

**Rh(I)-katalysierte 1,4-Additionen an Enone:
Enantioselektivität, stabilisierte Heteroarylboronate und
2-substituierte Enone**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktor der Naturwissenschaften
Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation

von

Oliver Sowada, M. Sc.

2017

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Holger Butenschön

Koreferent: PD Dr. rer. nat. Martin Cordes

Tag der Promotion: 22.06.2017

*Für meine verstorbene Mutter,
die mich ihr Leben lang mit viel Liebe unterstützt und gefördert hat.
Ich werde dich nie vergessen!*

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. Mike Boysen für die Bereitstellung des interessanten und ansprechenden Themas bedanken. Auch möchte ich mich für die anhaltende Motivierung, Hilfsbereitschaft bei schwierigen Fragen bedanken. Auch möchte ich mich für die Möglichkeit zur Teilnahme an nationalen und internationalen Konferenzen bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. Holger Butenschön möchte ich mich recht herzlich für Bereitschaft zur Aufnahme in den Arbeitskreis Butenschön und die andauernde wissenschaftliche Hilfestellung bedanken. Ich möchte mich auch für die Übernahme des Erstgutachtens bedanken.

Weiter möchte ich Herrn PD. Dr. Martin Cordes für die Übernahme des Zweitgutachtens und den Prüfungsvorsitz danken.

Herrn Prof. Dr. Thomas Scheper möchte ich für die Übernahme des Drittprüferamtes herzlichen danken.

Bei allen aktuellen und ehemaligen Kollegen der Arbeitskreise Boysen und Butenschön mit denen ich zusammenarbeiten durfte, Fabian Albrecht, Gülsüm Özüdüru, Wojciech Dziechciejewski, Holger Grugel und Thea Schubach, Regina Weber, Lauren Heinisch, Sinem Schmiel, David Schmiel, Stefan Schmitz und Wing-Yin Tsang möchte ich mich herzlich für die konstruktiven Gespräche und die gute Atmosphäre innerhalb und außerhalb des Labors bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an Regina Weber, Wing-Yin-Tsang und Sinem Schmiel für das Korrekturlesen dieser Doktorarbeit.

Bei allen Studenten die mich während meiner Promotion präparativ unterstützt haben, möchte ich mich ebenfalls bedanken.

Ferner gilt mein Dank allen Kollegen des OCI und des BMWZ für die positive Arbeitsatmosphäre.

Den Mitarbeitern der spektroskopischen Abteilung danke ich für die stets freundliche und kompetente Zusammenarbeit. Der Dank gilt Herrn Dr. Jörg Fohrer, Frau Monica Rettstadt und Frau Dagmar Körtje.

Meiner Familie möchte ich für die Unterstützung, Hilfestellung und Motivation in allen Lebenslagen einen riesigen Dank aussprechen. Außerdem möchte ich meinen Freunden dafür danken, dass sie in guten und in schlechten Zeiten zu mir gehalten haben.

Kurzfassung der Arbeit

Rh(I)-katalysierte 1,4-Additionen an Enone: Enantioselektivität, stabilisierte Heteroarylboronate und 2-substituierte Enone

Schlagworte: Asymmetrische Synthese, Kohlenhydrate, 1,4-Addition, NMR-Experimente, 2-substituierte Enone, , stabilisierte Heteroarylboronsäurederivate

Während es zahlreiche Literaturbeispiele für die 1,4-Addition von Aryl- und Alkenylboronsäuren an Cyclohexenon gibt, wurde die Umsetzung mit Heteroarylboronsäuren bisher kaum untersucht, da Heteroarylboronsäuren zur Zersetzung durch Protodeborierung neigen. Stabilisierte Boronsäurederivate wurden u.a. für Suzuki-Kupplungsreaktionen entwickelt und werden erfolgreich in Kupplungen von Heteroarylresten eingesetzt. Diese stabilisierten Boronsäurederivate sind meist kommerziell erhältlich, weshalb sie interessante Substrate für 1,4-Addition darstellen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden stabilisierte Heteroarylboronsäurederivate, wie Triolborate und Pinacolester erfolgreich in der Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition an Enone eingesetzt. Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen und zum besseren Verständnis des Katalysezyklus wurden ^1H - und ^{31}P -NMR-Experimente mit 3-Furanylboronsäurepinacolester als Modellsubstrat durchgeführt.

Des Weiteren wurde die 1,4-Addition an 2-substituierten Enone durchgeführt. Besonders der simultane Aufbau zweier benachbarter Stereozentren macht diese Reaktion interessant und bietet auf diese Weise vielversprechende Möglichkeiten Vorläufermoleküle für Natur- oder Wirkstoffe, wie z.B. (+)-Equilenin, aufzubauen.

Abstract

Rh(I)-Catalyzed 1,4-Addition to Enones: Enantioselectivity, Stabilized Heteroarylboronates and 2-Substituted Enones

Key words: 1,4-addition, asymmetric synthesis, carbohydrates, NMR experiments, 2-substituted enones, stabilized heteroarylboronates

While 1,4-addition of aryl- and alkenyl boronic acids to cyclic enones is well known in literature, 1,4-addition of heteroaryl boronic acids is rarely reported. The reason for this is the tendency of these substrates to rapidly decompose via protodeboration. Recently, a number of stabilized heteroaryl boronic acid derivatives have been introduced for SUZUKI-coupling reactions and have successfully been employed in coupling reactions of involving heteroaryl residues. These stabilized heteroaryl derivatives are mostly commercially available and therefore interesting substrates for 1,4-additions.

In this thesis stabilized heteroaryl boronic acid derivatives such as triolborates and pinacol esters were successfully employed in Rh(I)-catalyzed 1,4-additions to enones. In order to optimize the reaction conditions and to gain a deeper insight into the catalytic cycle, ^1H - and ^{31}P -NMR experiments were carried out using 3-furanylboronic acid pinacol ester as a model substrate.

Furthermore, the 1,4-addition of boronic acids to 2-substituted enones was tested successfully. Especially the simultaneous building of two vicinal stereocentres makes this reaction highly interesting. In this way, this reaction offers rapid access to precursors of biologically active natural products like e.g. (+)-Equilenin.

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
(S,S)-Ph-bod	(2S,5S')-Phenyl-[2,2,2]bicycctooctadien
abs.	absolut
c	Konzentration
CDCl ₃	deutertes Chloroform
cod	1,4-Cyclooctadien
-d	deutert
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung
DC	Dünnschichtchromatographie
ee	Enantiomerenüberschuss
äq.	Äquivalente
ESI	Electrospray Ionisation
<i>et al.</i>	<i>et alli</i> (und andere)
Et ₂ O	Diethylether
GC	Gaschromatographie
g	Gramm
HMRS	High Resolution Mass Spectrometry
h	Stunde(n)
Hz	Hertz
<i>J</i>	Kopplungskonstante
L	Liter
m	Multipllett
<i>m/z</i>	Massenzahl/Ladungszahl-Verhältnis
Me	Methyl
mg	Milligramm
min	Minuten

