer Reste^[56] und substituierter Thienyl- und Pyridylheteroaromaten^[58] verwendet wurden. Ferner sollten ihre Zersetzungsprodukte keinen störenden Effekt auf die Aktivität des Katalysators ausüben. Die Methodenentwicklung zur Verwendung solcher Boronsäurederivate in der konjugierten Addition heteroaromatischer Nukleophile ist deshalb ein weiteres wichtiges Ziel (Schema 5.2).



Schema 5.2: Synthese alternativer stabilisierter Boronsäurederivate zur Verwendung in der 1,4-Addition.

Insbesondere sollte eine Methode für die asymmetrische Addition von Boronsäurenucleophilen mit unsubstituierten Pyridylresten entwickelt werden. Der stereoselektive Transfer des 3-Pyridylsubstituenten, welcher mit MIDA-Estern bisher nicht gelang, wäre präparativ sehr interessant. Durch die konjugierte Addition eines geeigneten Nucleophils mit diesem Heteroaromaten an 2,3-Dihydro-4-pyridon (**120**) könnte in einem Schritt das Additionsprodukt **121** aufgebaut werden, welches analog zu einer Synthese von POLLINI^[80] in wenigen Stufen in das Alkaloid (-)-Anabasin (**122**) überführt werden kann (Schema 5.3).



Schema 5.3: Darstellung des Alkaloids (-)-Anabasin (**122**) über eine asymmetrische 1,4-Addition als Schlüsselschritt

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

6.1.1 Verwendete Chemikalien

Reaktionen mit sauerstoff- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Chemikalien wurden in zuvor ausgeheizten Glasgefäßen unter Stickstoff- bzw. Argonatmosphäre durchgeführt. Spritzen und Kanülen wurden vor ihrer Verwendung mit dem entsprechenden Schutzgas gespült.

Trockene Lösungsmittel wurden entweder durch Destillation über geeigneten Trockenmitteln unter Stickstoffatmosphäre (DCM über Calciumhydrid, Methanol über Magnesiumspänen und THF über Natrium/Benzophenonketyl), aus einer Lösungsmitteltrochnungsanlage der Firma M. Braun (Diethylether, Toluol), oder direkt von den Firmen Acros (1,4-Dioxan, DMF, Pyridin, Triethylamin), Fluka (Acetonitril, DMSO) und Fisher Scientific (Ethanol) erhalten. Das Entgasen von Lösungsmitteln erfolgte nach dem freeze-pump-thaw-Verfahren.

Deuterierte Lösungsmittel zur Aufnahme von NMR-Spektren (Chloroform- d_1 , Methanol- d_4 , 1,4-Dioxan- d_8 und D_2O) wurden von der Firma Deutero GmbH bezogen.

Säulenchromatographien wurden mit Kieselgel der Firma Merck (Korngröße 35 – 70 μm) bei leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Laufmittel sind den jeweiligen Versuchsbeschreibungen zu entnehmen.

Dünnschichtchromatographien wurden mit kieselgelbeschichteten Aluminiumplatten des Typs 60 F254 der Firma Merck und anschließender Detektierung durch UV-Licht der Wellenlänge 336 nm durchgeführt. Zusätzlich wurden die Chromatographiekarten mit *p*-Anisaldehyd/Schwefelsäure (10%) in Ethanol, wässriger Kaliumpermanganat-Lösung (0.5 mol/L) oder Cer(IV)-sulfat/Molybdätophosphorsäure in 8%iger Schwefelsäure benetzt und anschließend erhitzt.

6.1.2 Instrumentelle Analytik

NMR-Spektren wurden mit einem Avance 400 - Spektrometer der Firma Bruker aufgenommen. ^1H -NMR-Spektren wurden bei einer Frequenz von 200 bzw. 400 MHz, ^{13}C -NMR-Spektren bei 100 MHz und ^{31}P -NMR-Spektren bei 162 MHz aufgenommen. Die Signalzuordnung erfolgte teilweise mit Hilfe der 2D-NMR-Methoden ^1H - ^1H -COSY und HSQC. Chemische Verschiebungen δ werden in ppm, Kopplungskonstanten J in Hz angegeben.

Zur Aufnahme der Spektren wurden Chloroform- d_1 , Methanol- d_4 , 1,4-Dioxan- d_8 und D_2O verwendet. Zur Kalibrierung der ^{31}P -NMR-Spektren wurde eine wässrige H_3PO_4 -Lösung (85%) als externer Standard eingesetzt. Die Kalibrierung der ^1H -NMR und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte mit Hilfe der Restprotonensignale des deuterierten Lösungsmittels:

Tabelle 6.1: Restprotonensignale der verwendeten Lösungsmittel.

Lösungsmittel	^1H -NMR	^{13}C -NMR
Chloroform- d_1	$\delta = 7.24$ ppm	$\delta = 77.0$ ppm
Methanol- d_4	$\delta = 3.35$ ppm	$\delta = 49.3$ ppm
1,4-Dioxan- d_8	$\delta = 3.55$ ppm	$\delta = 66.6$ ppm
D_2O	$\delta = 4.79$ ppm	-

Folgende Abkürzungen werden für die Kennzeichnung von Signalmultiplizitäten verwendet:

Tabelle 6.2: Abkürzungen für Signalmultiplizitäten.

Signalmultiplizität	Abkürzung
Singulett	s
Breites Singulett	bs
Dublett	d
Triplett	t
Quartett	q
Multipllett	m

Die Kennzeichnung von Kombinationen der Signalmultiplizitäten erfolgt entsprechend aus den Kombinationen der jeweiligen Abkürzungen als dd, ddd, dddd, dt, dq.

Massenspektren wurden nach dem Elektronenspray-Verfahren (ESI) mit einem Micromass LCT-Gerät der Firma Waters aufgenommen. Die Injektion der Proben erfolgte im Loop-Modus einer Alliance 2695 HPLC-Anlage der Firma Waters.

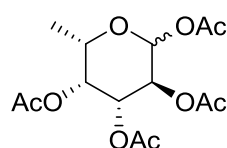
Chirale Gaschromatographie zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen wurde mit einem HP-5890 II-Gerät der Firma Hewlett-Packard mit einem Flammenionisationsdetektor und Wasserstoff als Trägergas durchgeführt. Die Trennung der Enantiomere erfolgte mit einer chiralen Hydrodex- β PM Chromatographiesäule (50 m, 0.25 mm, 723370) der Firma Machery-Nagel. Die verwendeten Messmethoden sind den jeweiligen Versuchsbeschreibungen zu entnehmen.

Spezifische Drehwerte $[\alpha]$ wurden mit einem Instrument des Typs Perkin-Elmer 341 bei einer Wellenlänge von 593.3 nm in einer Quarzglaszelle der Länge 1 dm aufgenommen. Lösungsmittel und Probenkonzentrationen c (in g/100 mL) sind den jeweiligen Versuchsbeschreibungen zu entnehmen.

6.2 Darstellung chiraler Olefin-Phosphor-Hybridliganden auf Basis von 6-Desoxy-L-Monosacchariden

6.2.1 Synthese von H-*fuco*-enoPhos

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-L-fucopyranosid (**91**)^[67]

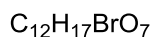
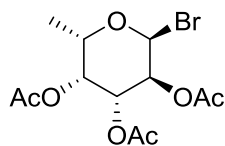


$C_{14}H_{20}O_9$
Exact Mass: 332,1107
Molecular Weight: 332,3050

L-Fucose (**87**) (30.00 g, 183.00 mmol) wurden in 400 mL Pyridin suspendiert und mit Essigsäureanhydrid (345 mL, 3.65 mol) versetzt. Die Mischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 4:1) auf Eiswasser (300 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit kalter, wässriger HCl-Lösung (4 M, 400 mL) und gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (400 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde Rohprodukt **91** als gelber Sirup in quantitativer Ausbeute erhalten (60.72 g, 183.00 mmol) und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt verwendet.

$[\alpha]_D^{20} = +92.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6.31$ (d, $J_{H1-H2} = 2.8$ Hz, 1 H, H-1), 5.37 – 5.23 (m, 3 H, H-2, H-3, H-4), 4.25 (qd \approx q, $J_{H4-H5} \approx 0$ Hz, $J_{H5-H6} = 6.5$ Hz, 1 H, H-5), 2.16, 2.12, 1.99, 1.98 (jeweils s, jeweils 3 H, CH₃CO), 1.13 (d, $J_{H5-H6} = 6.5$ Hz, 3 H, H-6) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 170.5$, 170.2, 169.9, 169.1 (jeweils C, CH₃C=O), 89.9 (CH, C-1), 70.6 (CH, C-3), 67.8 (CH, C-4), 67.3 (CH, C-5), 66.4 (CH, C-2), 20.9, 20.7, 20.6, 20.5 (jeweils CH₃, C=CH₃CO), 15.9 (CH₃, C-6) ppm; **HRMS (ESI+):** berechnet C₁₄H₂₀O₉Na [M + Na]⁺ 355.1005; gefunden: 355.1002.

2,3,4-Tri-O-acetyl- α -L-fucopyranosyl bromid (92)^[68]



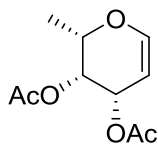
Exact Mass: 352,02

Molecular Weight: 353,17

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-L-fucopyranosid (**91**) (30.00 g, 90.27 mmol) wurde in 70 mL Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, portionsweise mit HBr (30% in Essigsäure, 70 mL, 399 mmol) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 4:1) wurde das Gemisch auf Eiswasser (100 mL) gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Dichlormethan (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (150 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde Fucosylbromid **92** als brauner Sirup in quantitativer Ausbeute isoliert (31.88 g, 90.27 mmol) und ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion weiterverwendet.

$[\alpha]_D^{20} = -172.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6.66$ (d, $J_{H1-H2} = 3.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.37 (dd, $J_{H2-H3} = 10.6$ Hz, $J_{H3-H4} = 3.3$ Hz, 1 H, H-3), 5.32 (dd, $J_{H3-H4} = 3.3$ Hz, $J_{H4-H5} = 1.3$ Hz, 1 H, H-4), 4.99 (dd, $J_{H1-H2} = 3.9$ Hz, $J_{H2-H3} = 10.6$ Hz, 1 H, H-2), 4.37 (qd \approx q, $J_{H4-H5} \approx 0$ Hz, $J_{H5-H6} = 6.5$ Hz, 1 H, H-5), 2.14, 2.07, 1.97 (jeweils s, jeweils 3 H, CH₃CO), 1.18 (d, $J_{H5-H6} = 6.5$ Hz, 3 H, H-6) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 170.2, 170.1, 169.8$ (jeweils C, CH₃C=O), 89.2 (CH, C-1), 69.9 (CH, C-4), 69.8 (CH, C-5), 68.4 (CH, C-3), 67.8 (CH, C-2), 20.7, 20.6, 20.5 (jeweils CH₃, CH₃CO), 15.5 (CH₃, C-6) ppm; **HRMS (ESI+):** nicht detektierbar.

3,4-Di-O-acetyl-L-fucal (93)^[69]

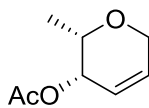


C₁₀H₁₄O₅
Exact Mass: 214,0841
Molecular Weight: 214,2170

Unter Argonatmosphäre wurde Zinkstaub (33.30 g, 0.51 mol) und 1-Methylimidazol (6.77 mL, 84.93 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (250 mL) suspendiert. Anschließend wurde in 90 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöstes Fucosylbromid **92** (30.00 g, 84.93 mmol) zur Reaktionsmischung gegeben und die Suspension für 1 h refluxiert (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1). Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 4:1) lieferte Fucal **93** als langsam auskristallisierenden Sirup (14.27 g, 66.61 mmol) in 78% Ausbeute.

$[\alpha]_D^{20} = +11.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6.43$ (dd, $J_{H1-H2} = 6.3$ Hz, $J_{H1-H3} = 1.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.57 – 5.53 (m, 1 H, H-3), 5.27 – 5.23 (m, 1 H, H-4), 4.64 - 4.59 (m, 1 H, H-2), 4.18 (qd \approx q, $J_{H4-H5} \approx 0$ Hz, $J_{H5-H6} = 6.6$ Hz, 1 H, H-5), 2.12, 1.98 (jeweils s, jeweils 3 H, CH₃CO), 1.24 (d, $J_{H5-H6} = 6.6$ Hz, 3 H, H-6) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 170.7$, 170.4 (jeweils C, CH₃C=O), 146.1 (CH, C-1), 98.2 (CH, C-2), 71.5 (CH, C-3), 66.2 (CH, C-4), 65.0 (CH, C-5), 20.9, 20.7 (jeweils CH₃, C=CH₃CO), 16.5 (CH₃, C-6) ppm; **HRMS (ESI+):** berechnet C₁₀H₁₄O₅Na [M + Na]⁺ 237.0739; gefunden: 237.0739.

4-O-Acetyl-1,5-anhydro-2,3,6-trideoxy-L-threo-hex-2-enitol (94)

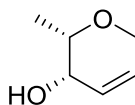


$C_8H_{12}O_3$
Exact Mass: 156,0786
Molecular Weight: 156,1810

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde 3,4-Di-O-acetyl-L-fucal (**93**) (10.00 g, 46.68 mmol) in trockenem Dichlormethan (35 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde mit Triethylsilan (37.00 mL, 233.41 mmol) versetzt und für 5 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Bortrifluorid-Diethyletherat (46.5 Gew% Lösung in Diethylether, 2.34 mL, 18.67 mmol) tropfenweise zur Reaktionsmischung gegeben und die Lösung für weitere 90 min gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 3:1) wurde die Mischung mit einer gesättigten, wässrigen NaHCO₃-Lösung (30 mL) neutralisiert. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit destilliertem Wasser (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 4:1) und lieferte Verbindung **94** als farbloses Öl (5.19 g, 33.23 mmol, 71%).

$[\alpha]_D^{20} = +368.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6.04$ (dddd, $J_{H1-H2} = 3.6$ Hz, $J_{H1'-H2} = 4.1$ Hz, $J_{H2-H3} = 10.1$ Hz, $J_{H2-H4} = 0.5$ Hz, 1 H, H-2), 5.98 – 5.86 (m, 1 H, H-3), 4.98 (ddd \approx dt, $J_{H2-H4} \approx 0$ Hz, $J_{H3-H4} = 5.2$ Hz, $J_{H4-H5} = 2.3$ Hz, 1 H, H-4), 4.23 (ddd, $J_{H1-H1'} = 17.1$ Hz, $J_{H1-H2} = 3.6$ Hz, $J_{H1-H3} = 1.8$ Hz, 1 H, H-1), 4.16 (ddd, $J_{H1-H1'} = 17.1$ Hz, $J_{H1'-H2} = 4.1$ Hz, $J_{H1'-H3} = 1.9$ Hz, 1 H, H-1'), 3.71 (qd, $J_{H4-H5} = 2.3$ Hz, $J_{H5-H6} = 6.5$ Hz, 1 H, H-5), 2.08 (s, 3 H, CH₃CO), 1.19 (d, $J_{H5-H6} = 6.5$ Hz, 3 H, H-6) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 170.8$ (C, CH₃C=O), 132.2 (CH, C-2), 122.7 (CH, C-3), 71.8 (CH, C-5), 66.5 (CH, C-4), 65.7 (CH₂, C-1), 20.9 (CH₃, CH₃CO), 16.5 (CH₃, C-6) ppm; **HRMS (ESI+):** berechnet C₈H₁₂O₃Na [M + Na]⁺ 179.0684; gefunden: 179.0690.

1,5-Anhydro-2,3,6-trideoxy-L-threo-hex-2-enitol (95)



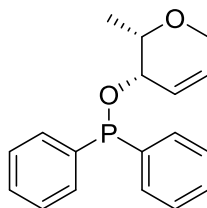
$C_6H_{10}O_2$
Exact Mass: 114,0681
Molecular Weight: 114,1440

Eine Lösung von Verbindung **94** (1.90 g, 12.16 mmol) in trockenem Methanol (40 mL) wurde unter Argonatmosphäre mit K_2CO_3 (1.90 g, 13.74 mmol) versetzt. Die Mischung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und nach abgelaufener Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 3:1) über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE/EtOAc, 2:1) lieferte Alkohol **95** als farbloses Öl (1.20 g, 10.47 mmol, 86%).

$[\alpha]_D^{20} = +295.3$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** $\delta = 6.00$ (dddd \approx ddt, $J_{H1-H3} = 2.0$ Hz, $J_{H1'-H3} \approx 0$ Hz, $J_{H2-H3} = 9.7$ Hz, $J_{H3-H4} = 5.2$ Hz, 1 H, H-3), 5.92 – 5.84 (m, 1 H, H-2), 4.14 (ddd, $J_{H1-H1'} = 16.8$ Hz, $J_{H1-H2} = 3.4$ Hz, $J_{H1-H3} = 1.8$ Hz, 1 H, H-1), 4.11 (ddd, $J_{H1-H1'} = 16.8$ Hz, $J_{H1'-H2} = 4.0$ Hz, $J_{H1'-H3} = 2.0$ Hz, 1 H, H-1'), 3.63 - 3.60 (m, 1 H, H-4) 3.57 (qd, $J_{H4-H5} = 2.0$ Hz, $J_{H5-H6} = 6.4$ Hz, 1 H, H-5), 1.99 (bs, 1 H, OH), 1.25 (d, $J_{H5-H6} = 6.5$ Hz, 3 H, H-6) ppm; **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** $\delta = 129.8$ (CH, C-2), 127.2 (CH, C-3), 73.9 (CH, C-5), 66.0 (CH_2 , C-1), 64.9 (CH, C-4), 16.6 (CH_3 , C-6) ppm; **HRMS (ESI+):** berechnet $C_6H_{10}O_2Na$ $[M + Na]^+$ 137.0578; gefunden: 137.0581.

H-fuco-enoPhos (86)

(1,5-Anhydro-4-O-diphenylphosphino-2,3,6-trideoxy-L-threo-hex-2-enitol)



$C_{18}H_{19}O_2P$
Exact Mass: 298,1123
Molecular Weight: 298,3218

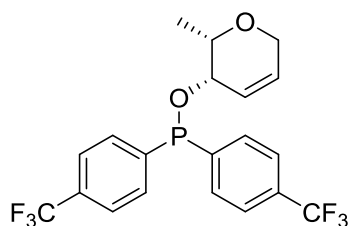
Alkohol **95** (500 mg, 4.38 mmol) und eine katalytische Menge DMAP (~ 5 mg) wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss in frisch entgastem Tetrahydrofuran (4 mL) gelöst. Anschließend wurden frisch entgastes Et_3N (2 mL) und Chlordiphenylphosphin (1.02 mL, 5.69 mmol) tropfenweise hinzugegeben und das Gemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 4:1). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (entgast: PE/EtOAc, 10:1). Ligand **86** wurde als farbloses Öl isoliert (408 mg, 1.37 mmol, 31%) und aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit unter Schutzgas gelagert.

$[\alpha]_D^{20} = +138.5$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.55 - 7.46$ (m, 4 H, Ph), 7.33 - 7.22 (m, 6 H, Ph), 5.97 - 5.91 (m, 2 H, H-2, H-3), 4.30 - 4.22 (m, 1 H, H-1), 4.16 - 4.06 (m, 2 H, H-1', H-4), 3.69 (qd, $J_{H4-H5} = 1.8$, $J_{H5-H6} = 6.5$ Hz, 1 H, H-5), 1.21 (d, $J_{H5-H6} = 6.5$ Hz, 3 H, H-6) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 143.0$, 142.2 (jeweils d, jeweils C, Ph), 130.9, 130.7, 129.9 (jeweils d, jeweils CH, Ph), 129.1 (d, CH, C-2), 128.2, 128.1 (jeweils d, jeweils CH, Ph), 125.1 (d, CH, C-3), 73.4 (d, CH, C-5), 73.2 (d, CH, C-4), 65.6 (CH_2 , C-1), 17.0 (d, CH_3 , C-6) ppm; ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 113.25$ (s, O-PPh₂) ppm; HRMS (ESI+): berechnet $C_{18}H_{19}O_2PNa$ $[M + Na]^+$ 321.1020; gefunden: 321.1023.

6.2.2 Synthese von H-*fuco*-enoPhos-Liganden mit elektronisch modifizierten Phosphordonorzentren

(*p*-CF₃C₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89a**)

(1,5-Anhydro-2,3,6-trideoxy-4-*O*-bis[4-(trifluormethyl)phenyl]phosphino-L-*threo*-hex-2-enitol)



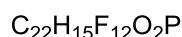
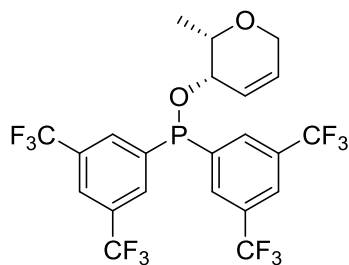
C₂₀H₁₇F₆O₂P
Exact Mass: 434,0870
Molecular Weight: 434,3182

Unter Argonatmosphäre wurden Alkohol **95** (300 mg, 2.63 mmol) und eine katalytische Menge DMAP (~ 5 mg) in frisch entgastem Tetrahydrofuran (5 mL) gelöst. Das Gemisch wurde mit frisch entgastem Et₃N (5 mL) und portionsweise mit Chlorbis[4-(trifluormethyl)phenyl]phosphin (1.88 g, 5.26 mmol) versetzt und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 4:1). Nach Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (entgast: PE/EtOAc, 10:1). Ligand **89a** wurde als weißer Feststoff isoliert (654 mg, 1.50 mmol, 57%) und aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit unter Schutzgas gelagert.

[α]_D²⁰ = +47.0 (*c* = 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 – 7.56 (m, 8 H, Ar), 6.07 – 5.97 (m, 1 H, H-2), 5.96 – 5.92 (m, 1 H, H-3), 4.35 – 4.23 (m, 1 H, H-1), 4.20 – 4.10 (m, 2 H, H-1', H-4), 3.71 (dq \approx q, *J*_{H4-H5} \approx 0 Hz, *J*_{H5-H6} = 6.4 Hz, 1 H, H-5), 1.22 (d, *J*_{H5-H6} = 6.5 Hz, 3 H, H-6) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.2, 146.4 (jeweils d, jeweils C, Ar), 131.9 (d, CH, C-2), 131.5, 131.2 (jeweils d, jeweils C, Ar), 130.5, 130.0 (jeweils d, jeweils CH, Ar), 125.2 (m, C, CF₃), 124.3 (d, CH, C-3), 73.7 (d, CH, C-4), 73.1 (d, CH, C-5), 65.8 (CH₂, C-1), 17.1 (d, CH₃, C-6) ppm; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ = 106.35 (s, O-PAr₂) ppm; HRMS (ESI⁺): berechnet C₂₀H₁₈O₂F₆P [M + H]⁺ 435.0949; gefunden: 435.0947.

3,5-(Di-CF₃C₆H₃)₂P-H-*fuco*-enoPhos (89b)

(1,5-Anhydro-2,3,6-trideoxy-4-O-bis[3,5-di-(trifluormethyl)phenyl]phosphino-L-*threo*-hex-2-enitol)



Exact Mass: 570,0618

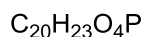
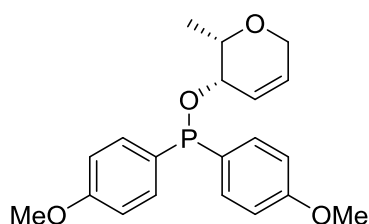
Molecular Weight: 570,3146

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden Alkohol **95** (300 mg, 2.63 mmol) und eine katalytische Menge DMAP (~ 5 mg) in frisch entgastem Tetrahydrofuran (5 mL) gelöst. Anschließend wurden frisch entgastes Et₃N (5 mL) und Chlorbis[3,5-di-(trifluormethyl)phenyl]phosphin (2.59 g, 5.26 mmol) portionsweise hinzugegeben und die Mischung für 15 min bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 4:1). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (entgast: PE/EtOAc, 6:1) lieferte Verbindung **89b** als weißen Feststoff (833 mg, 1.46 mmol, 56%), welcher unter Schutzgas gelagert wurde. Aufgrund der hohen Oxidationsempfindlichkeit enthalten die aufgenommenen NMR-Spektren zusätzliche Signale von Zersetzungsprodukten. Es werden nur die Signale der Zielverbindung **89b** angegeben.

$[\alpha]_D^{20} = +80.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.99 - 7.92$ (m, 4 H, Ar), 7.87 - 7.80 (m, 2 H, Ar), 6.13 - 6.03 (m, 1 H, H-2), 5.93 (dddd \approx ddt, $J_{H1-H3} = 2.0$ Hz, $J_{H1'-H3} \approx 0$ Hz, $J_{H2-H3} = 9.8$ Hz, $J_{H3-H4} = 4.8$ Hz, 1 H, H-3), 4.29 - 4.19 (m, 3 H, H-1, H-1', H-4), 3.74 (qd \approx q, $J_{H4-H5} \approx 0$ Hz, $J_{H5-H6} = 6.5$ Hz, 1 H, H-5), 1.23 (d, $J_{H5-H6} = 6.5$ Hz, 3 H, H-6) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 145.2, 144.7$ (jeweils d, jeweils C, Ar), 133.5 (d, CH, C-2), 132.6 - 131.3 (m, C, CF₃), 130.0 - 129.5 (m, C, Ar), 126.6 - 126.4, 123.8 - 123.6 (jeweils m, jeweils CH, Ar), 123.4 (d, CH, C-3), 73.7 (d, CH, C-4), 72.8 (d, CH, C-5), 65.9 (CH₂, C-1), 17.2 (d, CH₃, C-6) ppm; **³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃):** $\delta = 99.67$ (s, O-PAr₂) ppm; **HRMS (ESI+):** nicht detektierbar.

(*p*-MeOC₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (89c**)**

(1,5-Anhydro-4-*O*-bis(4-methoxyphenyl)phosphino-2,3,6-trideoxy-L-*threo*-hex-2-enitol)



Exact Mass: 358,1334

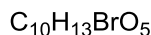
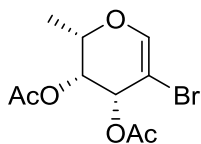
Molecular Weight: 358,3738

Alkohol **95** (150 mg, 1.32 mmol) und eine katalytische Menge DMAP (~ 3 mg) wurden unter Argonatmosphäre in frisch entgastem Tetrahydrofuran (5 mL) gelöst. Frisch entgastes Et₃N (5 mL) und Chlorbis(4-methoxyphenyl)phosphin (480 mg, 1.71 mmol) wurden portionsweise zur Reaktionsmischung gegeben und das Gemisch für 15 min bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 4:1). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (entgast: PE/EtOAc, 4:1). Ligand **89c** konnte als weißer Feststoff (277 mg, 770 μmol, 59%) isoliert werden und wurde unter Schutzgas gelagert. Aufgrund der hohen Oxidationsempfindlichkeit enthalten die aufgenommenen NMR-Spektren zusätzliche Signale von Zersetzungsprodukten. Es werden nur die Signale der Zielverbindung **89c** angegeben.

$[\alpha]_D^{20} = +130.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.45 - 7.38$ (m, 4 H, Ar), 6.89 – 6.82 (m, 4 H, Ar), 5.98 – 5.83 (m, 2 H, H-2, H-3), 4.24 – 4.18 (m, 1 H, H-1), 4.15 – 3.99 (m, 2 H, H-1', H-4), 3.78, 3.77 (jeweils s, jeweils 3 H, OMe), 3.71 – 3.63 (m, 1 H, H-5), 1.18 (d, $J_{H5-H6} = 6.7$ Hz, 3 H, H-6) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 160.5, 133.8, 133.4$ (jeweils d, jeweils C, Ar), 132.7, 132.0 (jeweils d, jeweils CH, Ar), 130.3 (d, CH, C-2), 125.3 (d, CH, C-3), 113.8, 113.7 (jeweils d, jeweils CH, Ar), 73.3 (d, CH, C-5), 72.6 (d, CH, C-4), 65.5 (CH₂, C-1), 55.2 (d, CH₃, OMe), 17.1 (d, CH₃, C-6) ppm; **³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃):** $\delta = 115.06$ (s, O-PAr₂) ppm; **HRMS (ESI+):** berechnet C₂₀H₂₄O₄P [M + H]⁺ 359.1412; gefunden: 359.1412.

6.2.3 Synthese von 2-Ph-H-fuco-enoPhos

3,4-Di-O-acetyl-2-brom-L-fucal (**97**)



Exact Mass: 291,9946

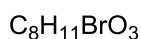
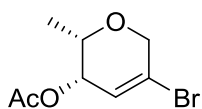
Molecular Weight: 293,1130

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung aus 3,4-Di-O-acetyl-L-fucal (**93**) (15.00 g, 70.02 mmol) in 90 mL trockenem Dichlormethan, in trockenem Dichlormethan (90 mL) gelöstes Brom (7.17 mL, 140.04 mmol) tropfenweise hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 200 mL einer gesättigten, wässrigen $Na_2S_2O_3$ -Lösung versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Dichlormethan (3x100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (300 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand in einem Gemisch aus trockenem Toluol (80 mL) und trockenem Dimethylsulfoxid (80 mL) aufgenommen. Anschließend wurde langsam 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (26.1 mL, 175.05 mmol) dazugegeben und die Lösung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 5:2) wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (200 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase mit einer gesättigten, wässrigen $Na_2S_2O_3$ -Lösung (300 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Dichlormethan (3x100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Verbindung **97** wurde als brauner Feststoff (4.62 g, 15.77 mmol) in 23% Ausbeute isoliert.

6.2 Darstellung chiraler Olefin-Phosphor-Hybridliganden auf Basis von 6-Desoxy-l-Monosacchariden

$[\alpha]_D^{20} = -33.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (**400 MHz**, CDCl_3): $\delta = 6.71$ (d, $J_{\text{H1-H3}} = 1.5$ Hz, 1 H, H-1), 5.66 (dd, $J_{\text{H1-H3}} = 1.4$ Hz, $J_{\text{H3-H4}} = 4.9$ Hz, 1 H, H-3), 5.32 (dd, $J_{\text{H3-H4}} = 4.9$ Hz, $J_{\text{H4-H5}} = 1.4$ Hz, 1 H, H-4), 4.27 (qd \approx q, $J_{\text{H4-H5}} \approx 0$ Hz, $J_{\text{H5-H6}} = 6.6$ Hz, 1 H, H-5), 2.14, 2.05 (jeweils s, jeweils 3 H, CH_3CO), 1.26 (d, $J_{\text{H5-H6}} = 6.6$ Hz, 3 H, H-6) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (**100 MHz**, CDCl_3): $\delta = 170.4$, 170.0 (jeweils C, CH_3CO), 146.1 (CH, C-1), 96.2 (C, C-2), 72.3 (CH, C-5), 67.2 (CH, C-4), 66.3 (CH, C-3), 20.6, 20.5 (jeweils CH_3 , CH_3CO), 16.0 (CH_3 , C-6) ppm; **HRMS (ESI+)**: berechnet $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{BrNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 314.9844; gefunden: 314.9849.

4-O-Acetyl-1,5-anhydro-2-brom-2,3,6-trideoxy-L-threo-hex-2-enitol (**98**)



Exact Mass: 233,9892

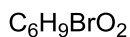
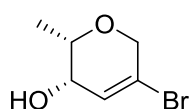
Molecular Weight: 235,0770

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde 3,4-Di-O-acetyl-2-brom-L-fucal (**97**) (4.62 g, 15.77 mmol) in trockenem Dichlormethan (70 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde mit Triethylsilan (12.59 mL, 78.85 mmol) versetzt und für 5 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Bortrifluorid-Diethyletherat (46.5 Gew% Lösung in Diethylether, 3.96 mL, 31.54 mmol) tropfenweise zur Reaktionsmischung gegeben und für weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 5:1) wurde die Mischung mit einer gesättigten, wässrigen NaHCO_3 -Lösung (50 mL) neutralisiert. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit Wasser (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 5:2) und lieferte Verbindung **98** als braunen Feststoff (3.50 g, 14.87 mmol, 94%).

6.2 Darstellung chiraler Olefin-Phosphor-Hybridliganden auf Basis von 6-Desoxy-l-Monosacchariden

$[\alpha]_D^{20} = +293.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.29$ (ddd \approx dt, $J_{\text{H}1-\text{H}3} = 1.8$ Hz, $J_{\text{H}1'-\text{H}3} \approx 0$ Hz, $J_{\text{H}3-\text{H}4} = 5.8$ Hz, 1 H, H-3), 5.00 (dd, $J_{\text{H}3-\text{H}4} = 5.8$ Hz, $J_{\text{H}4-\text{H}5} = 2.1$ Hz 1 H, H-4) 4.27 – 4.18 (m, 2 H, H-1, H-1'), 3.76 (qd, $J_{\text{H}4-\text{H}5} = 2.3$ Hz, $J_{\text{H}5-\text{H}6} = 6.5$ Hz, 1 H, H-5), 2.09 (s, 3 H, CH_3CO), 1.20 (d, $J_{\text{H}5-\text{H}6} = 6.5$ Hz, 3 H, H-6) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.6$ (C, CH_3CO), 127.9 (C, C-2), 124.4 (CH, C-3), 71.5 (CH, C-5), 70.4 (CH_2 , C-1), 68.3 (CH, C-4), 20.8 (CH_3 , CH_3CO), 16.1 (CH_3 , C-6) ppm; HRMS (ESI+): nicht detektierbar.

1,5-Anhydro-2-brom-2,3,6-trideoxy-L-threo-hex-2-enitol (99)



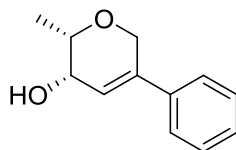
Exact Mass: 191,9786

Molecular Weight: 193,0400

Eine Lösung aus Verbindung **98** (3.50 g, 14.87 mmol) in trockenem Methanol (60 mL) wurde unter Argonatmosphäre mit K_2CO_3 (3.50 g, 25.32 mmol) versetzt. Die Mischung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 5:1) über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (DCM/MeOH, 50:1) konnte Alkohol **99** als weißer Feststoff (2.62 g, 13.57 mmol, 91%) erhalten werden.

$[\alpha]_D^{20} = +173.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): $\delta = 6.35$ (ddd \approx dt, $J_{\text{H}1-\text{H}3} = 1.7$ Hz, $J_{\text{H}1'-\text{H}3} \approx 0$ Hz, $J_{\text{H}3-\text{H}4} = 5.8$ Hz, 1 H, H-3), 4.24 – 4.19 (m, 2 H, H-1, H-1'), 3.82 (dd \approx d, $J_{\text{H}3-\text{H}4} = 5.7$ Hz, $J_{\text{H}4-\text{H}5} \approx 0$ Hz, 1 H, H-4), 3.68 (qd \approx q, $J_{\text{H}4-\text{H}5} \approx 0$ Hz, $J_{\text{H}5-\text{H}6} = 6.5$ Hz, 1 H, H-5), 1.26 (d, $J_{\text{H}5-\text{H}6} = 6.5$ Hz, 3 H, H-6) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, Methanol- d_4): $\delta = 130.1$ (CH, C-3), 126.3 (C, C-2), 75.0 (CH, C-5), 71.7 (CH_2 , C-1), 68.2 (CH, C-4), 16.7 (CH_3 , C-6) ppm; HRMS (ESI+): nicht detektierbar.

1,5-Anhydro-2,3,6-trideoxy-2-phenyl-L-threo-hex-2-enitol (100)



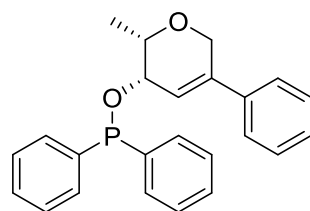
$C_{12}H_{14}O_2$
Exact Mass: 190,0994
Molecular Weight: 190,2420

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (239 mg, 207 μ mol, 4 mol%), Alkohol **99** (1.00 g, 5.18 mmol), Phenylboronsäure (1.26 g, 10.36 mmol) und K_2CO_3 (2.86 g, 20.72 mmol) in einem Gemisch aus frisch entgastem Toluol (30 mL), Ethanol (30 mL) und Wasser (3 mL) gelöst und für 36 h bei 75 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 5:1) wurde die Mischung mit Dichlormethan (100 mL) versetzt und nacheinander mit verdünnter Salzsäure (4 M, 100 mL) und destilliertem Wasser (100 mL) gewaschen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Verbindung **100** wurde als farbloser Schaum (962 mg, 5.06 mmol) in 98% Ausbeute isoliert.