mL	Milliliter
mmol	Millimol
N	Normal
NaCl	Natriumchlorid
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NaOH	Natronlauge
Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
<i>p</i>	<i>para</i>
PE	Petrolether
PMP	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin
ppm	<i>parts per million</i>
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
t	triplett
<i>t_R</i>	Retentionszeit
THF	Tetrahydrofuran
μL	Mikroliter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Asymmetrische Synthese	1
1.2	Olefinliganden	6
1.3	Kohlenhydrate in der asymmetrischen Synthese	10
1.4	Phosphor-Olefin-Hybridliganden auf Kohlenhydratbasis	13
1.5	Boronsäuren und stabilisierte Boronsäurederivate	14
2	Aufgabenstellung	18
3	Ergebnisse und Diskussion	22
3.1	Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition mit Heteroarylboronsäurederivaten	22
3.1.1	Mechanismus der HAYASHI-MIYAJURA-Reaktion	22
3.1.2	Synthese der Triolborate	24
3.1.3	Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition stabilisierten Phenylboronsäurederivaten	25
3.1.4	Studien mit Kaliumtrifluoroboraten	28
3.1.5	Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition mit Heteroarylsubstituierten-Boronsäurederivaten	30
3.1.6	Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition mit Pyridinylsubstituierten-Boronsäurederivaten	37
3.2	Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus der Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition	39
3.2.1	Experimente zu Nebenreaktionen durch Zersetzung von 3-Furanylboronsäurepinacolester	39
3.2.2	Untersuchungen zu Nebenreaktionen des Cyclohexenons	46
3.2.3	NMR-Experiment an einer vollständigen 1,4-Additionsreaktion	50
3.2.4	³¹ P-NMR-Studien an Katalysatorkomplexen für die 1,4-Addition	53
3.3	Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an 2-substituierte Enone	57
3.3.1	Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an Cycloalkene mit exocyclischen Acceptorsubstituenten	58
3.3.2	Möglicher Katalysezyclus bei der asymmetrischen 1,4-Addition von Arylboronsäuren an 2-substituierte Enone	59
3.3.3	Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition an 2-substituierte cyclische Enone	61

3.4	Studien zur enantioselektiven Synthese von (+)-Equilenin	74
3.4.1	Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von (+)-Equilenin	74
3.4.2	Studien zur Synthese von (+)-Equilenin	76
4	Zusammenfassung und Ausblick	
5	Experimenteller Teil	
5.1	Allgemeine Angaben	88
5.1.1	Verwendete Chemikalien	88
5.1.2	Instrumentelle Analytik	89
5.2	Chemische Synthesen	92
5.2.1	Synthesen der Triolborate	92
5.2.2.	Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Aryl- und Heteroaryl-Boronsäuren an 2-Cyclohexenon.	96
5.2.3	Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren an substituierte Enone	118
5.2.4	Synthesen zu (+)-Equilenin	155
6	Literaturverzeichnis	159

1 Einleitung

1.1 Asymmetrische Synthese

Chiralität ist ein fundamentales Prinzip der Natur und kommt sowohl in belebter als auch in unbelebter Materie vor. Es beschreibt das Phänomen, dass sich Bild und Spiegelbild eines Objektes nicht zur Deckung bringen lassen. Die Chiralität findet sich nicht nur in den Naturwissenschaften wieder, in denen sie entscheidende Unterschiede zwischen Molekülen ausmacht, sondern auch in Technik, Kunst, Architektur und anderen Bereichen (Abb. 1).

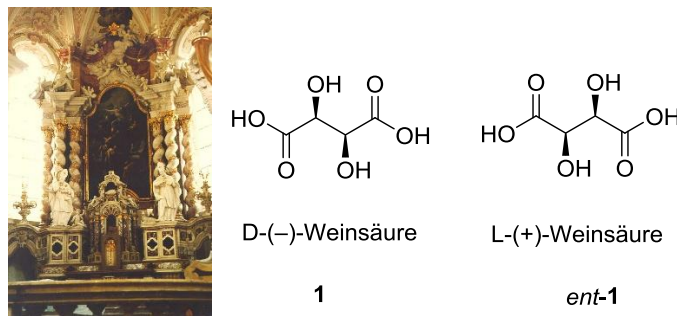


Abbildung 1: Barocke chirale Säulen^[1] (links), Enantiomere der Weinsäure^[2,3] (rechts).

Erste wichtige Erkenntnisse zur Bedeutung der Chiralität lieferte PASTEUR in den 1840/50er Jahren mit Beobachtungen zu Weinsäurekristal (**1**) (Abb. 1) und den daraus resultierenden Zusammenhängen zur Kristallstruktur und der optischen Aktivität.^[3]

Chirale Moleküle können mit anderen Molekülen in Wechselwirkung treten und rufen so unterschiedliche Reaktionen hervor. Treten die Enantiomere chiraler Moleküle mit achiralen Molekülen in Wechselwirkung, dann bilden sich enantiomere Übergangszustände, welche racemische Produkte liefern. Treten sie jedoch mit anderen chiralen Molekülen in Wechselwirkung, so entstehen zwei Produkte, welche verschiedene chemische Eigenschaften aufweisen. Enantiomere besitzen neben verschiedenen chemischen Eigenschaften auch unterschiedliche biologische Eigenschaften. So nehmen die chiralen (und

Einleitung

enantiomerenreinen) Rezeptoren der menschlichen Nase den Geruch des (*R*)-Citronellols (**2**) nach Zitrone duftend wahr, während das (*S*)-Enantiomer *ent*-**2** mit einem blumig, nach Rosen duftenden Geruch wahrgenommen wird.^[4] Ein weiteres Beispiel für unterschiedliche Geruchswahrnehmungen ist das Carvon (**3**). So wird das (*R*)-Carvon **3** als Minzduft und sein Spiegelbild, das (*S*)-Carvon, *ent*-**3** als Kümmelgeruch^[5] wahrgenommen (Abb. 2).

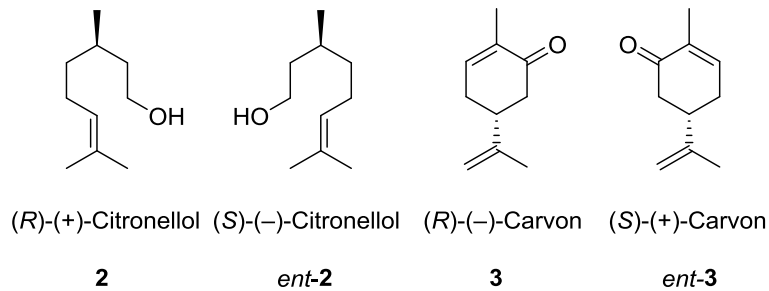


Abbildung 2: Enantiomere des Citronellols (links) und Carvons (rechts).

Der menschliche Organismus nimmt Enantiomere einer Verbindung nicht nur als unterschiedliche Gerüche wahr, Enantiomere von Arzneimitteln können auch stark unterschiedliche pharmakologische Wirkungen entfalten. So ist es in der medizinischen und organischen Chemie von besonderer Bedeutung, enantiomerenreine Produkte herzustellen. Ein Beispiel für einen Wirkstoff bei dem besonders auf Enantiomerenreinheit Wert gelegt wird, ist Penicillamin (**4**). D-Penicillamin (2-Amino-3-mercapto-3-methyl-buttersäure) (**4**) wird in der Medizin gegen Morbus Wilson, die sogenannte Kupferspeicherkrankheit, als Chelatbildner für Schwermetalle eingesetzt. L-Penicillamin (*ent*-**4**) dagegen hat toxische Wirkungen, da der menschliche Körper nicht zwischen L-Penicillamin (*ent*-**4**) und proteinogenen Aminosäuren unterscheiden kann.^[6]

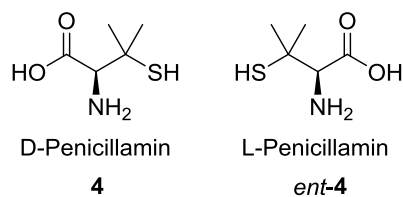
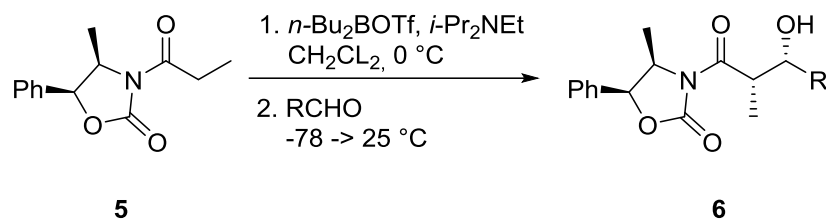


Abbildung 3: Enantiomerenpaar des Penicillamins.