$[\alpha]_D^{20} = +181.8$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.35 - 7.25$ (m, 5 H, Ph), 6.35 (ddd \approx dt, $J_{H1-H3} = 1.5$ Hz, $J_{H1'-H3} \approx 0$ Hz, $J_{H3-H4} = 5.7$ Hz, 1 H, H-3), 4.60 – 4.41 (m, 2 H, H-1, H-1'), 3.83 (dd, $J_{H3-H4} = 5.7$ Hz, $J_{H4-H5} = 1.9$ Hz, 1 H, H-4), 3.65 (qd, $J_{H4-H5} = 1.9$ Hz, $J_{H5-H6} = 6.4$ Hz, 1 H, H-5), 1.77 (bs, 1 H, OH), 1.34 (d, $J_{H5-H6} = 6.5$ Hz, 3 H, H-6) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 139.6$ (C, Ph), 137.0 (C, C-2), 128.6 (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 125.1 (CH, Ph), 123.3 (CH, C-3), 73.7 (CH, C-5), 67.6 (CH_2 , C-1), 65.2 (CH, C-4), 16.5 (CH_3 , C-6) ppm; HRMS (ESI⁺): berechnet $C_{12}H_{14}O_2Na$ [M + Na]⁺ 213.0891; gefunden: 213.0891.

2-Ph-H-*fuco*-enoPhos (88a)

(1,5-Anhydro-2-phenyl-4-*O*-diphenylphosphino-2,3,6-trideoxy-L-*threo*-hex-2-enitol)



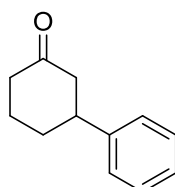
$C_{24}H_{23}O_2P$
Exact Mass: 374,1436
Molecular Weight: 374,4198

Alkohol **100** (200 mg, 1.05 mmol) und eine katalytische Menge DMAP (~ 2 mg) wurden unter Argonatmosphäre in frisch entgastem THF (2 mL) gelöst. Anschließend wurden frisch entgastes Et_3N (2 mL) und Chlordiphenylphosphin (280 μL , 1.58 mmol) tropfenweise hinzugegeben und das Gemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 5:1). Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (entgast: PE/EtOAc, 8:1). Ligand **88a** wurde als weißer Feststoff isoliert (101 mg, 270 μmol , 26%). Aufgrund der hohen Oxidationsempfindlichkeit konnte keine NMR-Analyse des Produkts durchgeführt werden. Ligand **88a** wurde unter Schutzgas gelagert.

$[\alpha]_D^{20} = +126.9$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); **HRMS (ESI+)**: berechnet $C_{24}H_{24}O_2P$ $[M + H]^+$ 375.1514; gefunden: 375.1023.

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

3-Phenylcyclohexanon (**22a**)



C₁₂H₁₄O
Exact Mass: 174,1045
Molecular Weight: 174,2430

Durchführung unter racemischen Bedingungen

Unter Argonatmosphäre wurde [Rh(cod)OH]₂ (7.1 mg, 15.6 µmol, 1.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol KOH) versetzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur für weitere 15 min wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und Phenylboronsäure (**21a**) (190 mg, 1.56 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 16 h bei 30 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Additionsprodukt **22a** wurde als farbloses Öl (158 mg, 906 µmol) in einer Ausbeute von 87% isoliert.

Durchführung mit H-*fuco*-enoPhos (**86**)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (6.1 mg, 15.6 µmol, 1.5 mol%) und H-*fuco*-enoPhos (**86**) (10.2 mg, 34.3 µmol, 3.3 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger KOH-Lösung ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL , 0.52 mmol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg , 1.04 mmol) und Phenylboronsäure (**21a**) (190 mg , 1.56 mmol , 1.5 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 16 h bei $30 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether ($3 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Additionsprodukt **22a** wurde als farbloses Öl (166 mg , $954 \text{ } \mu\text{mol}$) in einer Ausbeute von 92% isoliert.

Durchführung mit H-rhamno-enoPhos (68)

Unter Argonatmosphäre wurden $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ (6.1 mg , $15.6 \text{ } \mu\text{mol}$, $1.5 \text{ mol}\%$) und H-rhamno-enoPhos (**68**) (10.2 mg , $34.3 \text{ } \mu\text{mol}$, $3.3 \text{ mol}\%$) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit entgaster, wässriger KOH-Lösung ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL , 0.52 mmol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg , 1.04 mmol) und Phenylboronsäure (**21a**) (190 mg , 1.56 mmol , 1.5 Äq.) wurden hinzugegeben und erneut für 16 h bei $30 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether ($3 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Additionsprodukt **22a** wurde als farbloses Öl (160 mg , $918 \text{ } \mu\text{mol}$) in einer Ausbeute von 88% erhalten.

Durchführung mit (*p*-CF₃C₆H₄)₂P-H-fuco-enoPhos (89a)

Unter Argonatmosphäre wurden $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ (6.1 mg , $15.6 \text{ } \mu\text{mol}$, $1.5 \text{ mol}\%$) und (*p*-CF₃C₆H₄)₂P-H-fuco-enoPhos (**89a**) (14.9 mg , $34.3 \text{ } \mu\text{mol}$, $3.3 \text{ mol}\%$) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger KOH-Lösung ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL , 0.52 mmol KOH) versetzt und für

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden dem Gemisch 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und Phenylboronsäure (**21a**) (190 mg, 1.56 mmol, 1.5 Äq.) hinzugefügt und bei 30 °C für 16 h gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel (PE/EtOAc, 10:1) wurde Verbindung **22a** als farbloses Öl (168 mg, 960 µmol, 92%) erhalten.

Durchführung mit 3,5-(Di-CF₃C₆H₃)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89b**)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (6.1 mg, 15.6 µmol, 1.5 mol%) und 3,5-(Di-CF₃C₆H₃)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89b**) (19,6 mg, 34.3 µmol, 3.3 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen, in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. 100 mg 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (1.04 mmol) und 190 mg Phenylboronsäure (**21a**) (1.56 mmol, 1.5 Äq.) wurden hinzugegeben und die Lösung für 16 h bei 30 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Reaktionsprodukt **22a** wurde als farbloses Öl (128 mg, 733 µmol, 70%) isoliert.

Durchführung mit (*p*-MeOC₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89c**)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (6.1 mg, 15.6 µmol, 1.5 mol%) und (*p*-MeOC₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89c**) (12.3 mg, 34.3 µmol, 3.3 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol KOH) versetzt. Nach

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

Rühren bei Raumtemperatur für weitere 15 min wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und Phenylboronsäure (**21a**) (190 mg, 1.56 mmol, 1.5 Äq.) dazugegeben. Die Lösung wurde für 16 h bei 30 °C gerührt und nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Additionsprodukt **22a** wurde als farbloses Öl (161 mg, 926 µmol, 89%) erhalten.

Durchführung mit 2-Ph-H-*fuco*-enoPhos (**88a**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (6.1 mg, 15.6 µmol, 1.5 mol%) und 2-Ph-H-*fuco*-enoPhos (**88a**) (12.8 mg, 34.3 µmol, 3.3 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und Phenylboronsäure (**21a**) (190 mg, 1.56 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und bei 30 °C für 16 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt (PE/EtOAc, 10:1) und Verbindung **22a** als farbloses Öl (47 mg, 270 µmol) in einer Ausbeute von 26% erhalten.

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 0.5°C/min.

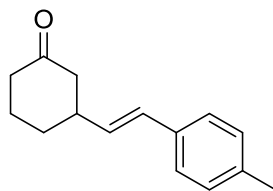
Tabelle 6.3: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **22a**.

Ligand	t_R (S)- 22a [min]	t_R (R)- 22a [min]	ee [%]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0$, CHCl_3)
Racemisch	94.93	96.22	-	-
H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	95.19 (Nebenkomp.)	96.01 (Hauptkomp.)	97 (<i>R</i>)	+20.8
H- <i>rhamno</i> -enoPhos (68)	94.73 (Hauptkomp.)	96.48 (Nebenkomp.)	98 (<i>S</i>)	-20.9
(<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄) ₂ P- H- <i>fuco</i> -enoPhos (89a)	95.31 (Nebenkomp.)	96.21 (Hauptkomp.)	96 (<i>R</i>)	+20.6
3,5-(Di-CF ₃ C ₆ H ₃) ₂ P- H- <i>fuco</i> -enoPhos (89b)	95.27 (Nebenkomp.)	96.11 (Hauptkomp.)	96 (<i>R</i>)	+20.6
(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄) ₂ P- H- <i>fuco</i> -enoPhos (89c)	95.29 (Nebenkomp.)	96.04 (Hauptkomp.)	96 (<i>R</i>)	+20.5
2-Ph-H- <i>fuco</i> -enoPhos (88a)	95.07 (Hauptkomp.)	96.39 (Nebenkomp.)	10 (<i>S</i>)	-2.0

Literatur: $[\alpha]_D^{25} = +18.2$ ($c = 1.5$, CHCl_3 , 98%ee (*R*)-**22a**).^[81]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.37 - 7.17$ (m, 5 H, Ph), 2.99 (tt, $J = 11.7$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 2.64 – 2.30 (m, 4 H), 2.21 – 2.01 (m, 2 H), 1.91–1.69 (m, 2 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 211.0$ (C, C=O), 144.3 (C, Ar), 128.7 (CH, Ar), 126.7 (CH, Ar), 126.5 (CH, Ar), 48.9 (CH₂), 44.7 (CH), 41.2 (CH₂), 32.8 (CH₂), 25.5 (CH₂) ppm; HRMS (ESI+): nicht detektierbar.

3-[2'-(E)-(4'-Methylphenyl)-vinyl]-cyclohexanon (22b)



C₁₅H₁₈O
Exact Mass: 214,1358
Molecular Weight: 214,3080

Durchführung mit (*p*-CF₃C₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89a**)

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (6.1 mg, 15.6 μmol, 1.5 mol%) und (*p*-CF₃C₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89a**) (14.9 mg, 34.3 μmol, 3.3 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 4'-Methylstyrolboronsäure (**21b**) (253 mg, 1.56 mmol, 1.5 Äq.) wurden hinzugegeben und erneut für 16 h bei 30 °C gerührt. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 8:1). Additionsprodukt **22b** wurde als farbloser Feststoff (193 mg, 900 μmol) in einer Ausbeute von 87% isoliert.

Durchführung mit 3,5-(Di-CF₃C₆H₃)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89b**)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (6.1 mg, 15.6 μmol, 1.5 mol%) und 3,5-(Di-CF₃C₆H₃)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89b**) (19.6 mg, 34.3 μmol, 3.3 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol KOH) versetzt. Nach erneutem Rühren für 15 min bei Raumtemperatur wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 4'-Methylstyrolboronsäure (**21b**) (253 mg,

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

1.56 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und für weitere 16 h bei 30 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 8:1). Produkt **22b** wurde als farbloser Feststoff (141 mg, 656 µmol, 63%) erhalten.

Durchführung mit (*p*-MeOC₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89c**)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (6.1 mg, 15.6 µmol, 1.5 mol%) und (*p*-MeOC₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89c**) (12.3 mg, 34.3 µmol, 3.3 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 4'-Methylstyrolboronsäure (**21b**) (253 mg, 1.56 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und für 16 h bei 30 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde gesättigte, wässrige NaHCO₃-Lösung (5 mL) dazugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 8:1) und Verbindung **22b** als farbloser Feststoff (189 mg, 883 µmol, 85%) isoliert.

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

Methode: Starttemperatur 120 °C; von 120 °C bis 180 °C: Heizrate 0.2°C/min.

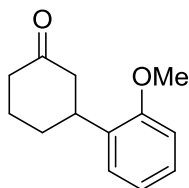
Tabelle 6.4: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **22b**.

Ligand	t_R (+)- 22b [min]	t_R (-)- 22b [min]	ee [%]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)
Racemisch ^[a]	177.27	179.45	-	-
(<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄) ₂ P- H- <i>fuco</i> -enoPhos (89a)	178.47 (Nebenkomp.)	179.92 (Hauptkomp.)	84 (-)	-7.2
3,5-(Di-CF ₃ C ₆ H ₃) ₂ P- H- <i>fuco</i> -enoPhos (89b)	178.18 (Nebenkomp.)	179.49 (Hauptkomp.)	88 (-)	-9.6
(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄) ₂ P- H- <i>fuco</i> -enoPhos (89c)	177.94 (Nebenkomp.)	179.27 (Hauptkomp.)	70 (-)	-1.6

^[a] Ergebnisse von GRUGEL^[51a]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.23$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H, Ar), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H, Ar), 6.34 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.08 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 2.66 – 2.62 (m, 1 H), 2.53 – 2.47 (m, 1 H), 2.42 – 2.34 (m, 1 H), 2.34 – 2.24 (m, 5 H), 2.13 – 2.05 (m, 1 H), 2.02 – 1.94 (m, 1 H), 1.75 – 1.70 (m, 1 H), 1.65 – 1.53 (m, 1 H) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 211.0$ (C, C=O), 137.1 (C, Ar), 134.3 (C, Ar), 131.9 (CH, HC=CH), 129.2 (CH, Ar), 128.9 (CH, HC=CH), 126.0 (CH, Ar), 47.4 (CH₂), 41.9 (CH₂), 41.3 (CH), 31.4 (CH₂), 25.0 (CH₂), 21.1 (CH₃) ppm; **HRMS (ESI+):** berechnet C₁₅H₁₈ONa [M + Na]⁺ 237.1255; gefunden: 237.1259.

3-(2'-Methoxyphenyl)-cyclohexanon (**22c**)



$C_{13}H_{16}O_2$
Exact Mass: 204,1150
Molecular Weight: 204,2690

Durchführung mit (*p*-CF₃C₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89a**)

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (6.1 mg, 15.6 μmol, 1.5 mol%) und (*p*-CF₃C₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89a**) (14.9 mg, 34.3 μmol, 3.3 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen, in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden dem Reaktionsgemisch 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Methoxyphenylboronsäure (**21c**) (237 mg, 1.56 mmol, 1.5 Äq.) hinzugefügt. Nach erneutem Rühren für 16 h bei 30 °C wurde die Lösung nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE/EtOAc, 8:1) lieferte Additionsprodukt **22c** als farbloses Öl (185 mg, 905 μmol, 87%).

Durchführung mit 3,5-(Di-CF₃C₆H₃)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89b**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (6.1 mg, 15.6 μmol, 1.5 mol%) und 3,5-(Di-CF₃C₆H₃)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89b**) (19.6 mg, 34.3 μmol, 3.3 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Methoxyphenylboronsäure (**21c**) (237 mg, 1.56 mmol, 1.5 Äq.) wurden hinzugegeben

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

und die Lösung für 16 h bei 30 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 8:1). Verbindung **22c** wurde als farbloses Öl (59 mg, 287 µmol) in einer Ausbeute von 28% isoliert.

Durchführung mit (*p*-MeOC₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89c**)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (6.1 mg, 15.6 µmol, 1.5 mol%) und (*p*-MeOC₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89c**) (12.3 mg, 34.3 µmol, 3.3 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Das Gemisch wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol KOH) versetzt. Nach Rühren für weitere 15 min bei Raumtemperatur wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Methoxyphenylboronsäure (**21c**) (237 mg, 1.56 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und erneut für 16 h bei 30 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 8:1). Produkt **22c** wurde als farbloses Öl (161 mg, 789 µmol) in einer Ausbeute von 76% erhalten.

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 0.5°C/min.

Tabelle 6.5: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **22c**.

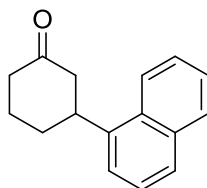
Ligand	t_R (R)- 22c [min]	t_R (S)- 22c [min]	ee [%]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0$, CHCl_3)
Racemisch ^[a]	118.51	122.01	-	-
(<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄) ₂ P- H- <i>fuco</i> -enoPhos (89a)	118.48 (Hauptkomp.)	122.34 (Nebenkomp.)	93 (<i>R</i>)	+31.3
3,5-(Di-CF ₃ C ₆ H ₃) ₂ P- H- <i>fuco</i> -enoPhos (89b)	118.57 (Hauptkomp.)	122.30 (Nebenkomp.)	92 (<i>R</i>)	+30.2
(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄) ₂ P- H- <i>fuco</i> -enoPhos (89c)	118.49 (Hauptkomp.)	122.34 (Nebenkomp.)	92 (<i>R</i>)	+30.2

^[a] Ergebnisse von GRUGEL^[51a]

Literatur: $[\alpha]_D^{25} = +32.2$ ($c = 1.5$, CHCl_3 , 86%ee (*R*)-**22c**).^[81]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.23 - 7.14$ (m, 2 H, Ar), 6.96 – 6.89 (m, 1 H, Ar), 6.85 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H, Ar), 3.80 (s, 3 H), 3.40 (tt, $J = 11.6$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 2.61 – 2.30 (m, 4 H), 2.15 – 2.06 (m, 1 H), 2.03 – 1.97 (m, 1 H), 1.91 – 1.70 (m, 2 H) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 211.7$ (C, C=O), 156.6 (C, Ar), 132.4 (C, Ar), 127.5 (CH, Ar), 126.5 (CH, Ar), 120.6 (CH, Ar), 110.5 (CH, Ar), 55.2 (CH₃, OMe), 47.5 (CH₂), 41.3 (CH₂), 37.9 (CH), 31.0 (CH₂), 25.5 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI+):** berechnet C₁₃H₁₇O₂ [M + H]⁺ 205.1229; gefunden: 205.1228.

3-(1'-Naphthyl)-cyclohexanon (**22e**)



C₁₆H₁₆O
Exact Mass: 224,1201
Molecular Weight: 224,3030

Durchführung unter racemischen Bedingungen

Unter Argonatmosphäre wurde [Rh(cod)OH]₂ (7.1 mg, 15.6 μmol, 1.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol KOH) versetzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur für weitere 15 min wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 1-Naphthylboronsäure (**21e**) (268 mg, 1.56 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 16 h bei 30 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 8:1). Additionsprodukt **22e** wurde als farbloser Feststoff (215 mg, 958 μmol) in einer Ausbeute von 92% isoliert.

Durchführung mit H-fuco-enoPhos (**86**)

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (6.1 mg, 15.6 μmol, 1.5 mol%) und H-fuco-enoPhos (**86**) (10.2 mg, 34.3 μmol, 3.3 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 1-Naphthylboronsäure (**21e**) (268 mg, 1.56 mmol, 1.5 Äq) hinzugegeben und erneut für 16 h bei 30 °C gerührt. Nach

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 8:1). Verbindung **22e** wurde als farbloser Feststoff (197 mg, 879 µmol, 85%) isoliert.

Durchführung mit H-rhamno-enoPhos (68)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (6.1 mg, 15.6 µmol, 1.5 mol%) und H-rhamno-enoPhos (**68**) (10.2 mg, 34.3 µmol, 3.3 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 1-Naphthylboronsäure (**21e**) (268 mg, 1.56 mmol, 1.5 Äq.) dazugegeben und für 16 h bei 30 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 8:1) und lieferte Produkt **22e** als farblosen Feststoff (192 mg, 858 µmol, 83%).