Einleitung

Es gibt verschiedene Methoden zur Gewinnung enantiomerenreiner Produkte. Eine bewährte Methode in der organischen Synthesechemie ist der Einsatz chiraler Auxiliare, einer stereodirigierenden Gruppe, welche kovalent an das Substrat gebunden wird und im späteren Verlauf der Reaktionssequenz wieder abgespalten werden kann. Zu den bekanntesten Vertretern zählen die EVANS-Auxiliare, welche auf natürlichen Aminosäuren oder Aminoalkoholen basieren und leicht hergestellt werden können. Einsatzgebiete derartiger Auxiliare sind insbesondere in der organischen Synthese bei Aldolreaktionen^[7] und Alkylierungen,^[8] sowie in Diels-Alder-Reaktionen^[9] oder als Schlüsselschritte bei Natur- und Wirkstoffsynthesen (Schema 1).^[10]



Schema 1: Einsatz eines Evans-Auxiliars **5** in einer Aldol-Reaktion.^[7]

Bei der Verwendung von Auxiliaren gibt es jedoch einige entscheidende Nachteile. Zum einen müssen immer stöchiometrische Mengen des Auxiliars verwendet werden, zum anderen sind Reaktionsschritte zur Anknüpfung und Abspaltung des Auxiliars nötig.

Eine weitere Methode zur enantioselektiven Reaktionsführung bieten chirale Reagenzien. Sie werden nicht kovalent an das Substrat gebunden, weshalb zusätzliche Reaktionsschritte entfallen. Ein sehr bekannter Vertreter der chiralen Reagenzien ist das von COREY, BAKSHI und SHIBATA entwickelte CBS-Reagenz **7**, welches zur enantioselektiven Reduktion prochiraler Ketone eingesetzt wird.^[11] Ein anderes Beispiel für ein chirales Reagenz ist IPC-Boran **8**, das in den 1960er Jahren von ZWEIFEL und BROWN entwickelt wurde.^[12] Es kann in wenigen Reaktionsschritten aus (+)- α -Pinen synthetisiert werden^[13] und dient zur Synthese von chiralen sekundären Alkoholen (Abb. 4).^[14]

Einleitung

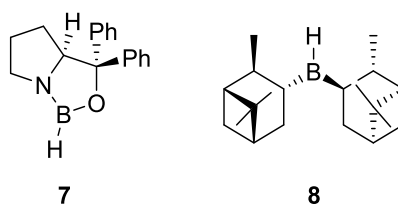


Abbildung 4: Chirale Reagenzien: CBS-Reagenz (links) und IPC-Boran (rechts).

Ein sehr altes, aber erst seit jüngerer Zeit stärker beachtetes Feld der asymmetrischen Synthese ist die Organokatalyse. Dabei werden organische Reaktionen von kleinen chiralen organischen Molekülen so katalysiert, dass nur das gewünschte Enantiomer als Produkt erhalten wird. Der Anfang der Organokatalyse geht zurück in die 1830er Jahre, als WÖHLER und LIEBIG die Benzoinkondensation entwickelten und so unter Cyanidkatalyse, α -Hydroxyketone herstellten.^[15] Erst sehr viel später, als unter anderem MACMILLAN Katalysator **9** (Abb. 5) für Diels-Alder-Reaktionen entwickelte,^[16] wurde größeres Interesse am Feld der Organokatalyse geweckt. Das heutige Forschungsfeld der Organokatalyse erstreckt sich auf viele Bereiche der organischen Synthesechemie, wie z. B. C-H Aktivierungen,^[17] Cyclisierungsreaktionen^[18] oder auch Desymmetrisierungsreaktionen mit **10** als Katalysator (Abb. 5).^[19]

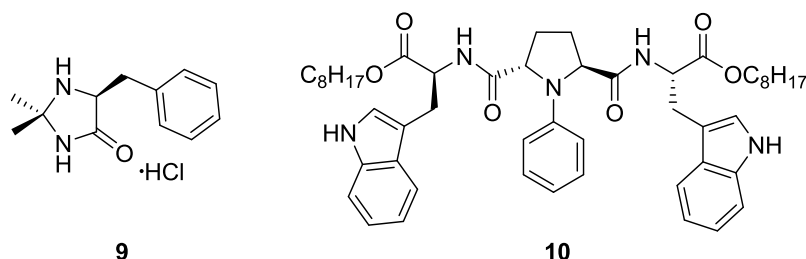


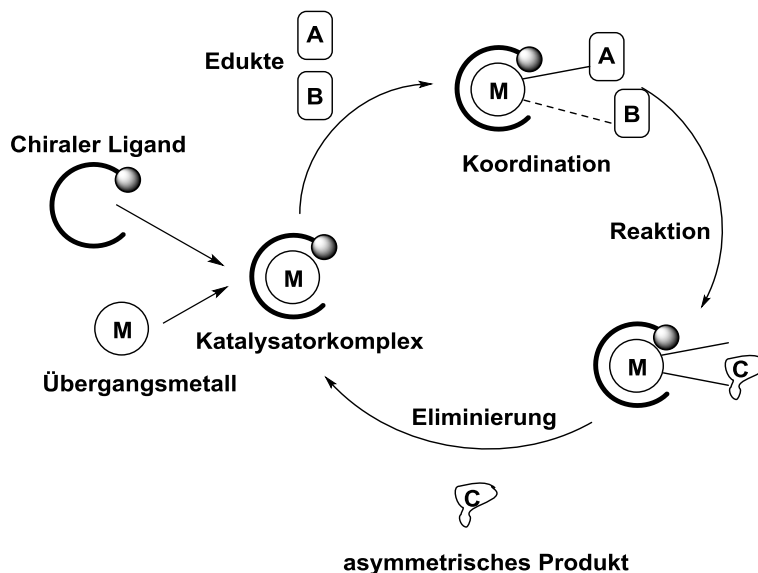
Abbildung 5: Katalysatoren in der Organokatalyse, MacMillan-Katalysator **9**, Katalysator zur Desymmetrisierung **10**.

Ein Nachteil der Organokatalyse ist, dass die Katalysatoren in größeren Mengen von bis zu 50 mol% zur Reaktion zugeben werden müssen.^[17, 18, 19]

Bei der Übergangsmetallkatalyse wird *in situ* ein Katalysatorkomplex aus einem chiralen Liganden und einem Übergangsmetall gebildet, wodurch eine chirale Umgebung um das katalytisch aktive Metallzentrum entsteht. Aufgrund ihrer oft hohen Effizienz werden die Metalle und Liganden nur in katalytischen Mengen benötigt. An den Katalysatorkomplex

Einleitung

können achirale Substrate koordinieren und miteinander wechselwirken. Durch den Katalysatorkomplex entstehen diastereomere Übergangszustände die bevorzugt zum gewünschten Produkt reagieren können. Mit der Freisetzung des Produkts vom Komplex und der Regenerierung des Katalysators, kann der Katalysezyklus erneut durchlaufen werden (Schema 2).^[20]



Schema 2: Allgemeiner Katalysezyklus einer Übergangsmetallkatalyse.^[20]

Wie effizient, langlebig und vielfältig verschiedene Liganden sind, hängt von ihrer Struktur ab, weswegen die Optimierung von Liganden ein breites Forschungsgebiet in der Chemie ist. JACOBSEN prägte den Begriff „*Privileged Chiral Catalysts*“, der eine Reihe von Verbindungen beschreibt, die in verschiedenen Gebieten der Synthesechemie einsetzbar sind und sowohl hohe Selektivität als auch Reaktivität versprechen.^[21]

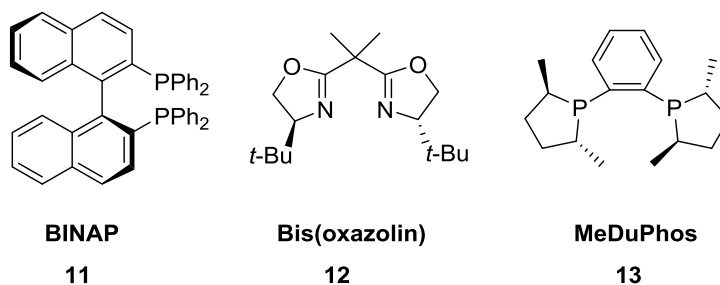
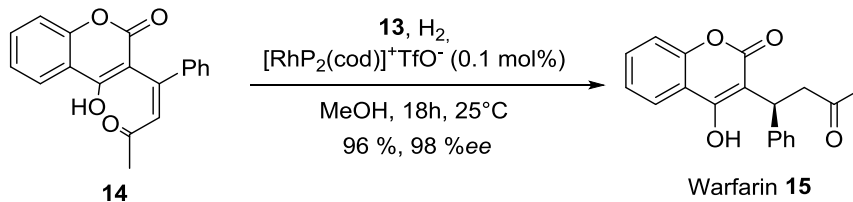


Abbildung 6: Eine Auswahl an "Privileged Chiral Catalysts", BINAP **11**, Bis(oxazolin) **12**, MeDuPhos **13**.

Einleitung

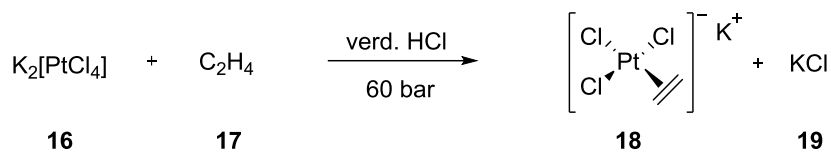
Die Nützlichkeit der verschiedenen Liganden der „*Privileged Chiral Catalysts*“ zeigt das Beispiel in Schema 3. Dabei handelt es sich um die asymmetrische Hydrierung von Dehydrowarfarin **14** zu Warfarin **15** mit dem MeDuPhos (Abb. 6) Katalysator **13**.^[22]



Schema 3: Hydrierung von Dehydrowarfarin **14** zu Warfarin **15** mit Hilfe des MeDuPhos Liganden **13**.

1.2 Olefinliganden

In der Organometallchemie wird eine Vielzahl von Katalysatorsystemen entwickelt, um ein breites Spektrum an Reaktionen abdecken zu können. Ihren Ursprung nahmen die Katalysatoren mit dem von ZEISE synthetisierten Olefinkomplex, dem ZEISE-Salz (Schema 4).^[23]



Schema 4: Synthese des ZEISE-Salzes **18**.^[23, 24]

In der heutigen Zeit gibt es eine Vielzahl kommerziell erhältlicher Olefinkomplexen. Diese dienen oft als Katalysatorvorläufer und werden meist *in situ* zum reagierenden Katalysatorkomplex umgesetzt. In Abbildung 7 sind häufig verwendete Vorläuferkomplexe gezeigt, wie z. B. die Rhodium-Komplexe **20** und **21**, sowie der Nickel-Komplex **22**.

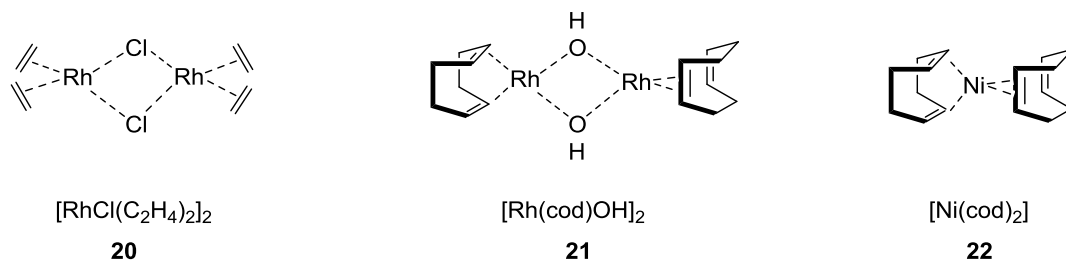
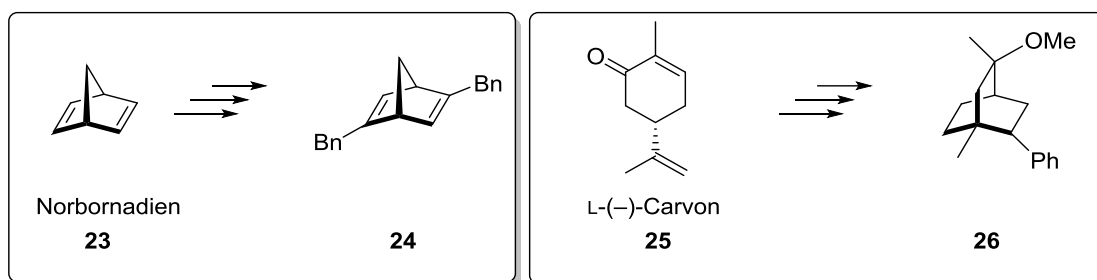


Abbildung 7: Beispiele kommerziell erhältlicher Katalysatorkomplexen.

Einleitung

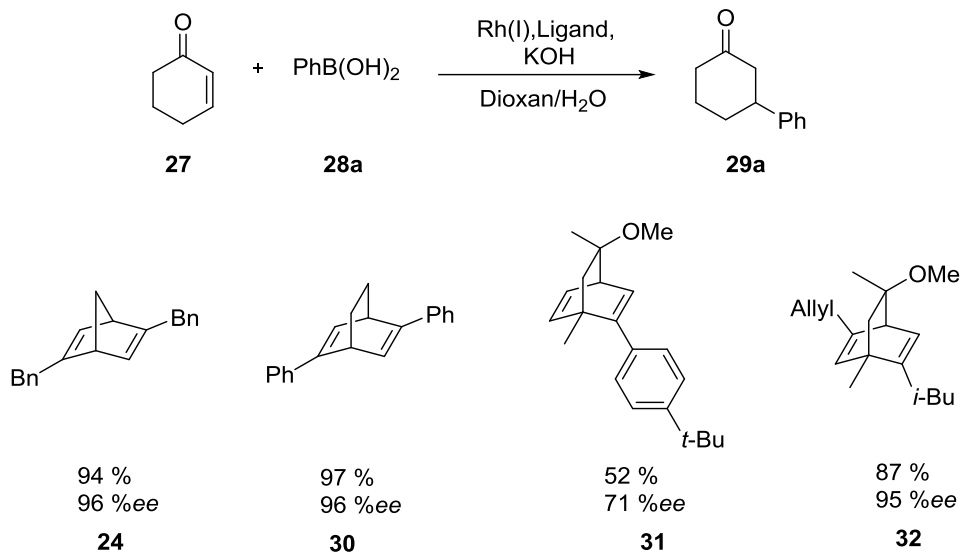
Neben den bereits vorgestellten achiralen Katalysatorkomplexen, wurden in den letzten 10 Jahren eine Vielzahl chiraler Olefinliganden entwickelt die in der asymmetrischen Metallkatalyse eingesetzt werden.^[25] Im Jahr 2004 berichteten die Arbeitsgruppen von HAYASHI und CARREIRA unabhängig voneinander von den ersten erfolgreichen Anwendungen chiraler Olefinliganden. Die Arbeitsgruppe von HAYASHI entwickelte ausgehend von Norbornadien (**23**) den Liganden Bicyclo[2.2.1]hepta-2.5-dien (**24**).^[26] Parallel synthetisierte CARREIRA ausgehend vom Monoterpen L-(–)-Carvon (**25**) in wenigen Schritten den Bicyclo[2.2.2]octadien-Liganden **26** (Schema 5).^[27] Die Liganden **24** und **25** wurden erfolgreich in der Rh(I)-katalysierten 1,4-Additionsreaktion mit Boronsäuren,^[26] sowie der Ir(I)-katalytischen kinetischen Racematspaltung von Allylcarbonaten^[27] eingesetzt.