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 0.5°C/min.

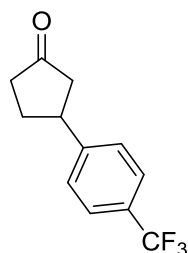
Tabelle 6.6: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **22e**.

Ligand	t_R (<i>R</i>)- 22e [min]	t_R (<i>S</i>)- 22e [min]	ee [%]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)
Racemisch	117.61	119.32	-	-
H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	117.62 (Hauptkomp.)	119.37 (Nebenkomp.)	95 (<i>R</i>)	+55.5
H- <i>rhamno</i> -enoPhos (68)	117.64 (Nebenkomp.)	119.25 (Hauptkomp.)	96 (<i>S</i>)	-56.3

Literatur: $[\alpha]_D^{25} = +48.8$ ($c = 1.6, \text{CHCl}_3, 98\%ee$ (*R*)-**22e**).^[81]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.02$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar), 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, Ar), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, Ar), 7.57 – 7.42 (m, 3 H, Ar), 7.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, Ar), 3.84 (tt, $J = 11.7$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 2.75 (ddt, $J = 13.9$ Hz, $J = 4.0$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 2.69 – 2.60 (m, 1 H), 2.58 – 2.50 (m, 1 H), 2.49 – 2.39 (m, 1 H), 2.28 – 2.14 (m, 2 H), 2.06 – 1.84 (m, 2 H) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 211.2$ (C, C=O), 140.0 (C, Ar), 133.9 (C, Ar), 130.9 (C, Ar), 129.0 (CH, Ar), 127.2 (CH, Ar), 126.2 (CH, Ar), 125.6 (CH, Ar), 125.5 (CH, Ar), 122.7 (CH, Ar), 122.4 (CH, Ar), 48.6 (CH₂), 41.4 (CH₂), 39.4 (CH), 32.3 (CH₂), 25.6 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI+):** berechnet C₁₆H₁₆ONa [M + Na]⁺ 247.1099; gefunden: 247.1101.

3-(4'-Trifluormethylphenyl)-cyclopentanon (123a)



C₁₂H₁₁F₃O
Exact Mass: 228,0762
Molecular Weight: 228,2142

Durchführung mit H-*fuco*-enoPhos (**86**)

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (7.1 mg, 18.3 μmol, 1.5 mol%) und H-*fuco*-enoPhos (**86**) (11.9 mg, 40.2 μmol, 3.3 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.2 mol/L, 0.5 mL, 0.61 mmol KOH) versetzt. Das Gemisch wurde für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclopenten-1-on (**107**) (100 mg, 1.22 mmol) und 4-Trifluormethylphenylboronsäure (**21d**) (348 mg, 1.83 mmol, 1.5 Äq.) dazugegeben und für 16 h bei 30 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Produkt **123a** wurde als farbloses Öl (176 mg, 773 μmol) in einer Ausbeute von 63% isoliert.

Durchführung mit H-*rhamno*-enoPhos (**68**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (7.1 mg, 18.3 μmol, 1.5 mol%) und H-*rhamno*-enoPhos (**68**) (11.9 mg, 40.2 μmol, 3.3 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.2 mol/L, 0.5 mL, 0.61 mmol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclopenten-1-on (**107**) (100 mg, 1.22 mmol) und 4-Trifluormethylphenylboronsäure (**21d**) (348 mg, 1.83 mmol, 1.5 Äq.)

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

hinzugefügt und erneut bei 30 °C für 16 h gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Additionsprodukt **123a** wurde als farbloses Öl (82 mg, 350 µmol) in einer Ausbeute von 30% erhalten.

Durchführung mit (*p*-CF₃C₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89a**)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (7.1 mg, 18.3 µmol, 1.5 mol%) und (*p*-CF₃C₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89a**) (17.4 mg, 40.2 µmol, 3.3 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.2 mol/L, 0.5 mL, 0.61 mmol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclopenten-1-on (**107**) (100 mg, 1.22 mmol) und 4-Trifluormethylphenylboronsäure (**21d**) (348 mg, 1.83 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde für 16 h bei 30 °C gerührt und nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Verbindung **123a** wurde als farbloses Öl (109 mg, 478 µmol, 39%) isoliert.

Durchführung mit 3,5-(Di-CF₃C₆H₃)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89b**)

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (7.1 mg, 18.3 µmol, 1.5 mol%) und 3,5-(Di-CF₃C₆H₃)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89b**) (22.9 mg, 40.2 µmol, 3.3 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.2 mol/L, 0.5 mL, 0.61 mmol KOH) versetzt. Nach erneutem Rühren für 15 min bei Raumtemperatur wurden der Lösung 2-Cyclopenten-1-on (**107**) (100 mg, 1.22 mmol) und

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

4-Trifluormethylphenylboronsäure (**21d**) (348 mg, 1.83 mmol, 1.5 Äq.) hinzugefügt. Das Gemisch wurde für 16 h bei 30 °C gerührt und nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE/EtOAc, 10:1) lieferte Additionsprodukt **123a** als farbloses Öl (14 mg, 61 µmol, 5%).

Durchführung mit (*p*-MeOC₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89c**)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (7.1 mg, 18.3 µmol, 1.5 mol%) und (*p*-MeOC₆H₄)₂P-H-*fuco*-enoPhos (**89c**) (14.4 mg, 40.2 µmol, 3.3 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.2 mol/L, 0.5 mL, 0.61 mmol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. 2-Cyclopenten-1-on (**107**) (100 mg, 1.22 mmol) und 4-Trifluormethylphenylboronsäure (**21d**) (348 mg, 1.83 mmol, 1.5 Äq.) wurden hinzugegeben und die Lösung erneut für 16 h bei 30 °C gerührt. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Produkt **123a** wurde als farbloses Öl (44 mg, 194 µmol, 16%) erhalten.

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 0.5°C/min.

Tabelle 6.7: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **123a**.

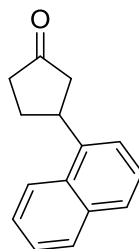
Ligand	t_R (R)- 123a [min]	t_R (S)- 123a [min]	ee [%]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)
Racemisch ^[a]	101.00	102.90	-	-
H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	100.77 (Hauptkomp.)	103.13 (Nebenkomp.)	92 (<i>R</i>)	+72.9
H- <i>rhamno</i> -enoPhos (68)	101.24 (Nebenkomp.)	102.66 (Hauptkomp.)	93 (<i>S</i>)	-73.2
(<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄) ₂ P- H- <i>fuco</i> -enoPhos (89a)	100.59 (Hauptkomp.)	103.10 (Nebenkomp.)	86 (<i>R</i>)	+38.1
3,5-(Di-CF ₃ C ₆ H ₃) ₂ P- H- <i>fuco</i> -enoPhos (89b)	100.93 (Hauptkomp.)	102.99 (Nebenkomp.)	39 (<i>R</i>)	+14.9
(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄) ₂ P- H- <i>fuco</i> -enoPhos (89c)	100.41 (Hauptkomp.)	103.06 (Nebenkomp.)	87 (<i>R</i>)	+40.7

^[a] Ergebnisse von GRUGEL^[51a]

Literatur: $[\alpha]_D^{22.4} = +59.0$ ($c = 0.39, \text{CHCl}_3, 97\% \text{ee } (R)\text{-123a}$).^[82]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.58$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H, Ar), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H, Ar), 3.47 (tt, $J = 11.2$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 1 H), 2.52 – 2.41 (m, 2 H), 2.39 – 2.24 (m, 2 H), 2.06 – 1.90 (m, 1 H) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 217.3$ (C, C=O), 147.0 (d, C, Ar), 127.1 (CH, Ar), 125.6 (q, C, CF₃), 45.5 (CH₂), 42.0 (CH), 38.7 (CH₂), 31.0 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI+):** nicht detektierbar.

3-(1'-Naphthyl)-cyclopentanon (**123b**)



C₁₅H₁₄O

Exact Mass: 210,1045

Molecular Weight: 210,2760

Durchführung mit H-*fuco*-enoPhos (**86**)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (7.1 mg, 18.3 μmol, 1.5 mol%) und H-*fuco*-enoPhos (**86**) (11.9 mg, 40.2 μmol, 3.3 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.2 mol/L, 0.5 mL, 0.61 mmol KOH) versetzt. Das Gemisch wurde für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclopenten-1-on (**107**) (100 mg, 1.22 mmol) und 1-Naphthylboronsäure (**21e**) (315 mg, 1.83 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 16 h bei 30 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Additionsprodukt **123b** wurde als farbloses Öl (194 mg, 922 μmol) in einer Ausbeute von 76% isoliert.

Durchführung mit H-*rhamno*-enoPhos (**68**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (7.1 mg, 18.3 μmol, 1.5 mol%) und H-*rhamno*-enoPhos (**68**) (11.9 mg, 40.2 μmol, 3.3 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger KOH-Lösung (c = 1.2 mol/L, 0.5 mL, 0.61 mmol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt.

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

2-Cyclopenten-1-on (**107**) (100 mg, 1.22 mmol) und 1-Naphthylboronsäure (**21e**) (315 mg, 1.83 mmol, 1.5 Äq.) wurden hinzugegeben und erneut für 16 h bei 30 °C gerührt. Das Gemisch wurde nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (PE/EtOAc, 10:1) lieferte Verbindung **123b** als farbloses Öl (126 mg, 592 µmol, 49%).

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 1.0°C/min.

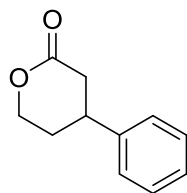
Tabelle 6.8: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **123b**.

Ligand	<i>t_R</i> (+)- 123b [min]	<i>t_R</i> (-)- 123b [min]	ee [%]	[α] _D ²⁰ (c = 1.0, CHCl ₃)
Racemisch ^[a]	114.12	114.71	-	-
H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	114.03 (Hauptkomp.)	114.76 (Nebenkomp.)	92 (+)	+1.6
H- <i>rhamno</i> -enoPhos (68)	114.19 (Nebenkomp.)	114.69 (Hauptkomp.)	90 (-)	-2.0

^[a] Ergebnisse von GRUGEL^[51a]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar), 7.88 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H, Ar), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, Ar), 7.58 – 7.40 (m, 3 H, Ar), 7.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, Ar), 4.26 – 4.16 (m, 1 H), 2.85 – 2.75 (m, 1 H), 2.61 – 2.40 (m, 4 H), 2.19 (dt, *J* = 12.3 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1 H) ppm;
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 218.5 (C, C=O), 138.6 (C, Ar), 134.0 (C, Ar), 131.6 (C, Ar), 129.0 (CH, Ar), 127.4 (CH, Ar), 126.2 (CH, Ar), 125.7 (CH, Ar), 125.5 (CH, Ar), 123.1 (CH, Ar), 121.9 (CH, Ar), 45.5 (CH₂), 38.2 (CH₂), 37.7 (CH), 30.1 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI+):** nicht detektierbar.

4-Phenyltetrahydro-2H-pyran-2-on (**124**)



$C_{11}H_{12}O_2$
Exact Mass: 176,0837
Molecular Weight: 176,2150

Durchführung mit H-fuco-enoPhos (**86**)

Unter Argonatmosphäre wurden $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ (6.0 mg, 15.3 μ mol, 1.5 mol%) und H-fuco-enoPhos (**86**) (10.0 mg, 33.6 μ mol, 3.3 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Das Gemisch wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger KOH-Lösung ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.51 mmol KOH) versetzt. Nach Rühren für weitere 15 min bei Raumtemperatur wurden 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (**108**) (100 mg, 1.02 mmol) und Phenylboronsäure (**21a**) (187 mg, 1.53 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und erneut für 16 h bei 30 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 4:1). Additionsprodukt **124** wurde als farbloses Öl (80 mg, 456 μ mol) in einer Ausbeute von 45% isoliert.

Durchführung mit H-rhamno-enoPhos (**68**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ (6.0 mg, 15.3 μ mol, 1.5 mol%) und H-rhamno-enoPhos (**68**) (10.0 mg, 33.6 μ mol, 3.3 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger KOH-Lösung ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.51 mmol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (**108**) (100 mg, 1.02 mmol) und Phenylboronsäure (**21a**) (187 mg, 1.53 mmol, 1.5 Äq.) wurden dazugegeben. Die Lösung wurde erneut für 16 h bei 30 °C gerührt

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

und nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (PE/EtOAc, 4:1) lieferte Verbindung **124** als farbloses Öl (86 mg, 479 µmol, 47%).

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 0.5°C/min.

Tabelle 6.9: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **124**.

Ligand	<i>t_R</i> (S)- 124 [min]	<i>t_R</i> (R)- 124 [min]	ee [%]	[α] _D ²⁰ (c = 1.0, CHCl ₃)
Racemisch ^[a]	142.85	144.91	-	-
H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	143.19 (Nebenkomp.)	144.88 (Hauptkomp.)	89 (<i>R</i>)	-3.5
H- <i>rhamno</i> -enoPhos (68)	143.12 (Hauptkomp.)	145.28 (Nebenkomp.)	86 (<i>S</i>)	+2.8

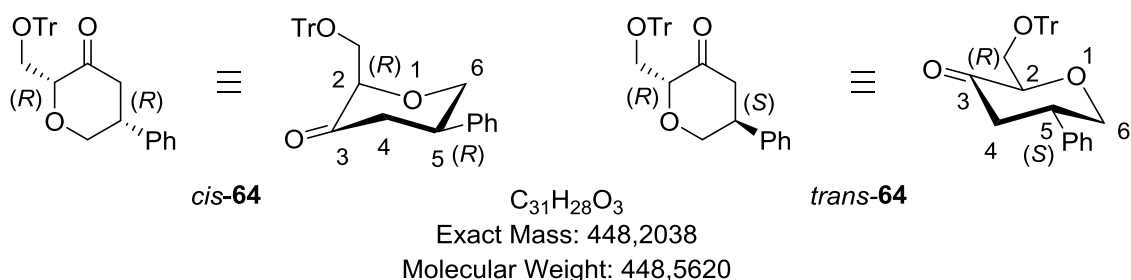
^[a] Ergebnisse von GRUGEL^[51a]

Literatur: [α]_D²⁰ = +4.0 (c = 2.7, CHCl₃, 98%ee (*S*)-**124**).^[83]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.16 (m, 5 H, Ar), 4.50 – 4.46 (m, 1 H), 4.38 – 4.32 (m, 1 H), 3.27 – 3.17 (m, 1 H), 2.94 – 2.87 (m, 1 H), 2.62 (dd, *J* = 17.6 Hz, *J* = 10.6 Hz, 1 H), 2.21 – 2.11 (m, 1 H), 2.10 – 1.95 (m, 1 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.7 (C, C=O), 142.7 (C, Ar), 129.0 (CH, Ar), 127.2 (CH, Ar), 126.4 (CH, Ar), 68.6 (CH₂), 37.5 (CH₂), 37.4 (CH), 30.3 (CH₂) ppm; HRMS (ESI+): nicht detektierbar.

(5R)-Phenyl-(2R)-trityloxymethyl-dihydro-2H-pyran-3-on (*cis*-64) &

(5S)-Phenyl-(2R)-trityloxymethyl-dihydro-2H-pyran-3-on (*trans*-64)



Durchführung mit H-*fuco*-enoPhos (**86**)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ (1.6 mg, 4.1 μ mol 1.5 mol%) und H-*fuco*-enoPhos (**86**) (2.7 mg, 8.9 μ mol, 3.3 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger KOH-Lösung ($c = 0.05$ mol/L, 0.5 mL, 27 μ mol KOH) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden (2R)-Trityloxymethyl-2,6-dihydro-2H-pyran-3-on (**63**) (100 mg, 270 μ mol) und Phenylboronsäure (**21a**) (43 mg, 351 μ mol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 16 h bei 30 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 5:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 12:1). Additionsprodukt **64** wurde als Diastereomerenmisch (112 mg, 249 μ mol) in einer Ausbeute von 92% (*cis*-**64**/*trans*-**64**, 95:5; bestimmt durch 1H -NMR) isoliert.