Schema 5: Chirale Olefinliganden von HAYASHI **24** und CARREIRA **26**.^[26, 27]

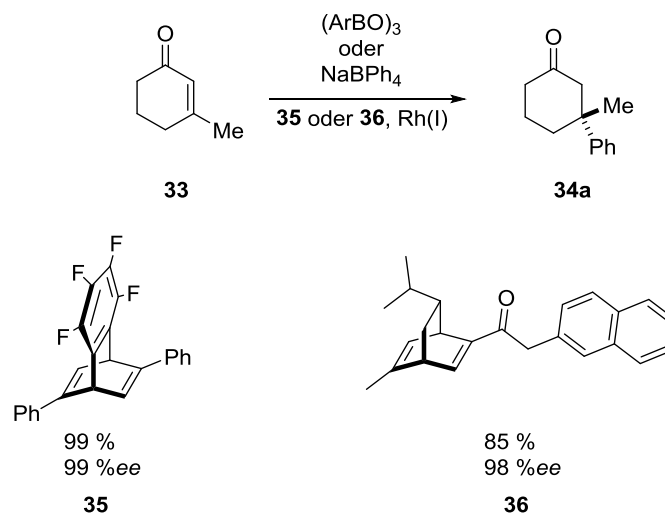
Eine der wichtigsten Anwendungen chiraler Dienliganden ist die HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion.^[28] Dabei werden Phenylboronsäure (**28a**) und 2-Cyclohexenon (**27**) zusammen mit einem Liganden eingesetzt, und es wird Addukt **29a** erhalten. Diese Reaktion dient oft als Benchmark-Reaktion für neue Olefinliganden. So erbrachte Ligand **24** sehr gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten, wurde jedoch in der Reaktivität von HAYASHIS Ligand **30** übertroffen (Schema 5).^[29] Auch CARREIRA konnte mit Ligand **31** zufriedenstellende Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten. Mit dem Liganden **32** konnte Carreira sowohl die Ausbeute, als auch den Enantiomerenüberschuss signifikant steigern (Schema 6).^[30]

Einleitung



Schema 6: Ergebnisse verschiedener Liganden in der HAYASHI-MIYAJIMA-Reaktion.^[29, 30]

Weitere detaillierte Modifikationen am Grundgerüst von Ligand **24** zeigten, dass es möglich ist, noch bessere Ergebnisse in der Benchmark-Reaktion zu erhalten.^[31, 32] Es konnten sogar β,β -disubstituierte 1,4-Additionprodukte aus dem reaktionsträgen α,β -ungesättigten Enon **33** erhalten werden (Schema 7).^[33]



Schema 7: Asymmetrische 1,4-Addition an β -substituierte α,β -ungesättigte Enone.

Die bisher präsentierten Liganden koordinieren ausschließlich über C=C-Doppelbindungen. Eine weitere Klasse von Liganden, die Phosphor-Olefin-Hybridliganden, besitzt neben einem

Einleitung

olefinischen ein Phosphoratom als Heteroatom-Donorzentrum. Die ersten chiralen Hybridliganden **37** und **38** wurden 2004 von GRÜTZMACHER beschrieben.^[34] Die Gruppe von HAYASHI synthetisierte ebenfalls einen Hybridliganden auf Basis des Norbornadiens **39**.^[35] Liganden **38** und **39** konnten erfolgreich in der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion eingesetzt werden (Abb. 8).^[34, 35]

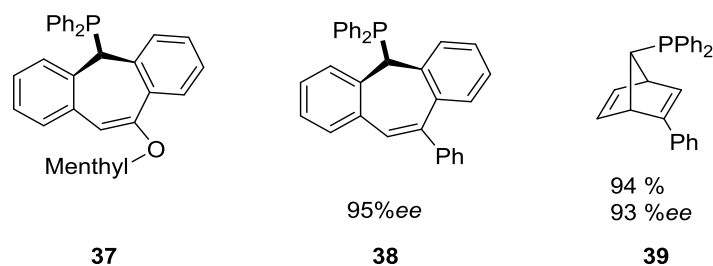


Abbildung 8: Erste Phosphor-Olefin-Hybridliganden **38-40**.

Neben den von GRÜTZMACHER entwickelten Liganden wurde auch noch eine Reihe weiterer Hybridliganden synthetisiert, wie z. B. die axial- und zentralchiralen-Liganden von WIDHALM **40**^[36] und CARREIRA **41**,^[37] sowie das planar-chirale Metallocen von CÍSAROVÁ **42**^[38] und der Cyclopentadienyl-Ligand von BOLM **43** (Abb. 9).^[39]

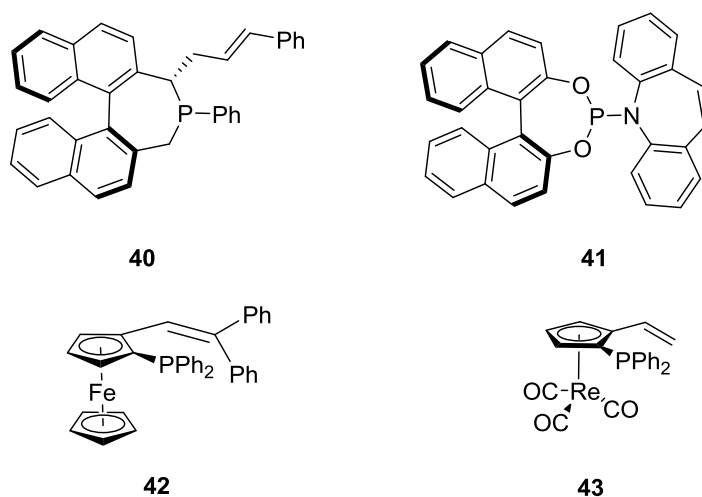


Abbildung 9: Axial-chirale und planar-chirale Phosphor-Olefin-Hybridliganden **40-43**.

Ein noch neuerer Bereich in der asymmetrischen Katalyse ist die Verwendung von Schwefeldonoren in Hybridliganden. So beschrieben die Gruppen von KNOCHEL,^[40] DU^[41] und XU^[42a] im Jahr 2011 und XU^[42b] im Jahr 2012 den Gebrauch von Sulfamid-, Sulfimid- und

Sulfoxid-Olefin-Liganden **44-46**. Diese konnten in der asymmetrischen 1,4-Addition zumeist sehr gute Enantiomerenüberschüsse erzielen (Abb. 10).

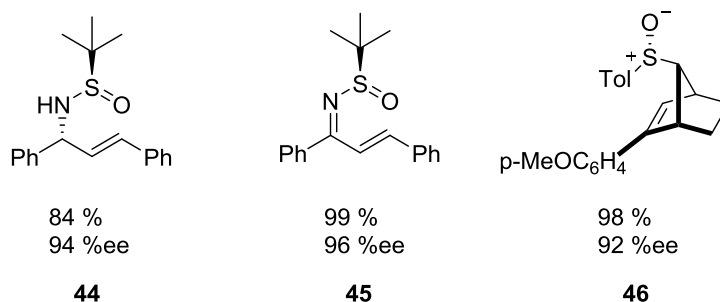


Abbildung 10: Sulfamid- **44**, Sulfimid- **45** und Sulfoxid-Olefin-Liganden **46** für die asymmetrische Katalyse. ^[40, 41, 42]

Die Synthese von **44** und **45** (Abb. 10) beginnt mit *tert*-Butylsulfamid und kann dann mit wenigen Schritten zum Amid bzw. Imid kondensieren.^[41] Ligand **46** kann aus Norbornadien synthetisiert werden. Dabei wird zuerst bromiert und anschließend die Doppelbindung am Norbornadiengerüst aufgebaut. Danach erfolgt die Einführung des Sulfoxids mit (*S*)-*p*-toluolsulfinat. Abschließend wird Ligand **46** durch säulenchromatographische Trennung der Diastereomere erhalten.^[40]

1.3 Kohlenhydrate in der asymmetrischen Synthese

Terpene, Alkaloide, Aminosäuren und Kohlenhydrate sind wichtige chirale Stoffklassen, die in der Natur zahlreich vorkommen. So ist es nicht verwunderlich, dass Aminosäuren, Alkaloide und Terpene seit langem als Synthesewerkzeuge in der asymmetrischen Synthese benutzt werden, da sie kostengünstig und enantiomerenrein erhältlich sind. Kohlenhydrate hingegen wurden jedoch oft als überfunktionalisiert angesehen und deshalb deutlich seltener in der asymmetrischen Synthese eingesetzt als die anderen genannten Stoffklassen. Heutzutage gibt es eine große Vielfalt an Synthesewerkzeugen auf Kohlenhydratbasis.^[43]

Chirale Liganden auf Kohlenhydrat-Basis wurden unabhängig voneinander von CULLEN,^[44] THOMPSON,^[45] SELKE^[46] und DESCOTES^[47] in den 1970er Jahren synthetisiert. Dies waren Diphosphinit-Liganden, deren Ursprung auf *D*-Galactose, *D*-Glucose und *D*-Mannose basiert.

Einleitung

Getestet wurden sie in der Rhodium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von Dehydroaminosäuren (Abb. 11).^[48]

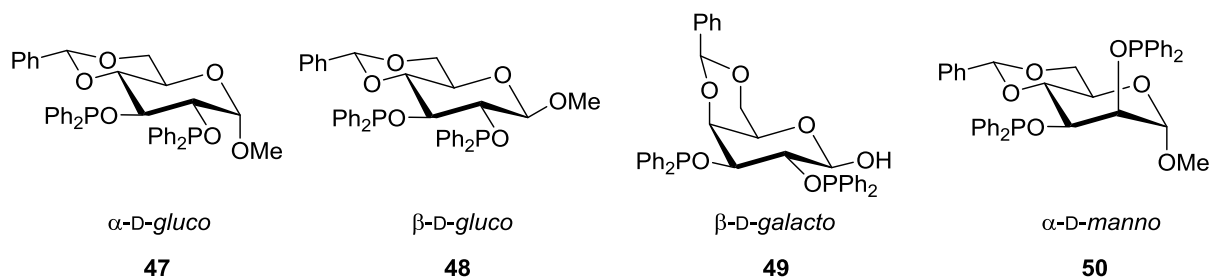
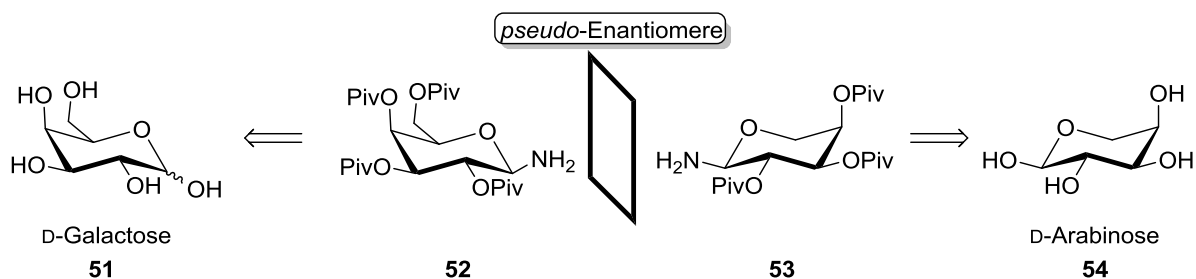


Abbildung 11: Disphosphinit-Liganden **47-50** auf Basis von Kohlenhydraten.

In der stereoselektiven Synthese ist es notwendig, beide Enantiomere enantiomerenrein herstellen zu können. Da Kohlenhydrate meist nur in einer Enantiomerenform vorkommen, ist es nicht möglich, ohne unrentablen Kostenaufwand das zweite Enantiomer zu synthetisieren. Aus diesem Grund hat KUNZ den Begriff des „*pseudo*-Enantiomers“ geprägt.^[49] Im Gegensatz zu Enantiomeren unterscheidet sich bei *pseudo*-Enantiomeren die absolute Konfiguration nur an den durch empirische Beobachtungen herausgefunden, für die stereoselektive Synthese wichtigen Stereozentren (Schema 8).



Schema 8: Kohlenhydratbasierende Auxiliare.

Der erste Oxazolin-Ligand **55** auf Kohlenhydratbasis wurden 1998 von KUNZ vorgestellt. Ligand **55** fand Anwendung in der Palladium-katalysierten Alkylierung und erbrachte Ausbeuten von 83 % bis zu 98 % *ee*.^[50] Erste C₂-symmetrische Bis(oxazolin)-Liganden **56** wurden von BOYSEN 2007 beschrieben. Sie wurden ausgehend von D-Glucosamin Hydrochlorid synthetisiert, und konnten exzellente Ergebnisse in der enantioselektiven Kupfer(I)-katalysierten asymmetrischen Cyclopropanierung erbringen (Abb. 12).^[51]

Einleitung

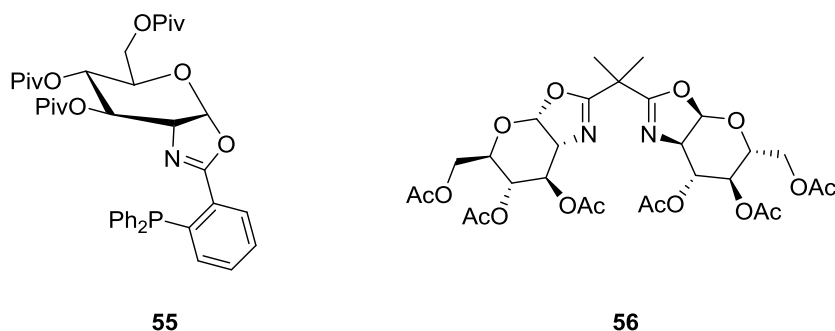
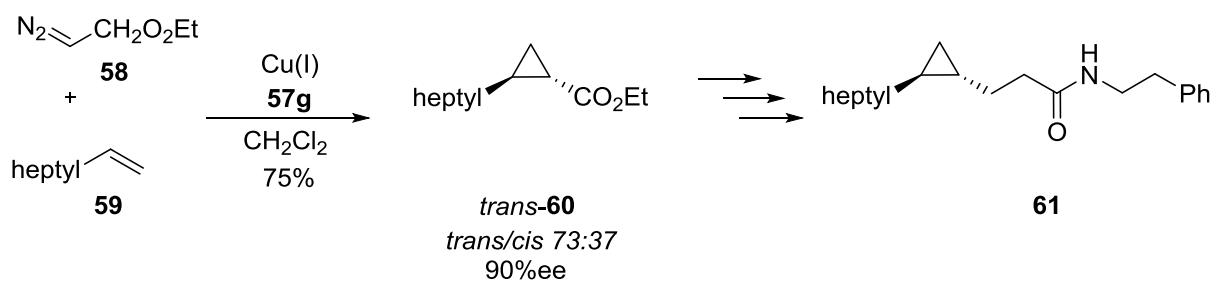
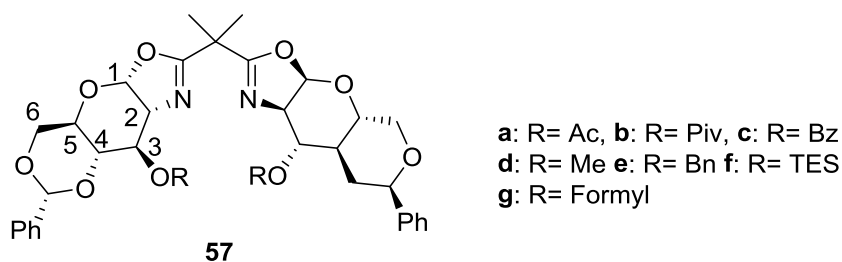