Durchführung mit H-*rhamno*-enoPhos (**68**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ (1.6 mg, 4.1 μ mol, 1.5 mol%) und H-*rhamno*-enoPhos (**68**) (2.7 mg, 8.9 μ mol, 3.3 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger KOH-Lösung ($c = 0.05$ mol/L, 0.5 mL, 27 μ mol KOH) versetzt. Nach erneutem Rühren für 15 min bei Raumtemperatur wurden dem Gemisch (2R)-Trityloxymethyl-2,6-

6.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren unter Verwendung der Hybridliganden

dihydro-2*H*-pyran-3-on (**63**) (100 mg, 270 μ mol) und Phenylboronsäure (**21a**) (43 mg, 351 μ mol, 1.5 Äq.) hinzugefügt. Die Lösung wurde für weitere 16 h bei 30 °C gerührt und nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 5:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 12:1). Produkt **64** konnte als Diastereomerenmischung (95 mg, 212 μ mol) in einer Ausbeute von 79% (*cis*-**64**/*trans*-**64**, 7:93; bestimmt durch ¹H-NMR) erhalten werden.

cis-64

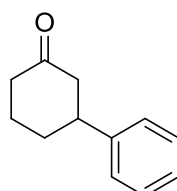
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 – 7.43 (m, 6 H, Ar), 7.33 – 7.18 (m, 14 H, Ar), 4.28 (ddd, $J_{H4eq-H6eq}$ = 1.9 Hz, $J_{H5-H6eq}$ = 4.9 Hz, $J_{H6ax-H6eq}$ = 11.6 Hz, 1 H, H-6^{eq}), 4.05 (dd, J_{H-H2} = 6.0 Hz, $J_{H'-H2}$ = 2.9 Hz, 1 H, H-2), 3.73 (dd, $J_{H5-H6ax}$ = 10.7 Hz, $J_{H6ax-H6eq}$ = 11.5 Hz, 1 H, H-6^{ax}), 3.58 (dd, $J_{H-H'}$ = 10.3 Hz, $J_{H'-H2}$ = 2.9 Hz, 1 H, H'), 3.56 – 3.51 (m, 1 H, H-5), 3.42 (dd, $J_{H-H'}$ = 10.3 Hz, J_{H-H2} = 6.0 Hz, 1 H, H), 2.89 (ddd, $J_{H4ax-H4eq}$ = 15.9 Hz, $J_{H4eq-H5}$ = 5.8 Hz, $J_{H4eq-H6eq}$ = 1.7 Hz, 1 H, H-4^{eq}), 2.68 (dd, $J_{H4ax-H4eq}$ = 15.9 Hz, $J_{H4ax-H5}$ = 10.9 Hz, 1 H, H-4^{ax}) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.6 (C, C-3), 143.8 (C, Ar), 139.9 (C, Ar), 128.9 (CH, Ar), 128.8 (CH, Ar), 128.8 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.3 (C, Ar), 127.2 (C, Ar), 127.0 (CH, Ar), 86.9 (C, OCP₃), 82.6 (CH, C-2), 71.8 (CH₂, C-6), 63.2 (CH₂, CH₂OTr), 45.0 (CH₂, C-4), 43.3 (CH, C-5) ppm; HRMS (ESI⁺): berechnet C₃₁H₂₈O₃Na [M + Na]⁺ 471.1936; gefunden: 471.1933.

trans-64

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.45 – 7.40 (m, 6H, Ar), 7.32 – 7.23 (m, 14H, Ar), 4.30 (dd, $J_{H5-H6ax}$ = 7.9 Hz, $J_{H6ax-H6eq}$ = 11.6 Hz, 1 H, H-6^{ax}), 4.09 (t, $J_{H2-CH2OTr}$ = 3.8 Hz, 1 H, H-2), 4.03 (ddd, $J_{H4eq-H6eq}$ = 1.2 Hz, $J_{H5-H6eq}$ = 5.0 Hz, $J_{H6ax-H6eq}$ = 11.6 Hz, 1 H, H-6^{eq}), 3.52 (d, $J_{H2-CH2OTr}$ = 3.8 Hz, 2 H, CH₂OTr), 3.46-3.36 (m, 1 H, H-5), 2.96 (dd, $J_{H4ax-H4eq}$ = 16.0 Hz, $J_{H4ax-H5}$ = 10.5 Hz, 1 H, H-4^{ax}), 2.83 (dd, $J_{H4ax-H4eq}$ = 16.1 Hz, $J_{H4eq-H5}$ = 5.7 Hz, 1 H, H-4^{eq}) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 209.0 (C, C-3), 143.5 (C, Ar), 141.3 (C, Ar), 128.9 (CH, Ar), 128.7 (C, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.2 (CH, Ar), 127.2 (C, Ar), 127.2 (CH, Ar), 127.1 (CH, Ar), 87.4 (OCP₃), 81.5 (CH, C-2), 69.8 (CH₂, C-6), 65.2 (CH₂, CH₂OTr), 44.8 (CH₂, C-4), 41.9 (CH, C-5) ppm; HRMS (ESI⁺): berechnet C₃₁H₂₈O₃Na [M + Na]⁺ 471.1936; gefunden: 471.1933.

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

3-Phenylcyclohexanon (**22a**)



C₁₂H₁₄O
Exact Mass: 174,1045
Molecular Weight: 174,2430

Methode A: mit EtO-*gluco*-enoPhos (**62a**) und K₃PO₄ sowie Variation der Basenkonzentration

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (6.1 mg, 15.6 μmol, 1.5 mol%) und EtO-*gluco*-enoPhos (**62a**) (20.6 mg, 34.3 μmol, 3.3 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde K₃PO₄ (siehe Tabelle) in frisch entgastem Wasser (2.1 mL) gelöst und zur Reaktionsmischung gegeben. Diese wurde für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und Phenylboronsäure-MIDA-Ester (**76a**) (364 mg, 1.56 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde für 16 h bei 60 °C gerührt und nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) in gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 10:1) wurde Additionsprodukt **22a** als farbloses Öl (siehe Tabelle) isoliert.

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nukleophile mit MIDA-Boronaten

Tabelle 6.10: Eingesetzte Basenmengen und Ausbeuten nach Methode A.

Methode	K ₃ PO ₄ gelöst in H ₂ O (2.1 mL)			Produkt 22a		Ausbeute [%]
	m [mg]	n [mmol]	c [mol/L]	m [mg]	n [μmol]	
A1	220	1.04	0.35	33	179	18
A2	891	4.16	2.0	49	283	27
A3	1330	6.30	3.0	44	252	24

Methode B: unter racemischen Bedingungen mit Variation der MIDA-Ester-Konzentration

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde [Rh(cod)OH]₂ (7.1 mg, 15.6 μmol, 1.5 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Die Lösung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und Phenylboronsäure-MIDA-Ester (**76a**) (siehe Tabelle) hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 16 h bei 60 °C gerührt und nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 10:1) lieferte Produkt **22a** als farbloses Öl (Ausbeuten siehe Tabelle).

Tabelle 6.11: Eingesetzte Mengen an MIDA-Ester **76a** und Ausbeuten nach Methode B.

Methode	MIDA-Ester 76a			Produkt 22a		Ausbeute [%]
	m [mg]	n [mmol]	Äquivalente	m [mg]	n [μmol]	
B1	364	1.56	1.5	141	810	78
B2	485	2.08	2.0	165	947	91

Methode C: mit EtO-*gluco*-enoPhos (**62a**) unter Zusatz von Silber(I)-triflat

Unter Schutzgasatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (6.1 mg, 15.6 μmol, 1.5 mol%), EtO-*gluco*-enoPhos (**62a**) (20.6 mg, 34.3 μmol, 3.3 mol%) und Silber(I)-triflat (9.7 mg, 37.8 μmol, 3.6 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 1 h bei 50 °C

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat mit entgaster, wässriger K_3PO_4 -Lösung ($c = 2.0 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol K_3PO_4) versetzt und die Mischung für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und Phenylboronsäure-MIDA-Ester (**76a**) (485 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben, das Reaktionsgemisch für weitere 16 h bei 60 °C gerührt und nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1) und lieferte Verbindung **22a** als farbloses Öl (13 mg, 75 μmol , 7%).

Methode D: mit H-fuco-enoPhos (**86**)

Unter Argonatmosphäre wurden $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ (6.1 mg, 15.6 μmol , 1.5 mol%) und H-fuco-enoPhos (**86**) (10.2 mg, 34.3 μmol , 3.3 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K_3PO_4 -Lösung ($c = 2.0 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol K_3PO_4) versetzt. Das Gemisch wurde für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und Phenylboronsäure-MIDA-Ester (**76a**) (485 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde für 16 h bei 60 °C gerührt und nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Produkt **22a** wurde als farbloses Öl (159 mg, 913 μmol , 88%) erhalten.

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 0.5°C/min.

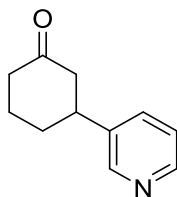
Tabelle 6.12: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **22a**.

Methode	Ligand	t_R (<i>S</i>)- 22a [min]	t_R (<i>R</i>)- 22a [min]	ee [%]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)
Racemisch	-	94.93	96.22	-	-
A1	EtO- <i>gluco</i> - enoPhos (62a)	95.19 (Nebenkomp.)	96.08 (Hauptkomp.)	92 (<i>R</i>)	+19.8
A2	EtO- <i>gluco</i> - enoPhos (62a)	95.17 (Nebenkomp.)	96.10 (Hauptkomp.)	79 (<i>R</i>)	+14.7
A3	EtO- <i>gluco</i> - enoPhos (62a)	95.08 (Nebenkomp.)	95.91 (Hauptkomp.)	90 (<i>R</i>)	+19.0
C	EtO- <i>gluco</i> - enoPhos (62a)	94.54 (Nebenkomp.)	95.55 (Hauptkomp.)	44 (<i>R</i>)	+7.8
D	H- <i>fuco</i> - enoPhos (86)	95.30 (Nebenkomp.)	96.23 (Hauptkomp.)	97 (<i>R</i>)	+20.7

Literatur: $[\alpha]_D^{25} = +18.2$ ($c = 1.5, \text{CHCl}_3, 98\% \text{ee } (R)\text{-22a}$).^[81]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.37 - 7.17$ (m, 5 H, Ph), 2.99 (tt, $J = 11.7$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 2.64 - 2.30 (m, 4 H), 2.21 - 2.01 (m, 2 H), 1.91-1.69 (m, 2 H) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 211.0$ (C, C=O), 144.3 (C, Ar), 128.7 (CH, Ar), 126.7 (CH, Ar), 126.5 (CH, Ar), 48.9 (CH₂), 44.7 (CH), 41.2 (CH₂), 32.8 (CH₂), 25.5 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI+):** nicht detektierbar.

3-(3'-Pyridyl)-cyclohexanon (**90b**)



C₁₁H₁₃NO
Exact Mass: 175,0997
Molecular Weight: 175,2310

Methode A: unter racemischen Bedingungen mit 3.0 mol% Rhodium

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde [Rh(cod)OH]₂ (7.1 mg, 15.6 μmol, 1.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 3-Pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76b**) (487 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und erneut für 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich zudem ein feinkörniger, weißer Niederschlag, welcher sich auf dem Boden des Reaktionskolbens absetzte. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* wurde der Rückstand mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (EtOAc). Additionsprodukt **90b** wurde als braunes Öl (47 mg, 270 μmol) in einer Ausbeute von 26% isoliert.

Methode B: unter racemischen Bedingungen mit 5.0 mol% Rhodium

Unter Argonatmosphäre wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Die Mischung wurde für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. 2-Cyclohexen-1-on (**20**)

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

(100 mg, 1.04 mmol) und 3-Pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76b**) (487 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) wurden hinzugegeben und für 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich zudem ein feinkörniger, weißer Niederschlag, welcher sich auf dem Boden des Reaktionskolbens absetzte. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (EtOAc) lieferte Verbindung **90b** als braunes Öl (76 mg, 433 µmol, 42%).

Methode C: mit H-*fuco*-enoPhos (**86**) und 5.0 mol% Rhodium

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 µmol, 2.5 mol%) und H-*fuco*-enoPhos (**86**) (17.0 mg, 57.2 µmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Das Gemisch wurde für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt und nach der Zugabe von 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 3-Pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76b**) (487 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) für 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich zudem ein feinkörniger, weißer Niederschlag, welcher sich auf dem Boden des Reaktionskolbens absetzte. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (EtOAc) Produkt **90b** als braunes Öl (9 mg, 50 µmol, 5%).

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

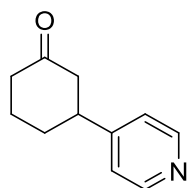
Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 0.5°C/min.

Tabelle 6.13: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **90b**.

Methode	Ligand	t_R (+)- 90b [min]	t_R (-)- 90b [min]	ee [%]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)
A	Racemisch	128.40	129.76	-	-
C	H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	128.49	129.83	0 rac	0.0

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.56 - 8.36$ (m, 2 H, Ar), 7.51 (ddd, $J = 7.9$ Hz, $J = 2.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H, Ar), 7.31 - 7.18 (m, 1 H, Ar), 3.02 (tt, $J = 11.8$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 2.64 - 2.28 (m, 4 H), 2.20 - 2.00 (m, 2 H), 1.90 - 1.67 (m, 2 H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** $\delta = 209.9$ (C, C=O), 148.5 (CH, Ar), 148.2 (CH, Ar), 139.4 (C, Ar), 133.9 (CH, Ar), 123.6 (CH, Ar), 48.3 (CH_2), 42.2 (CH), 41.0 (CH_2), 32.4 (CH), 25.4 (CH) ppm; **HRMS (ESI+):** berechnet $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 176.1075; gefunden: 176.1078.

3-(4'-Pyridyl)-cyclohexanon (**90c**)



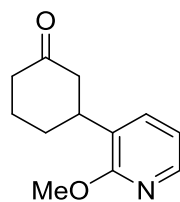
C₁₁H₁₃NO
Exact Mass: 175,0997
Molecular Weight: 175,2310

Durchführung unter racemischen Bedingungen

Unter Schutzgasatmosphäre wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Das Gemisch wurde für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 4-Pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76c**) (487 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) wurden hinzugegeben und erneut für 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich zudem ein feinkörniger, weißer Niederschlag, welcher sich auf dem Boden des Reaktionskolbens absetzte. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc). Additionsprodukt **90c** wurde als brauner Feststoff (155 mg, 882 μmol) in einer Ausbeute von 85% isoliert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.53 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H, Ar), 7.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H, Ar), 3.00 (tt, *J* = 11.5 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 2.63 – 2.29 (m, 4 H), 2.20 – 2.03 (m, 2 H), 1.90 – 1.69 (m, 2 H) ppm;
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 209.7 (C, C=O), 153.0 (C, Ar), 149.9 (CH, Ar), 122.0 (CH, Ar), 47.6 (CH₂), 43.7 (CH), 41.0 (CH₂), 31.8 (CH₂), 25.2 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI+):** nicht detektierbar.

3-(2'-Methoxy-3'-pyridyl)-cyclohexanon (**90d**)



C₁₂H₁₅NO₂

Exact Mass: 205,1103

Molecular Weight: 205,2570

Durchführung unter racemischen Bedingungen

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Nach erneutem Rühren für 15 min bei Raumtemperatur wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Methoxy-3-pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76d**) (549 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) zur Lösung gegeben und für weitere 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich zudem ein feinkörniger, weißer Niederschlag, welcher sich auf dem Boden des Reaktionskolbens absetzte. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 8:1) lieferte die gewünschte Verbindung **90d** als farbloses Öl (193 mg, 940 μmol, 90%).

Durchführung mit H-*fuco*-enoPhos (**86**)

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) und H-*fuco*-enoPhos (**86**) (17.0 mg, 57.2 μmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Methoxy-3-pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76d**) (549 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich zudem ein feinkörniger, weißer Niederschlag, welcher sich auf dem Boden des Reaktionskolbens absetzte. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 8:1). Produkt **90d** wurde als farbloses Öl (71 mg, 347 µmol, 33%) isoliert.

Durchführung mit EtO-galacto-enoPhos (*ps-ent-62a*)

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 µmol, 2.5 mol%) und EtO-galacto-enoPhos (*ps-ent-62a*) (34.2 mg, 57.2 µmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Methoxy-3-pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76d**) (549 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) dazugegeben und erneut für 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich zudem ein feinkörniger, weißer Niederschlag, welcher sich auf dem Boden des Reaktionskolbens absetzte. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 8:1). Additionsprodukt **90d** wurde als farbloses Öl (95 mg, 462 µmol) in einer Ausbeute von 44% erhalten.

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nukleophile mit MIDA-Boronaten

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

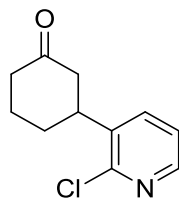
Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 0.5°C/min.

Tabelle 6.14: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **90d**.

Ligand	t_R (+)- 90d [min]	t_R (-)- 90d [min]	ee [%]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)
Racemisch	111.34	115.75	-	-
H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	111.06 (Hauptkomp.)	115.82 (Nebenkomp.)	90 (+)	+30.8
EtO- <i>galacto</i> -enoPhos (<i>ps-ent</i> - 62a)	111.43 (Nebenkomp.)	115.48 (Hauptkomp.)	94 (-)	-32.9

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.02$ (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, Ar), 7.40 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H, Ar), 6.84 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1 H, Ar), 3.93 (s, 3 H, OMe), 3.25 (tt, $J = 11.6$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 2.60 – 2.29 (m, 4 H), 2.13 – 1.97 (m, 2 H), 1.90 – 1.69 (m, 2 H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** $\delta = 211.0$ (C, C=O), 161.2 (C, Ar), 144.6 (CH, Ar), 134.9 (CH, Ar), 126.6 (C, Ar), 116.8 (CH, Ar), 53.4 (CH_3 , OMe), 46.7 (CH_2), 41.3 (CH_2), 38.1 (CH), 30.3 (CH_2), 25.3 (CH_2) ppm; **HRMS (ESI+):** berechnet $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 206.1181; gefunden: 206.1180.

3-(2'-Chlor-3'-pyridyl)-cyclohexanon (90e)



C₁₁H₁₂ClNO

Exact Mass: 209,0607

Molecular Weight: 209,6730

Durchführung unter racemischen Bedingungen

Unter Schutzgasatmosphäre wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 26.0 μmol, 2.5mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Chlor-3-pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76e**) (558 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) wurden hinzugegeben und erneut für 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich zudem ein feinkörniger, weißer Niederschlag, welcher sich auf dem Boden des Reaktionskolbens absetzte. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde die Mischung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 6:1) und Verbindung **90e** als farbloser Feststoff (174 mg, 830 μmol, 88%) erhalten.

Durchführung mit H-fuco-enoPhos (**86**)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) und H-fuco-enoPhos (**86**) (17.0 mg, 57.2 μmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Anschließend wurde für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurden

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Chlor-3-pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76e**) (558 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt und erneut für 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich zudem ein feinkörniger, weißer Niederschlag, welcher sich auf dem Boden des Reaktionskolbens absetzte. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 6:1). Additionsprodukt **90e** wurde als farbloser Feststoff (12 mg, 59 µmol) in einer Ausbeute von 6% isoliert.

Durchführung mit H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*)

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 µmol, 2.5 mol%) und H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*) (28.9 mg, 57.2 µmol, 5.5 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Die Lösung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Nach erneutem Rühren für 15 min bei Raumtemperatur wurden dem Gemisch 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Chlor-3-pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76e**) (558 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich zudem ein feinkörniger, weißer Niederschlag, welcher sich auf dem Boden des Reaktionskolbens absetzte. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 6:1). Produkt **90e** wurde als farbloser Feststoff (13 mg, 62 µmol, 6%) isoliert.

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nukleophile mit MIDA-Boronaten

Durchführung mit (*R,R*)-Ph-bod (**24**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ (10.1 mg, 26.0 μmol , 2.5 mol%) und (*R,R*)-Ph-bod (**24**) (13.4 mg, 57.2 μmol , 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit entgaster, wässriger K_3PO_4 -Lösung ($c = 2.0 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol K_3PO_4) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Chlor-3-pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76e**) (558 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und erneut für 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich zudem ein feinkörniger, weißer Niederschlag, welcher sich auf dem Boden des Reaktionskolbens absetzte. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 6:1) lieferte Verbindung **90e** als farblosen Feststoff (93 mg, 441 μmol , 42%).

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

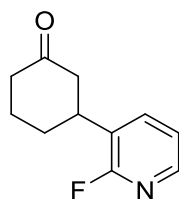
Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 200 °C: Heizrate 0.5°C/min.

Tabelle 6.15: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **90e**.