Abbildung 12: Oxazolin- **55** bzw. Bis(oxazolin)-Liganden **56** für die asymmetrische Synthese.^[50, 51]

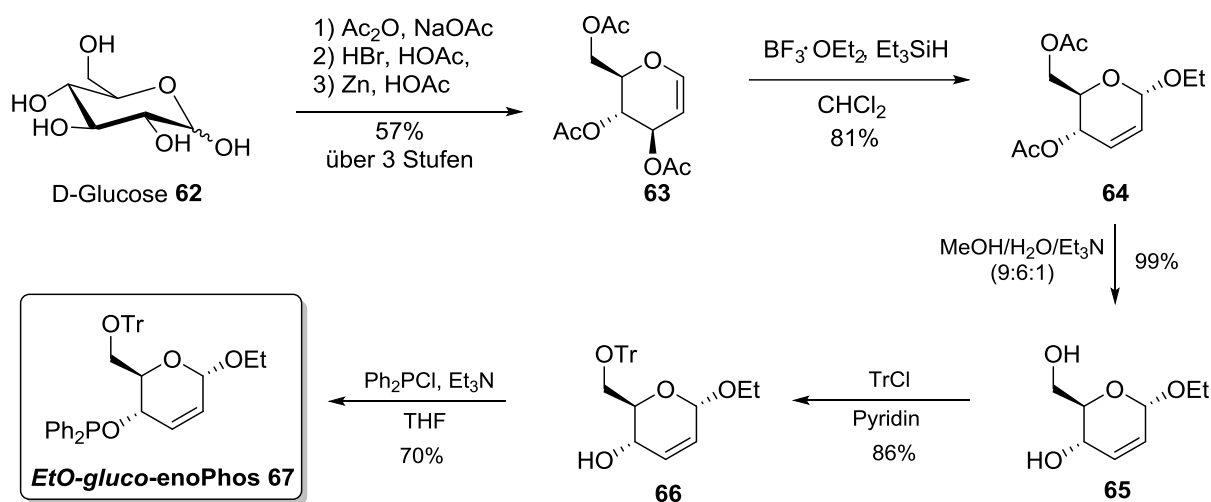
Weitere Studien der Bis(oxazolin)-Liganden ergaben, dass neben einer Benzyliden-Schützung der 4- und der 6-*O*-Position auch sterische und elektronische Einflüsse von Substituenten an der 3-*O*-Position die Optimierung der Liganden ermöglichen. So wurde von BOYSEN eine Reihe 3-*O*-modifizierter Oxazolin-Liganden^[52] synthetisiert und der 3-*O*-Formyl-geschützte Ligand **57g** in der stereoselektiven Synthese von (+)-Grenadamid (**61**) eingesetzt (Schema 9).^[53]



Schema 9: Synthese von (+)-Grenadamid (**61**) mit Hilfe von Ligand **57g**.^[53]

1.4 Phosphor-Olefin-Hybridliganden auf Kohlenhydratbasis

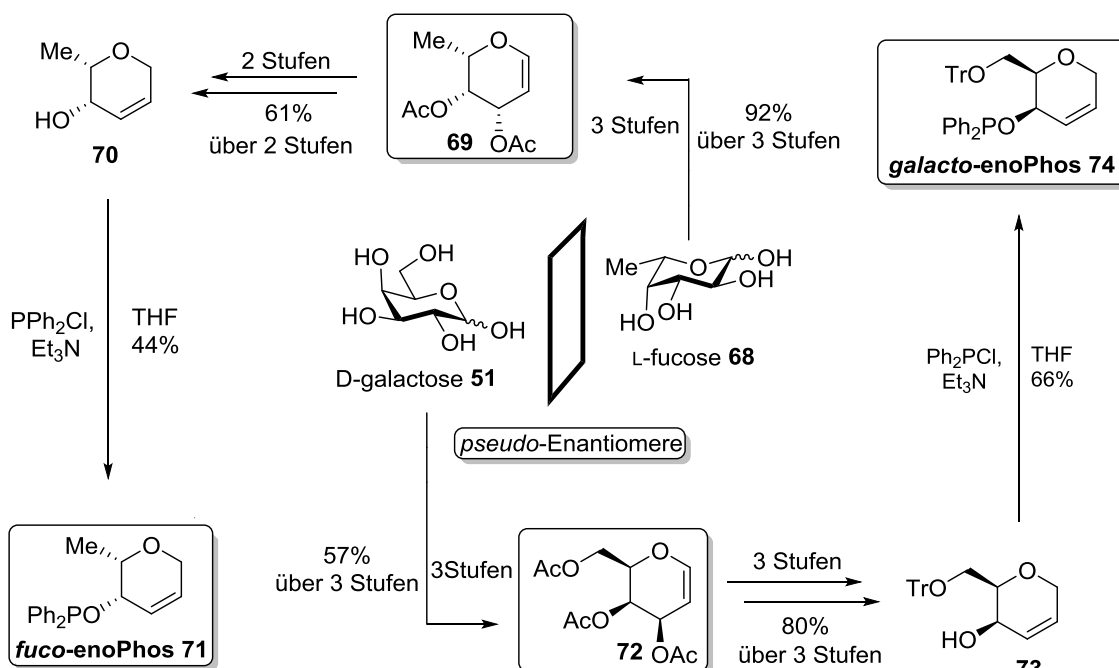
Die ersten Heteroatom-Olefin-Hybridliganden auf Basis von Kohlenhydraten wurden von MINUTH in der Arbeitsgruppe BOYSEN in sieben Stufen synthetisiert. Dabei handelt es sich um den auf D-Glucose basierenden Liganden EtO-*gluco*-enoPhos **67** (Schema 10).^[54] Erste Studien mit Ligand **67** in der Rhodium-(I)-katalysierten konjugierten Addition von Boronsäuren an Michael-Akzeptoren lieferten gute Ausbeuten und exzellente Enantiomerenüberschüsse von bis zu 99% *ee*.^[54] In weiteren Studien zu Phosphor-Olefin-Hybridliganden wurde von GRUGEL aus der Gruppe BOYSEN der Ligand *galacto*-enoPhos **74** hergestellt, der als *pseudo*-Enantiomer zu **67** fungiert. In der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion erzielten beide Liganden gute bis sehr gute Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse. Außerdem zeigte sich, dass der Substituent am anomeren Zentrum keinen Einfluss auf Stereoinduktion und Umsatz besitzt.^[55]



Schema 10: Synthese des ersten Phosphor-Olefin-Hybridliganden, EtO-*gluco*-enoPhos **67**.^[54]

Im weiteren Verlauf der Studien wurde die relative Konfiguration zwischen der C-4- und der C-5-Position untersucht. So wurde *rhamno*-enoPhos mit einer 4,5-*trans* Konfiguration synthetisiert und in der Benchmark-Reaktion getestet. *Rhamno*-enoPhos konnte 88 % Ausbeute und 98% *ee* für das (*S*)-Enantiomer erzielen.^[55] Außerdem wurde ein Ligand aus dem 6-Desoxy-Zucker L-Fucose entwickelt, welcher in der Benchmark-Reaktion 92 % Ausbeute und 97 % *ee* für das (*R*)-Enantiomer erzielte. *Fuco*-enoPhos **71** konnte nicht nur die Ausbeute deutlich steigern, sondern auch gleichzeitig zeigen, dass eine 4,5-*cis* Konfiguration bei

Liganden der *glyco*-enoPhos Familie zu besseren Ergebnissen führt.^[56] Zum Abschluss der Studien zu Phosphor-Olefin-Hybridliganden wurden *galacto*-enoPhos **74** und *fuco*-enoPhos **71** als die erfolgreichsten *pseudo*-Enantiomere der *glyco*-enoPhos Familie identifiziert (Schema 11).