Ligand	t_R (+)- 90e [min]	t_R (-)- 90e [min]	ee [%]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)
Racemisch	139.76	143.44	-	-
H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	139.78 (Hauptkomp.)	143.55 (Nebenkomp.)	58 (+)	+5.0
H- <i>galacto</i> -enoPhos (<i>ps-ent</i> - 62b)	139.81 (Nebenkomp.)	143.45 (Hauptkomp.)	66 (-)	-9.2
(<i>R,R</i>)-Ph-bod (24)	139.62 (Hauptkomp.)	143.53 (Nebenkomp.)	94 (+)	+22.9

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.25$ (dd, $J = 4.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, Ar), 7.58 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H, Ar), 7.23 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1 H, Ar), 3.47 – 3.41 (m, 1 H), 2.65 – 2.30 (m, 4 H), 2.14 – 2.08 (m, 2 H), 1.89 – 1.71 (m, 2 H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** $\delta = 209.6$ (C, C=O), 150.6 (C, Ar), 147.6 (CH, Ar), 137.8 (C, Ar), 135.8 (CH, Ar), 122.9 (CH, Ar), 46.6 (CH_2), 41.0 (CH_2), 40.3 (CH), 30.8 (CH_2), 25.0 (CH_2) ppm; **HRMS (ESI+):** berechnet $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 210.0686; gefunden: 210.0685.

3-(2'-Fluor-3'-pyridyl)-cyclohexanon (**90f**)



C₁₁H₁₂FNO

Exact Mass: 193,0903

Molecular Weight: 193,2214

Durchführung unter racemischen Bedingungen

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 26.0 μmol, 2.5mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Die Lösung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Fluor-3-pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76f**) (524 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und die Lösung erneut für 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich zudem ein feinkörniger, weißer Niederschlag, welcher sich auf dem Boden des Reaktionskolbens absetzte. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 6:1). Produkt **90f** wurde als braunes Öl (92 mg, 474 μmol) in einer Ausbeute von 46% isoliert.

Durchführung mit H-*fuco*-enoPhos (**86**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) und H-*fuco*-enoPhos (**86**) (17.0 mg, 57.2 μmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Nach Rühren für weitere 15 min bei

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

Raumtemperatur wurden dem Gemisch 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Fluor-3-pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76f**) (524 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt. Die Lösung wurde für 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich zudem ein feinkörniger, weißer Niederschlag, welcher sich auf dem Boden des Reaktionskolbens absetzte. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde die Mischung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 6:1) und Verbindung **90f** als braunes Öl (8 mg, 41 µmol, 4%) erhalten.

Durchführung mit H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*)

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 µmol, 2.5mol%) und H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*) (28.9 mg, 57.2 µmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Fluor-3-pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76f**) (524 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und erneut für 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich zudem ein feinkörniger, weißer Niederschlag, welcher sich auf dem Boden des Reaktionskolbens absetzte. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde die Mischung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 6:1). Additionsprodukt **90f** wurde als braunes Öl (8 mg, 41 µmol, 4%) isoliert.

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

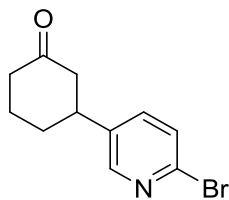
Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 0.5°C/min.

Tabelle 6.16: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **90f**.

Ligand	t_R (+)- 90f [min]	t_R (-)- 90f [min]	ee [%]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)
Racemisch	109.89	112.21	-	-
H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	109.88 (Hauptkomp.)	112.40 (Nebenkomp.)	88 (+)	n.b.
H- <i>galacto</i> -enoPhos (<i>ps-ent</i> - 62b)	110.11 (Nebenkomp.)	112.33 (Hauptkomp.)	93 (-)	n.b.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.11 - 8.03$ (m, 1 H, Ar), $7.64 - 7.58$ (m, 1 H, Ar), $7.18 - 7.11$ (m, 1 H, Ar), $3.33 - 3.14$ (m, 1 H), $2.62 - 2.42$ (m, 3 H), $2.40 - 2.30$ (m, 1 H), $2.16 - 2.00$ (m, 2 H), $1.95 - 1.71$ (m, 2 H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** $\delta = 209.6$ (C, C=O), 161.2 (d, C, Ar), 145.6 (d, CH, Ar), 138.2 (d, CH, Ar), 125.8 (d, C, Ar), 121.7 (d, CH, Ar), 46.4 (CH_2), 41.0 (CH_2), 38.1 (CH), 30.7 (CH_2), 25.0 (CH_2) ppm; **HRMS (ESI+):** berechnet $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 194.0981; gefunden: 194.0981.

3-(6'-Brom-3'-pyridyl)-cyclohexanon (90g)



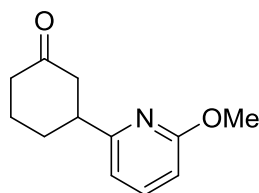
C₁₁H₁₂BrNO
Exact Mass: 253,0102
Molecular Weight: 254,1270

Durchführung unter racemischen Bedingungen

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen, in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 6-Brom-3-pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76g**) (651 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) wurden hinzugegeben und erneut für 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich zudem ein feinkörniger, weißer Niederschlag, welcher sich auf dem Boden des Reaktionskolbens absetzte. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel (PE/EtOAc, 8:1) lieferte Additionsprodukt **90g** als braunes Öl (63 mg, 246 μmol, 24%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, Ar), 7.48 – 7.34 (m, 2 H, Ar), 3.00 (tt, J = 11.9 Hz, J = 3.9 Hz, 1 H), 2.60 – 2.32 (m, 4 H), 2.18 – 1.95 (m, 2 H), 1.88 – 1.69 (m, 2 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 209.3 (C, C=O), 148.8 (CH, Ar), 140.2 (C, Ar), 138.8 (C, Ar), 136.7 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 48.1 (CH₂), 41.5 (CH), 40.9 (CH₂), 32.3 (CH₂), 25.2 (CH₂) ppm; HRMS (ESI+): berechnet C₁₁H₁₃BrNO [M + H]⁺ 254.0181; gefunden: 254.0185.

3-(6'-Methoxy-2'-pyridyl)-cyclohexanon (**90h**)



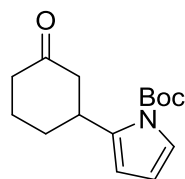
C₁₂H₁₅NO₂
Exact Mass: 205,1103
Molecular Weight: 205,2570

Durchführung unter racemischen Bedingungen

Unter Argonatmosphäre wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Nach erneutem Rühren für 15 min bei Raumtemperatur wurden dem Gemisch 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 6-Methoxy-2-pyridylboronsäure-MIDA-Ester (**76h**) (549 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt und für weitere 16 h bei 60 °C gerührt. Das MIDA-Boronat löste sich dabei erst nach ungefähr 30 Minuten vollständig auf. Mit zunehmender Reaktionsdauer bildete sich außerdem ein weißer Niederschlag. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) wurde die Mischung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 8:1). Verbindung **90h** wurde als farbloses Öl (12 mg, 58 μmol, 6%) isoliert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 – 7.44 (m, 1 H, Ar), 6.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, Ar), 6.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, Ar), 3.87 (s, 3 H, OMe), 3.15 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 9.9 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 2.76 (dd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 2.54 (dd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 2.40 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 5.3 Hz, 2 H), 2.14 – 1.88 (m, 3 H), 1.82 – 1.69 (m, 1 H) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 211.4 (C, C=O), 163.6 (C, Ar), 160.6 (C, Ar), 139.0 (CH, Ar), 113.8 (CH, Ar), 108.3 (CH, Ar), 53.3 (CH₃, OMe), 46.4 (CH₂), 45.5 (CH), 41.2 (CH₂), 31.3 (CH₂), 24.6 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI+):** berechnet C₁₂H₁₆NO₂ [M + H]⁺ 206.1181; gefunden: 206.1179.

3-(*N*-Boc-2'-pyrrolyl)-cyclohexanon (**90i**)



C₁₅H₂₁NO₃
Exact Mass: 263,1521
Molecular Weight: 263,3370

Durchführung unter racemischen Bedingungen

Unter Argonatmosphäre wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und *N*-Boc-2-pyrrolylboronsäure-MIDA-Ester (**76i**) (670 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) zu der Lösung gegeben und erneut für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Additionsprodukt **90i** wurde als farbloses Öl (204 mg, 775 μmol) in einer Ausbeute von 75% isoliert.

Durchführung mit (*R,R*)-Ph-bod (**24**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) und (*R,R*)-Ph-bod (**24**) (13.4 mg, 57.2 μmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und *N*-Boc-2-pyrrolylboronsäure-MIDA-Ester (**76i**) (670 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1)

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Produkt **90i** wurde als farbloses Öl (129 mg, 488 μmol, 47%) erhalten.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

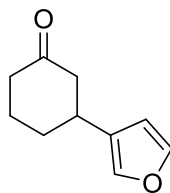
Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 175 °C: Heizrate 0.5°C/min.

Tabelle 6.17: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **90i**.

Ligand	<i>t_R</i> (-)- 90i [min]	<i>t_R</i> (+)- 90i [min]	ee [%]	[α] _D ²⁰ (c = 1.0, CHCl ₃)
Racemisch	140.76	146.82	-	-
(<i>R,R</i>)-Ph-bod (24)	140.62 (Hauptkomp.)	146.80 (Nebenkomp.)	83 (-)	-2.5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (dd, *J* = 3.3 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H, Ar), 6.08 (dd ≈ t, *J* = 3.4 Hz, *J* ≈ 0 Hz, 1 H, Ar), 6.02 – 5.98 (m, 1 H, Ar), 3.73 (tt, *J* = 10.6 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 2.73 – 2.65 (m, 1 H), 2.46 – 2.24 (m, 3 H), 2.21 – 2.13 (m, 1 H), 2.06 – 1.95 (m, 1 H), 1.82 – 1.65 (m, 2 H), 1.57 (s, 9 H, Boc) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 210.9 (C, C=O), 138.4 (C, C=O₂C(CH₃)₃), 121.6 (CH, Ar), 111.8 (C, Ar) 110.0 (CH, Ar), 109.9 (CH, Ar), 83.8 (C, CO₂C(CH₃)₃), 47.6 (CH₂), 41.3 (CH₂), 36.9 (CH), 31.6 (CH₂), 28.0 (CH₃, CO₂C(CH₃)₃), 24.6 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI+):** berechnet C₁₅H₂₁NO₃Na [M + Na]⁺ 286.1419; gefunden: 286.1421.

3-(3'-Furanyl)-cyclohexanon (**90j**)



C₁₀H₁₂O₂
Exact Mass: 164,0837
Molecular Weight: 164,2040

Methode A: unter racemischen Bedingungen

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76j**) (464 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und erneut für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach abgeschlossener Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Additionsprodukt **90j** wurde als farbloses Öl (126 mg, 767 μmol) in einer Ausbeute von 74% isoliert.

Methode B: unter enantioselektiven Bedingungen mit den Liganden **86**, *ps-ent-62b*, **89a-c**, **24**

Unter Schutzgasatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) und der jeweilige Ligand (siehe Tabelle) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Nach erneutem Rühren für 15 min bei Raumtemperatur wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76j**)

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

(464 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) dazugegeben. Die Lösung wurde für weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 10:1) lieferte Verbindung **90j** als farbloses Öl (siehe Tabelle).

Tabelle 6.18: Eingesetzte Liganden und Ausbeuten nach Methode B.

Methode	Ligand Verbindung	Ligand			Produkt 90j		Ausbeute [%]
		m [mg]	n [μmol]	mol%	m [mg]	n [μmol]	
B1	H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	17.0	57.2	2.5	40	245	24
B2	H- <i>galacto</i> -enoPhos (<i>ps-ent</i> - 62b)	28.9	57.2	2.5	33	200	19
B3	(<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄) ₂ P-H- <i>fuco</i> -enoPhos (89a)	22.6	57.2	2.5	9	55	5
B4	3,5-(Di-CF ₃ C ₆ H ₃) ₂ P-H- <i>fuco</i> -enoPhos (89b)	29.6	57.2	2.5	0	0	-
B5	(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄) ₂ P-H- <i>fuco</i> -enoPhos (89c)	18.6	57.2	2.5	37	222	21
B6	(<i>R,R</i>)-Ph-bod (24)	13.4	57.2	2.5	118	716	69

Methode C: Konkurrenzexperiment mit H-*fuco*-enoPhos (**86**) unter Zusatz von Phenylboronsäure-MIDA-Ester (**76a**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) und H-*fuco*-enoPhos (**86**) (17.0 mg, 57.2 μmol, 5.5 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol), 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76j**) (464 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) und Phenylboronsäure-MIDA-Ester (**76a**) (485 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) wurden hinzugegeben und die Lösung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter,

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die Rohprodukte säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt und voneinander getrennt (PE/EtOAc, 10:1). Die Additionsprodukte 3-(3'-Furanyl)-cyclohexanon (**90j**) (16 mg, 93 µmol, 9%) und 3-Phenylcyclohexanon (**22a**) (35 mg, 202 µmol, 19%) wurden als farblose Öle (Produktverhältnis **90j/22a**, 32:68) isoliert.

Methode D: mit H-*fuco*-enoPhos (**86**) unter Zusatz von MIDA-Kaliumsalz

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 µmol, 2.5 mol%) und H-*fuco*-enoPhos (**86**) (17.0 mg, 57.2 µmol, 5.5 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (2.8 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) hinzugegeben und erneut für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. In einen zweiten Kolben wurden K₂CO₃ (287.5 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) und N-Methyliminodiessigsäure (306.0 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) eingewogen und in frisch entgastem Wasser (2.1 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und zur Rhodium-Lösung in den ersten Kolben gegeben. Anschließend wurde das Gemisch mit 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76j**) (464 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Produkt **90j** wurde als farbloses Öl (11 mg, 65 µmol, 6%) isoliert.

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

Methode E: Konkurrenzreaktion zwischen H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*) und (*R,R*)-Ph-bod (**24**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ (10.1 mg, 26.0 μmol , 2.5 mol%), H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*) (14.5 mg, 26.0 μmol , 2.5 mol%) und (*R,R*)-Ph-bod (**24**) (6.7 mg, 26.0 μmol , 2.5 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K_3PO_4 -Lösung ($c = 2.0 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol K_3PO_4) versetzt. Nach weiteren 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76j**) (464 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und erneut für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Produkt **90j** wurde als farbloses Öl (127 mg, 771 μmol 74%) erhalten.

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nukleophile mit MIDA-Boronaten

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

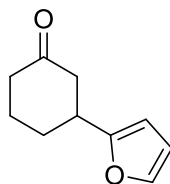
Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 0.5°C/min.

Tabelle 6.19: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **90j**.

Methode	Ligand	t_R (+)- 90j [min]	t_R (-)- 90j [min]	ee [%]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)
Racemisch	-	67.46	69.09	-	-
B1	H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	67.04 (Hauptkomp.)	69.11 (Nebenkomp.)	91 (+)	+3.1
B2	H- <i>galacto</i> -enoPhos (<i>ps-ent</i> - 62b)	67.47 (Nebenkomp.)	68.67 (Hauptkomp.)	93 (-)	-3.3
B3	(<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄) ₂ P-H- <i>fuco</i> -enoPhos (89a)	67.08 (Hauptkomp.)	69.17 (Nebenkomp.)	91 (+)	+3.1
B5	(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄) ₂ P-H- <i>fuco</i> -enoPhos (89c)	67.13 (Hauptkomp.)	69.20 (Nebenkomp.)	93 (+)	+3.2
B6	(<i>R,R</i>)-Ph-bod (24)	67.17 (Hauptkomp.)	69.10 (Nebenkomp.)	93 (+)	+3.2
C	H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	67.49 (Hauptkomp.)	69.17 (Nebenkomp.)	91 (+)	+3.1
D	H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	67.43 (Hauptkomp.)	69.12 (Nebenkomp.)	91 (+)	+3.1
E	H- <i>galacto</i> -enoPhos (<i>ps-ent</i> - 62b) / (<i>R,R</i>)-Ph-bod (24)	66.90 (Hauptkomp.)	68.96 (Nebenkomp.)	74 (+)	+2.4

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.39 - 7.31$ (m, 1 H, Ar), 7.21 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H, Ar), 6.31 – 6.24 (m, 1 H, Ar), 2.97 (tt, $J = 10.6$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 2.65 – 2.56 (m, 1 H), 2.44 – 2.28 (m, 3 H), 2.13 – 2.00 (m, 2 H), 1.79 – 1.68 (m, 2 H) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 210.7$ (C, C=O), 143.1 (CH, Ar), 138.1 (CH, Ar), 128.4 (C, Ar), 109.1 (CH, Ar), 47.9 (CH₂), 41.2 (CH₂), 35.2 (CH), 31.7 (CH₂), 24.8 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI+):** nicht detektierbar.

3-(2'-Furanyl)-cyclohexanon (**90k**)



C₁₀H₁₂O₂
Exact Mass: 164,0837
Molecular Weight: 164,2040

Durchführung unter racemischen Bedingungen

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) wurde die Mischung für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76k**) (464 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und nach abgeschlossener Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) in gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Verbindung **90k** wurde als farbloses Öl (61 mg, 371 μmol) in einer Ausbeute von 36% isoliert.

Durchführung mit H-fuco-enoPhos (**86**)

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) und H-fuco-enoPhos (**86**) (17.0 mg, 57.2 μmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Nach erneutem Rühren für 15 min bei Raumtemperatur wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76k**) (464 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Reaktionsende (DC-Kontrolle:

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

PE/EtOAc, 2:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 10:1) lieferte Additionsprodukt **90k** als farbloses Öl (24 mg, 145 µmol, 14%).

Durchführung mit H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 µmol, 2.5 mol%) und H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*) (28.9 mg, 57.2 µmol, 5.5 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76k**) (464 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und erneut für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach abgeschlossener Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch in gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) aufgenommen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Produkt **90k** wurde als farbloses Öl (27 mg, 163 µmol, 16%) erhalten.

Durchführung mit (*R,R*)-Ph-bod (**24**)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 µmol, 2.5 mol%) und (*R,R*)-Ph-bod (**24**) (13.4 mg, 57.2 µmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Die Mischung wurde für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76k**) (464 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde erneut für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch in gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL)

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nukleophile mit MIDA-Boronaten

aufgenommen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Verbindung **90k** wurde als farbloses Öl (24 mg, 147 μmol) in einer Ausbeute von 14% isoliert.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

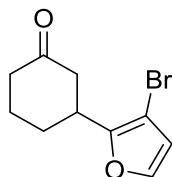
Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 0.5°C/min.

Tabelle 6.20: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **90k**.

Ligand	<i>t_R</i> (-)- 90k [min]	<i>t_R</i> (+)- 90k [min]	ee [%]	[α] _D ²⁰ (c = 1.0, CHCl ₃)
Racemisch	54.69	57.35	-	-
H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	54.74 (Hauptkomp.)	57.62 (Nebenkomp.)	81 (-)	-25.4
H- <i>galacto</i> -enoPhos (<i>ps-ent</i> - 62b)	54.97 (Nebenkomp.)	57.35 (Hauptkomp.)	90 (+)	+35.4
(<i>R,R</i>)-Ph-bod (24)	54.59 (Hauptkomp.)	57.53 (Nebenkomp.)	88 (-)	-27.8

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H, Ar), 6.26 (dd, *J* = 3.1 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, Ar), 5.99 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H, Ar), 3.17 (tt, *J* = 10.0 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 2.71 – 2.60 (m, 1 H), 2.53 – 2.31 (m, 3 H), 2.20 – 1.95 (m, 2 H), 1.91 – 1.67 (m, 2 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 210.2 (C, C=O), 157.1 (C, Ar), 141.3 (CH, Ar), 110.0 (CH, Ar), 104.4 (CH, Ar), 45.6 (CH₂), 41.2 (CH₂), 37.5 (CH), 29.9 (CH₂), 24.4 (CH₂) ppm; HRMS (ESI+): nicht detektierbar.

3-(3'-Brom-2'-furanyl)-cyclohexanon (**90I**)



C₁₀H₁₁BrO₂
Exact Mass: 241,9942
Molecular Weight: 243,1000

Durchführung unter racemischen Bedingungen

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Die Lösung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Nach erneutem Rühren für 15 min bei Raumtemperatur wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 3-Brom-2-furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76I**) (628 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) dazugegeben. Das Gemisch wurde für weitere 16 h bei 60 °C gerührt und nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Produkt **90I** wurde als braunes Öl (97 mg, 399 μmol) in einer Ausbeute von 38% erhalten.

Durchführung mit H-*fuco*-enoPhos (**86**)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) und H-*fuco*-enoPhos (**86**) (17.0 mg, 57.2 μmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 3-Brom-2-furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76I**) (628 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und erneut für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionsende

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nukleophile mit MIDA-Boronaten

(DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Additionsprodukt **90I** wurde als braunes Öl (93 mg, 383 µmol, 37%) isoliert.

Durchführung mit H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 µmol, 2.5 mol%) und H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*) (28.9 mg, 57.2 µmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 3-Brom-2-furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76I**) (628 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) wurden hinzugegeben. Die Lösung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) in gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 10:1) lieferte das gewünschte Produkt **90I** als farbloses Öl (55 mg, 226 µmol) in einer Ausbeute von 22%.

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

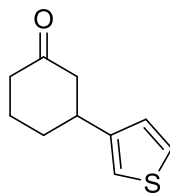
Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 0.5°C/min.

Tabelle 6.21: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **90I**.

Ligand	t_R (+)- 90I [min]	t_R (-)- 90I [min]	ee [%]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0$, CHCl_3)
Racemisch	83.03	85.09	-	-
H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	82.95 (Hauptkomp.)	85.18 (Nebenkomp.)	73 (+)	+12.7
H- <i>galacto</i> -enoPhos (<i>ps-ent</i> - 62b)	83.17 (Nebenkomp.)	85.14 (Hauptkomp.)	78 (-)	-13.8

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.27$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, Ar), 6.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, Ar), 3.27 (tt, $J = 11.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 2.67 – 2.59 (m, 1 H), 2.55 – 2.31 (m, 3 H), 2.15 – 2.05 (m, 1 H) 2.04 – 1.87 (m, 2 H), 1.82 – 1.67 (m, 1 H) ppm; **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** $\delta = 209.7$ (C, C=O), 153.1 (C, Ar), 141.5 (CH, Ar), 113.8 (CH, Ar), 95.2 (C, Ar), 45.0 (CH_2), 41.1 (CH_2), 36.1 (CH), 29.4 (CH_2), 24.8 (CH_2) ppm; **HRMS (ESI+):** nicht detektierbar.

3-(3'-Thienyl)-cyclohexanon (90m)



C₁₀H₁₂OS
Exact Mass: 180,0609
Molecular Weight: 180,2650

Durchführung unter racemischen Bedingungen

Unter Schutzgasatmosphäre wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Nach erneutem Rühren für 15 min bei Raumtemperatur wurden dem Gemisch 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 3-Thienylboronsäure-MIDA-Ester (**76m**) (497 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt und für weitere 16 h bei 60 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 8:1). Additionsprodukt **90m** wurde als farbloses Öl (134 mg, 743 μmol) in einer Ausbeute von 71% isoliert.

Durchführung mit H-fuco-enoPhos (86)

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) und H-fuco-enoPhos (**86**) (17.0 mg, 57.2 μmol, 5.5 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen, in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 3-Thienylboronsäure-MIDA-Ester (**76m**) (497 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nukleophile mit MIDA-Boronaten

erneut für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 8:1). Verbindung **90m** wurde als farbloses Öl (145 mg, 804 µmol, 77%) erhalten.

Durchführung mit H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 µmol, 2.5 mol%) und H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*) (28.9 mg, 57.2 µmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Das Gemisch wurde für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 3-Thienylboronsäure-MIDA-Ester (**76m**) (497 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) dazugegeben. Die Lösung wurde erneut für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 8:1) lieferte Produkt **90m** als farbloses Öl (105 mg, 579 µmol, 56%).

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 0.5°C/min.

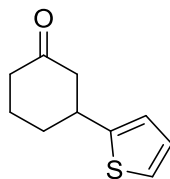
Tabelle 6.22: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **90m**.

Ligand	t_R (<i>R</i>)- 90m [min]	t_R (<i>S</i>)- 90m [min]	ee [%]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)
Racemisch	104.82	105.85	-	-
H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	104.87 (Hauptkomp.)	106.20 (Nebenkomp.)	95 (<i>R</i>)	-13.8
H- <i>galacto</i> -enoPhos (<i>ps-ent</i> - 62b)	105.18 (Nebenkomp.)	105.82 (Hauptkomp.)	98 (<i>S</i>)	+13.3

Literatur: $[\alpha]_D^{20} = +11.1$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3, 99\%ee$ (*S*)-**90m**).^[84]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.37 - 7.17$ (m, 1 H, Ar), 7.03 – 6.89 (m, 2 H, Ar), 3.14 (tt, $J = 11.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 2.71 – 2.62 (m, 1 H), 2.54 – 2.27 (m, 3 H), 2.20 – 2.00 (m, 2 H), 1.88 – 1.67 (m, 2 H) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 210.8$ (C, C=O), 145.3 (C, Ar), 126.4 (CH, Ar), 125.9 (CH, Ar), 119.5 (CH, Ar), 48.5 (CH₂), 41.2 (CH₂), 39.8 (CH), 32.3 (CH₂), 25.0 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI+):** nicht detektierbar.

3-(2'-Thienyl)-cyclohexanon (**90n**)



C₁₀H₁₂OS
Exact Mass: 180,0609
Molecular Weight: 180,2650

Durchführung unter racemischen Bedingungen

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen, in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Thienylboronsäure-MIDA-Ester (**76n**) (497 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) wurden hinzugegeben und erneut für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde die Mischung in gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Additionsprodukt **90n** wurde als farbloses Öl (44 mg, 245 μmol) in einer Ausbeute von 24% isoliert.

Durchführung mit H-fuco-enoPhos (**86**)

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) und H-fuco-enoPhos (**86**) (17.0 mg, 57.2 μmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Thienylboronsäure-MIDA-Ester (**76n**) (497 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) wurde das Gemisch für

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nukleophile mit MIDA-Boronaten

16 h bei Raumtemperatur gerührt und nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 10:1) lieferte Produkt **90n** als farbloses Öl (28 mg, 155 µmol, 15%).

Durchführung mit H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 µmol, 2.5 mol%) und H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*) (28.9 mg, 57.2 µmol, 5.5 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Nach Rühren für 15 min bei Raumtemperatur wurde die Mischung mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Thienylboronsäure-MIDA-Ester (**76n**) (497 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und erneut für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde die Lösung mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Verbindung **90n** wurde als farbloses Öl (19 mg, 105 µmol) in einer Ausbeute von 10% erhalten.

Durchführung mit (*R,R*)-Ph-bod (**24**)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 µmol, 2.5 mol%) und (*R,R*)-Ph-bod (**24**) (13.4 mg, 57.2 µmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Das Gemisch wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 2-Thienylboronsäure-MIDA-Ester (**76n**) (497 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde für weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) in gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) aufgenommen. Die Phasen

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Produkt **90n** wurde als farbloses Öl (65 mg, 362 μmol, 35%) isoliert.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

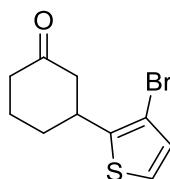
Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 0.5°C/min.

Tabelle 6.23: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **90n**.

Ligand	<i>t_R</i> (-)- 90n [min]	<i>t_R</i> (+)- 90n [min]	ee [%]	[α] _D ²⁰ (c = 1.0, CHCl ₃)
Racemisch	90.86	91.80	-	-
H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	90.98 (Hauptkomp.)	92.08 (Nebenkomp.)	90 (-)	-9.2
H- <i>galacto</i> -enoPhos (<i>ps-ent</i> - 62b)	91.21 (Nebenkomp.)	91.92 (Hauptkomp.)	95 (+)	+10.1
(<i>R,R</i>)-Ph-bod (24)	90.58 (Hauptkomp.)	91.89 (Nebenkomp.)	95 (-)	-9.8

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H, Ar), 6.92 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1 H, Ar), 6.81 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H, Ar), 3.32 (tt, *J* = 11.0 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1 H), 2.79 – 2.69 (m, 1 H), 2.56 – 2.08 (m, 5 H), 1.92 – 1.69 (m, 2 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 210.0 (C, C=O), 148.3 (C, Ar), 126.7 (CH, Ar), 123.3 (CH, Ar), 122.8 (CH, Ar), 49.4 (CH₂), 41.1 (CH₂), 39.7 (CH), 33.8 (CH₂), 24.9 (CH₂) ppm; HRMS (ESI+): nicht detektierbar.

3-(3'-Brom-2'-thienyl)-cyclohexanon (**90o**)



C₁₀H₁₁BrOS

Exact Mass: 257,9714

Molecular Weight: 259,1610

Durchführung unter racemischen Bedingungen

Unter Schutzgasatmosphäre wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt. Nach erneutem Rühren für 15 min bei Raumtemperatur wurden der Lösung 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 3-Brom-2-thienylboronsäure-MIDA-Ester (**76o**) (661 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h bei 60 °C gerührt und nach abgeschlossener Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* und säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (PE/EtOAc, 10:1) wurde Additionsprodukt **90o** als braunes Öl (45 mg, 175 μmol, 17%) isoliert.

Durchführung mit H-fuco-enoPhos (**86**)

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 μmol, 2.5 mol%) und H-fuco-enoPhos (**86**) (17.0 mg, 57.2 μmol, 5.5 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 3-Brom-2-thienylboronsäure-MIDA-Ester (**76o**) (661 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und erneut

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nukleophile mit MIDA-Boronaten

für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 10:1) lieferte Verbindung **90o** als braunes Öl (8 mg, 41 µmol, 4%).

Durchführung mit H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 µmol, 2.5 mol%) und H-galacto-enoPhos (*ps-ent-62b*) (28.9 mg, 57.2 µmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und erneut für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und 3-Brom-2-thienylboronsäure-MIDA-Ester (**76o**) (661 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und für weitere 16 h bei 60 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 2:1) wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1) und Produkt **90o** als farbloses Öl (12 mg, 46 µmol) in einer Ausbeute von 4% isoliert.

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

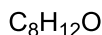
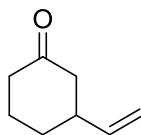
Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 130 °C: Heizrate 0.5°C/min; von 130 °C bis 210 °C: Heizrate 2.0°C/min.

Tabelle 6.24: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **90o**.

Ligand	t_R (+)- 90o [min]	t_R (-)- 90o [min]	ee [%]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)
Racemisch	103.92	104.57	-	-
H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	104.01 (Hauptkomp.)	104.67 (Nebenkomp.)	30 (+)	n.b.
H- <i>galacto</i> -enoPhos (<i>ps-ent</i> - 62b)	104.02 (Nebenkomp.)	104.66 (Hauptkomp.)	53%(-)	n.b.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.16$ (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H, Ar), 6.91 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H, Ar), 3.47 – 3.39 (m, 1 H), 2.74 – 2.66 (m, 1 H), 2.51 – 2.29 (m, 3 H), 2.19 – 2.09 (m, 2 H), 1.83 – 1.74 (m, 2 H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** $\delta = 209.1$ (C, C=O), 142.1 (C, Ar), 130.1 (CH, Ar), 123.3 (CH, Ar), 107.8 (C, Ar), 48.4 (CH_2), 40.9 (CH_2), 39.3 (CH), 32.5 (CH_2), 25.1 (CH_2) ppm; **HRMS (ESI+):** nicht detektierbar.

3-Vinylcyclohexanon (**90p**)



Exact Mass: 124,0888

Molecular Weight: 124,1830

Durchführung unter racemischen Bedingungen

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (11.9 mg, 26.0 μmol , 2.5 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger K_3PO_4 -Lösung ($c = 2.0 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol K_3PO_4) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und Vinylboronsäure-MIDA-Ester (**76p**) (381 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) wurde die Lösung für 16 h bei 60 °C gerührt und nach abgeschlossener Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) in gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 12:1). Additionsprodukt **90p** wurde als farbloses Öl (22 mg, 178 μmol , 17%) erhalten.

Durchführung mit H-*fuco*-enoPhos (**86**)

Unter Argonatmosphäre wurden $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ (10.1 mg, 26.0 μmol , 2.5 mol%) und H-*fuco*-enoPhos (**86**) (17.0 mg, 57.2 μmol , 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst, für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit entgaster, wässriger K_3PO_4 -Lösung ($c = 2.0 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol K_3PO_4) versetzt. Die Mischung wurde für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und Vinylboronsäure-MIDA-Ester (**76p**) (381 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) dazugegeben. Die Lösung wurde für 16 h bei 60 °C gerührt und nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nukleophile mit MIDA-Boronaten

die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 12:1). Verbindung **90p** wurde als farbloses Öl (44 mg, 354 µmol) in einer Ausbeute von 34% isoliert.

Durchführung mit EtO-*galacto*-enoPhos (*ps-ent-62a*)

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (10.1 mg, 26.0 µmol, 2.5 mol%) und EtO-*galacto*-enoPhos (*ps-ent-62a*) (34.2 mg, 57.2 µmol, 5.5 mol%) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) gelöst. Die Mischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit entgaster, wässriger K₃PO₄-Lösung (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol K₃PO₄) versetzt und für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 2-Cyclohexen-1-on (**20**) (100 mg, 1.04 mmol) und Vinylboronsäure-MIDA-Ester (**76p**) (381 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) wurde die Lösung für 16 h bei 60 °C gerührt und nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE/EtOAc, 1:1) mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 12:1) lieferte Produkt **90p** als farbloses Öl (44 mg, 354 µmol, 34%).

6.4 Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition anspruchsvoller Nucleophile mit MIDA-Boronaten

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie

Methode: Starttemperatur 50 °C; von 50 °C bis 100 °C: Heizrate 2.0°C/min; von 100 °C bis 160 °C: Heizrate 0.5°C/min.

Tabelle 6.25: Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse für Additionsprodukt **90p**.

Ligand	t_R (R)- 90p [min]	t_R (S)- 90p [min]	ee [%]	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)
Racemisch	22.00	22.32	-	-
H- <i>fuco</i> -enoPhos (86)	21.98 (Hauptkomp.)	22.37 (Nebenkomp.)	84 (<i>R</i>)	+2.3
EtO- <i>galacto</i> -enoPhos (<i>ps-ent</i> - 62a)	22.06 (Nebenkomp.)	22.33 (Hauptkomp.)	86 (<i>S</i>)	-2.1

Literatur: $[\alpha]_D^{22} = -23.0$ ($c = 0.98, \text{CHCl}_3, 96\%ee$ (*S*)-**90p**).^[78]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.77$ (ddd, $J = 16.8$ Hz, $J = 10.4$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 5.06 – 4.94 (m, 2 H), 2.52 – 2.21 (m, 5 H), 2.09 – 1.91 (m, 2 H), 1.75 – 1.52 (m, 2 H) ppm; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 211.5$ (C, C=O), 141.2 (CH, CH=CH₂), 113.8 (CH₂, CH=CH₂), 46.8 (CH₂), 42.2 (CH), 41.2 (CH₂), 30.9 (CH₂), 24.9 (CH₂) ppm; **HRMS (ESI+):** nicht detektierbar.

6.5 NMR-spektroskopische Untersuchungen zur Zersetzungskinetik von MIDA-Boronaten

Messungen 1 bis 3: Temperaturabhängige Zersetzung von 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76j**) (2.13 g, 8.91 mmol, 1.0 Äq.) und 4-Bromanisol (**118**) (interner Standard; 1.11 mL, 8.91 mmol, 1.0 Äq.) in Dioxan-d₈ (6 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde K₃PO₄ (3.82 g, 18 mmol) in D₂O (9 mL) gelöst und zur Reaktionsmischung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum Entnahmezeitpunkt (siehe Tabelle) bei der jeweiligen Temperatur (siehe Tabelle) gerührt. Zur Probenentnahme wurden jeweils 0.15 mL der Dioxan-d₈-Phase in ein trockenes NMR-Röhrchen gefüllt und mit frischem Dioxan-d₈ (0.6 mL) verdünnt. Die Analyse der Proben erfolgte durch sofortige Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums. Die Bestimmung des noch vorhandenen, prozentualen Anteils an MIDA-Boronat erfolgte durch den Vergleich der integrierten Flächen des OCH₃-Singulets des 4-Bromanisols (**118**) (interner Standard; 3.75 ppm) mit dem NCH₃-Singulett des 3-Furanylboronsäure-MIDA-Esters (**76j**) (2.64 ppm).

Tabelle 6.26: Temperaturabhängige Zersetzung von 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76j**).

Entnahmezeitpunkt [h]	Verbliebenes MIDA-Boronat [%]		
	Messung 1 60 °C	Messung 2 40 °C	Messung 3 RT
0	100	100	100
0.5	18	26	56
1	1	19	49
2	0	10	35
3	0	0	26
24	0	0	6
48	0	0	0

Messung 4: Zersetzung von 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester in Gegenwart von $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (50.6 mg, 111 μmol , 5.0 mol% bezogen auf **76j**) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen, in Dioxan- d_8 (6 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde K_3PO_4 (3.82 g, 18 mmol) in D_2O (9 mL) gelöst und zur Reaktionsmischung gegeben. Diese wurde für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76j**) (2.13 g, 8.91 mmol, 1.0 Äq.) und 4-Bromanisol (**118**) (interner Standard; 1.11 mL, 8.91 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und bis zum jeweiligen Entnahmezeitpunkt (siehe Tabelle) bei Raumtemperatur gerührt. Zur Probenentnahme wurden jeweils 0.15 mL der Dioxan- d_8 -Phase in ein trockenes NMR-Röhrchen gefüllt und mit frischem Dioxan- d_8 (0.6 mL) verdünnt. Die Analyse der Proben erfolgte durch sofortige Aufnahme eines ^1H -NMR-Spektrums. Die Bestimmung des noch vorhandenen, prozentualen Anteils an MIDA-Boronat erfolgte durch den Vergleich der integrierten Flächen des OCH_3 -Singulets des 4-Bromanisols (**118**) (interner Standard; 3.75 ppm) mit dem NCH_3 -Singulett des 3-Furanylboronsäure-MIDA-Esters (**76j**) (2.64 ppm).

Tabelle 6.27: Zersetzung von MIDA-Ester **76j** in Gegenwart von $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$.

Entnahmezeitpunkt [h]	Verbliebenes MIDA-Boronat [%]
0	100
0.5	64
1	58
3	30
6	18
48	4

Messung 5: Zersetzung von 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester in Gegenwart von [Rh(*fuco*-enoPhos)Cl]₂

Unter Argonatmosphäre wurden [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (43.2 mg, 111 µmol, 5.0 mol% bezogen auf **76j**) und H-*fuco*-enoPhos (**86**) (66.2 mg, 222 µmol, 10 mol% bezogen auf **76j**) in einen zuvor ausgeheizten Kolben eingewogen, in Dioxan-d₈ (6 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde K₃PO₄ (3.82 g, 18 mmol) in D₂O (9 mL) gelöst und zum Reaktionsgemisch gegeben. Dieses wurde für weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt, mit 3-Furanylboronsäure-MIDA-Ester (**76j**) (2.13 g, 8.91 mmol, 1.0 Äq.) und 4-Bromanisol (**118**) (interner Standard; 1.11 mL, 8.91 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und bis zum jeweiligen Entnahmezeitpunkt (siehe Tabelle) bei Raumtemperatur gerührt. Zur Probenentnahme wurden jeweils 0.15 mL der Dioxan-d₈-Phase in ein trockenes NMR-Röhrchen gefüllt und mit frischem Dioxan-d₈ (0.6 mL) verdünnt. Die Analyse der Proben erfolgte durch sofortige Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums. Die Bestimmung des noch vorhandenen, prozentualen Anteils an MIDA-Boronat erfolgte durch den Vergleich der integrierten Flächen des OCH₃-Singulets des 4-Bromanisols (**118**) (interner Standard; 3.75 ppm) mit dem NCH₃-Singulett des 3-Furanylboronsäure-MIDA-Esters (**76j**) (2.64 ppm).

Tabelle 6.28: Zersetzung von MIDA-Ester **76j** in Gegenwart von [Rh(*fuco*-enoPhos)Cl]₂.

Entnahmezeitpunkt [h]	Verbliebenes MIDA-Boronat [%]
0	100
0.5	73
1	65
2	47
6	20
24	13
48	4

Messungen 6 und 7: Temperaturabhängige Zersetzung von Phenylboronsäure-MIDA-Ester

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden Phenylboronsäure-MIDA-Ester (**76a**) (2.08 g, 8.91 mmol, 1.0 Äq.) und 4-Bromanisol (**118**) (interner Standard; 1.11 mL, 8.91 mmol, 1.0 Äq.) in Dioxan-d₈ (6 mL) gelöst und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde K₃PO₄ (3.82 g, 18 mmol) in D₂O (9 mL) gelöst, zur Reaktionsmischung gegeben und die Lösung bis zum Entnahmezeitpunkt (siehe Tabelle) bei der jeweiligen Temperatur (siehe Tabelle) gerührt. Zur Probenentnahme wurden jeweils 0.15 mL der Dioxan-d₈-Phase in ein trockenes NMR-Röhrchen gefüllt und mit frischem Dioxan-d₈ (0.6 mL) verdünnt. Die Analyse der Proben erfolgte durch sofortige Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums. Die Bestimmung des noch vorhandenen, prozentualen Anteils an MIDA-Boronat erfolgte durch den Vergleich der integrierten Flächen des OCH₃-Singulets des 4-Bromanisols (**118**) (interner Standard; 3.74 ppm) mit dem NCH₃-Singulett des Phenylboronsäure-MIDA-Esters (**76a**) (2.47 ppm).

Tabelle 6.29: Temperaturabhängige Zersetzung von Phenylboronsäure-MIDA-Ester (**76a**).

Entnahmezeitpunkt [h]	Verbliebenes MIDA-Boronat [%]	
	Messung 6 60 °C	Messung 7 RT
0	100	100
0.5	31	45
1	14	44
2	4	41
3	0	39
24	0	10
48	0	2

7 Literatur

- [1] C. Sutcharit, S. Panha, *J. Mollus. Stud.* **2006**, 72, 1.
- [2] a) J.-B. Biot, *Bull. Soc. Philomath. Paris* **1815**, 190; b) J.-B. Biot, *Mem. Acad. Sci. Inst. Fr.* **1817**, 2, 41.
- [3] R. Vallery-Radot, *L'histoire d'un savant par un ignorant*, Paris, **1883**.
- [4] G. Ohloff, *Düfte – Signale der Gefühlswelt*, Helvetica Chimica Acta, Zürich, **2004**.
- [5] L. Roth, M. Daunderer, K. Kormann, *Giftpflanzen - Pflanzengifte*, Ecomed, Landsberg, **1984**.
- [6] a) A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496; b) M. R. Morales, K. T. Mellem, A. G. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4568.
- [7] a) K. Fujitta, M. Schloser, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1258; b) K. J. Prabhakar, S. B. Krishna, P. P. Thirumalai, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 432; c) U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 401.
- [8] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [9] H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Inoue, I. Kasahara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1596.
- [10] W. C. Zeise, *Poggendorffs Ann. Phys.* **1827**, 9, 632.
- [11] a) C. Defieber, H. Grützmacher, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4482; b) R. Shintani, T. Hayashi, *Aldrichim. Acta* **2009**, 42, 31.
- [12] T. Hayashi, K. Ueyama, M. Tokunaga, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11508.
- [13] C. Fischer, C. Defieber, T. Suzuki, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1628.
- [14] a) M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaoura, *Organometallics* **1997**, 16, 4229; b) T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 465; c) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2829; d) H. J. Edwards, J. D. Hargrave, S. D. Penrose, C. G. Frost, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2093; e) P. Tian, H.-Q. Dong, G.-Q. Lin, *ACS Catal.* **2012**, 2, 95.
- [15] a) C. Defieber, J.-F. Paquin, S. Serna, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3873; b) J.-F. Paquin, C. Defieber, C. R. J. Stephenson, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10850; c) J.-F. Paquin, C. R. J. Stephenson, C. Defieber, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3821.

-
- [16] Y. Otomaru, K. Okamoto, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2503.
- [17] a) K. Okamoto, T. Hayashi, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4387; b) K. Okamoto, T. Hayashi, V. H. Rawal, *Chem. Commun.* **2009**, 4815.
- [18] T. Nishimura, M. Nagaosa, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 860.
- [19] R. Shintani, Y. Tsutsumi, M. Nagaosa, T. Nishimura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13588.
- [20] R. Shintani, M. Takeda, T. Nishimura, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3969.
- [21] a) S. Deblon, H. Grützmaier, H. Schönberg, *WO Patent 03/048175 A1*, **2003**; b) P. Maire, S. Deblon, F. Breher, J. Geier, C. Böhrer, H. Rügger, H. Schönberg, H. Grützmaier, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4198; c) E. Piras, F. Läng, H. Rügger, D. Stein, M. Wörle, H. Grützmaier, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5849.
- [22] P. Kasák, V. B. Arion, M. Widhalm, *Tetrahedron Asymm.* **2006**, *17*, 3084.
- [23] C. Defieber, M. A. Ariger, P. Moriel, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3139.
- [24] a) P. Štěpnička, I. Císařová, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 8785; b) P. Štěpnička, M. Lamač, I. Císařová, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 446.
- [25] R. T. Stemmler, C. Bolm, *Synlett* **2007**, 1365.
- [26] a) R. Shintani, W.-L. Duan, T. Nagano, A. Okada, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4611; b) W.-L. Duan, H. Iwamura, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2130.
- [27] a) M. M. K. Boysen, *Carbohydrates - Tools for Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**; b) T. Lehnert, G. Özüdüru, H. Grugel, F. Albrecht, S. M. Telligmann, M. M. K. Boysen, *Synthesis* **2011**, 2685; c) M. M. K. Boysen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8648; d) S. Woodward, M. Diéguez, O. Pàmies, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 254.
- [28] a) H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 557; b) H. Kunz, W. Sager, W. Pfrengle, D. Schatzenbach, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4397. c) H. Kunz, W. Sager, D. Schatzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649.
- [29] a) H. Kunz, W. Pfrengle, W. Sager, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4109; b) H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, 1039.
- [30] a) H. Kunz, W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651; b) H. Kunz, W. Pfrengle, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5487.
- [31] I. Ugi, K. Offermann, H. Herlinger, D. Marquarding, *Justus Liebigs Ann.* **1967**, *709*, 1.

- [32] a) R. O. Duthaler, A. Hafner, M. Riediker, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 631; b) R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807.
- [33] R. Selke, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1979**, *10*, 135.
- [34] R. Jackson, D. J. Thompson, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *159*, C29.
- [35] D. Sinou, G. Descotes, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1980**, *14*, 463.
- [36] W. R. Cullen, Y. Sugi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1635.
- [37] R. Selke, *J. Prakt. Chem.* **1987**, *329*, 717.
- [38] B. Gläser, H. Kunz, *Synlett* **1998**, 53.
- [39] M. Irmak, A. Groschner, M. M. K. Boysen, *Chem. Commun.* **2007**, 177.
- [40] a) T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Synlett* **2008**, 1483; b) T. Minuth, M. Irmak, A. Groschner, T. Lehnert, M. M. K. Boysen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 997; c) T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 23; d) G. Özüdüdu, T. Schubach, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4990.
- [41] M. Irmak, M. M. K. Boysen, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 403.
- [42] T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Synthesis*, **2010**, 2799.
- [43] a) T. Minuth, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover **2009**; b) T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4212.
- [44] M. L. Wolfrom, A. Thompson, *Meth. Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 211.
- [45] R. U. Lemieux, *Meth. Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 223.
- [46] a) E. Fischer, *Chem. Ber.* **1914**, *47*, 196; b) E. Fischer, K. Zach, *Chem. Zentralblatt* **1913**, *1*, 1968.
- [47] R. J. Ferrier, W. G. Overend, A. E. Ryan, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3667.
- [48] J. R. de Freitas Filho, R. M. Srivastava, W. J. P. da Silva, L. Cottier, D. Sinou, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 673.
- [49] S. Hotha, A. Tripathi, *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 968.
- [50] K. Yonehara, T. Hashizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5593.
- [51] a) H. Grugel, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover **2012**; b) H. Grugel, T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Synthesis* **2010**, 3248; c) H. Grugel, F. Albrecht, T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3780.
- [52] E. Tyrrell, P. Brookes, N. Miyaura, *Synthesis* **2003**, 469.
- [53] a) S. Nave, R. P. Sonawane, T. G. Elford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17096; b) K. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358.

- [54] a) S. Darses, J.-P. Genet, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288; b) S. Darses, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313.
- [55] R. A. Batey, A. N. Thadani, D. V. Smil, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1683.
- [56] a) M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6155; b) M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552; c) M. Pucheault, V. Michaut, S. Darses, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4729; d) A. Duursma, J.-G. Boiteau, L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8045; e) L. Navarre, M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4247; f) T. Gendrineau, J.-P. Genet, S. Darses, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3486.
- [57] Y. Yamamoto, M. Takizawa, X.Q. Yu, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 928.
- [58] a) X.-Q. Yu, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Synlett* **2009**, 994; b) Y. Yamamoto, M. Takizawa, X.-Q. Yu, N. Miyaura, *Heterocycles* **2010**, *80*, 359.
- [59] a) A. Bouillon, J.-C. Lancelot, J. Sopkova de Oliveira Santos, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10043; b) P. B. Hodgson, F. H. Salingue, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 685.
- [60] a) T. Mancilla, L. S. Zamudio-Rivera, H. I. Beltán, R. Santillan, N. Farfán, *Arkivoc* **2005**, *6*, 366; b) D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6961.
- [61] D. R. Fandrick, J. T. Reeves, Z. Tan, H. Lee, J. J. Song, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5458.
- [62] a) N. A. Jones, J. W. Antoon, A. L. Bowie Jr., J. B. Borak, E. P. Stevens, *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, *44*, 363; b) C. Gütz, A. Lützen, *Synlett* **2010**, 85.
- [63] a) E. P. Gillis, M. D. Burke, *Aldrichim. Acta*, **2009**, *42*, 17; b) S. G. Ballmer, E. P. Gillis, M. D. Burke, *Org. Syn.* **2009**, *86*, 344; c) J. R. Struble, S. J. Lee, M. D. Burke, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4710; d) G. R. Dick, D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2314; e) S. J. Lee, T. M. Anderson, M. D. Burke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8860; f) G. R. Dick, E. M. Woerly, M. D. Burke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2667.
- [64] K. Brak, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3147.
- [65] G. Pattinson, G. Piraux, H. W. Lam, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14373.
- [66] a) E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020; b) S. Darses, G. Michaud, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875.
- [67] K. Adelhorst, G. M. Whitesides, *Carbohydr. Res.* **1993**, *242*, 69.

-
- [68] B. Ruttens, P. Kovác, *Synthesis* **2004**, 2505.
- [69] G. Baisch, R. Öhrlein, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 383.
- [70] K. C. Nicolaou, C. K. Hwang, B. E. Marron, S. A. DeFrees, E. A. Couladouros, Y. Abe, P. J. Carroll, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3040.
- [71] J. J. Plattner, R. D. Gless, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8613.
- [72] a) T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, G. A. Halliday, K. K. You, J. C. Calabrese, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6012; b) A. L. Casalnuovo, T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, T. H. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869; c) T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, A. L. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4101.
- [73] M. Leibelng, M. Pawliczek, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 346.
- [74] B. D. Steinberg, E. A. Jackson, A. S. Filatov, A. Wakamiya, M. A. Petrukhina, L. T. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10537.
- [75] a) Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579; b) Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8479; c) Y. Takaya, T. Senda, H. Kurushima, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Asymm.* **1999**, *10*, 4047.
- [76] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052.
- [77] A. Kina, Y. Yasuhara, T. Nishimura, H. Iwamura, T. Hayashi, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 707.
- [78] S. Oi, A. Taira, Y. Honma, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 97.
- [79] I. Satilmis, *Bachelorarbeit*, Leibniz Universität Hannover **2013**.
- [80] A. Barco, S. Benetti, C. de Risi, P. Marchetti, G. P. Pollini, V. Zanirato, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 975.
- [81] F. Lang, D. Li, J. Chen, J. Chen, L. Li, L. Cun, J. Zhu, J. Deng, J. Liao, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 843.
- [82] T. J. Hoffman, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10670.
- [83] Y. Takaya, T. Senda, H. Kurushima, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4047.
- [84] K. Yoshida, T. Hayashi, *Heterocycles* **2003**, *59*, 605.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Fabian Albrecht
Anschrift	Döhrbruch 1, 30559 Hannover
Geburtsdatum und -ort	08.02.1985 in Hannover
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Beruflicher Werdegang

08/2010 – 12/2011 Wissenschaftlicher Mitarbeiter bei der Rodos BioTarget GmbH

Hochschulausbildung

10/2010 – 12/2013 Promotion am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Prof. Dr. Mike M. K. Boysen mit dem Titel: *„Asymmetrische 1,4-Addition anspruchsvoller Nukleophile mit Hilfe von Olefinliganden auf Basis von Kohlenhydraten“*

01/2010 – 07/2010 Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Prof. Dr. Mike M. K. Boysen mit dem Titel: *„Synthese Silyl geschützter glucoPybox-Liganden und ihre Anwendung in asymmetrischen Mukaiyama-Aldol-Reaktionen in wässrigen Medien“*

10/2005 – 07/2010 Studium der Chemie an der Leibniz Universität Hannover

Zivildienst

09/2004 – 06/2005 Zivildienst im Umweltschutz bei der Stadt Barsinghausen

Schulbildung

06/2004	Abitur am Hannah-Arendt Gymnasium Barsinghausen
08/2001 – 06/2004	Oberstufe des Hannah-Arendt-Gymnasiums Barsinghausen
08/1997 – 06/2001	Gymnasialzweig der KGS Barsinghausen
08/1995 – 06/1997	Orientierungsstufe der KGS Barsinghausen
08/1991 – 06/1995	Grundschule Goltern

Publikationsliste

Zeitschriften	<p>T. Lehnert, G. Özüdüru, H. Grugel, F. Albrecht, S. M. Telligmann, M. M. K. Boysen, „<i>More than just sweet – sugar-derived stereodifferentiating agents for asymmetric synthesis</i>“, <i>Synthesis</i> 2011, 2685.</p> <p>H. Grugel F. Albrecht, T. Minuth, M. M. K. Boysen, „<i>Efficient pseudo-enantiomeric carbohydrate olefin ligands</i>“, <i>Org. Lett.</i> 2012, 14, 3780.</p>
Posterbeiträge	<p>„<i>Silyl protected gluco-Pybox Ligands</i>“, 16th European Carbohydrate Symposium (Eurocarb 2011), 2011, Sorrento.</p> <p>„<i>Carbohydrate Based Ligands in Rhodium-Catalysed 1,4-Additions</i>“, 14. JCF – Frühjahrssymposium, 2012, Rostock.</p> <p>„<i>A sweet family – the glyco-enoPhos Ligands</i>“, ORCHEM 2012 – 18th Lecture Conference, 2012, Weimar.</p>
Vorträge	<p>„<i>Kohlenhydrate in der asymmetrischen Chemie</i>“, 20. Nachwuchswissenschaftler-Symposium Bioorganische Chemie, 2011, Karlsruhe.</p>