Schema 11: Synthese von *fuco*-enoPhos **71** und *galacto*-enoPhos **74**.

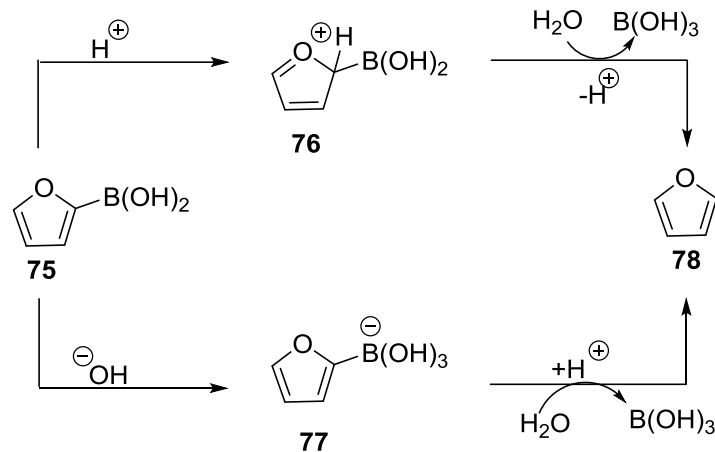
Das *pseudo*-Enantiomerenpaar **71** und **74** wurde nicht nur in der Benchmark-Reaktion eingesetzt, sondern auch mit einer Vielzahl von Boronsäuren in der Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition an cyclischen Enonen und lieferten dort ausgezeichnete Ergebnisse.^[56]

1.5 Boronsäuren und stabilisierte Boronsäurederivate

Heteroaromatische Boronsäuren sind interessante und zugleich t sich sehr leicht zersetzende Substrate für die Hayashi-Miyaura-Reaktion, welche wegen ihrer Labilität bisher nicht genutzt wurden.

Einleitung

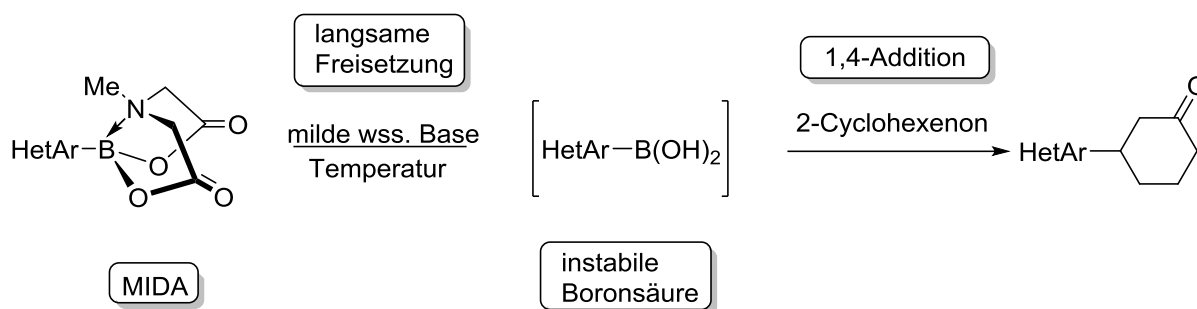
Heteroaromatische Boronsäuren^[67] oder solche mit sehr elektronenarmen aromatischen Substituenten, können unter stark basischen oder sauren Bedingungen protodeborieren.^[68] Im Laufe der Protodeborierung wird dabei Borsäure abgespalten, und es entsteht der Aromat bzw. Heteroaromat (Schema 12).



Schema 12: Protodeborierung am Beispiel der 2-Furanylboronsäure 75.

Um labile, elektronenarme oder heteroaromatische Boronsäuren trotzdem in Reaktionen mit sehr basischen und sauren Bedingungen einsetzen zu können, wird die Boronsäure durch verschiedene stabilisierte Boronsäurederivate, wie z. B. durch ein von BURKE entwickeltes MIDA-Boronat,^[68] ersetzt. Diese setzen unter den Reaktionsbedingungen langsam und kontinuierlich Boronsäure frei so dass nicht die gesamte Boronsäure zu Beginn der Reaktion protodeboriert. Die freie Boronsäure reagiert nach und nach mit dem eigentlichen Substrat und trägt so zur Steigerung der Ausbeute bei (Schema 13).^[69]

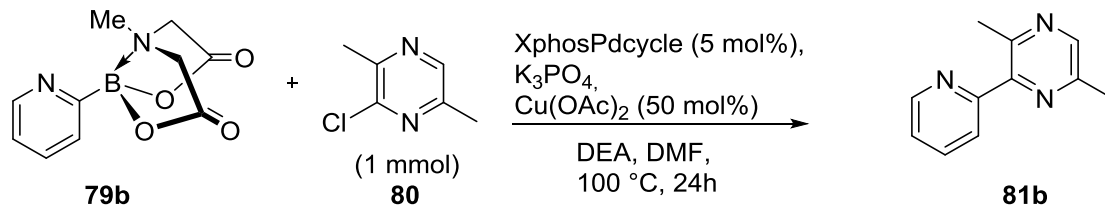
Einleitung



Schema 13: Reaktion stabilisierter Boronsäurederivate am Beispiel einer 1,4-Addition.

Es gibt verschiedene stabilisierte Boronsäurederivate. Eine Gruppe sind die Kalium-Aryltrifluorborate **82**, die von PUCHEAULT entwickelt wurden und unter anderem in SUZUKI-Kupplungen^[60] und symmetrischen^[61] sowie asymmetrischen^[62] 1,4-Additionen Verwendung finden. Eine weitere Gruppe der stabilisierten Boronsäurederivate sind die von MIYAUURA entwickelten Lithium-Trialkoxyborate **83**. Sie wurden in mehreren SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplungsreaktionen^[63] und in der 1,4-Addition^[64] mit Heteroarylresten wie einer 3-Thienylgruppe und dem nur sehr schwer reagierenden 3-Pyridyl-Derivat, mit großem Erfolg eingesetzt. HODGSON entwickelte die auf Diethanolamin basierenden DABO-Borate **84**.^[65] DABO-Borate **84** wurden ebenfalls bei Kreuzkupplungen^[66] erfolgreich eingesetzt, aber auch bei der Synthese von Allenen^[67] spielen sie eine große Rolle. Die wichtigsten stabilisierten Boronsäurederivate sind die von BURKE entwickelten auf *N*-Methyliminodiessigsäure basierenden MIDA-Borate **85**.^[68] Wie auch die DABO-Borate **84**, können MIDA-Borate **85** über die entsprechende Boronsäure oder den Diisopropylester hergestellt werden. Das größte Einsatzgebiet haben die MIDA-Borate **85** bei der SUZUKI-Kreuzkupplung. Hier gelang es, die sehr langsam reagierenden 2-Thiophenyl-, 2-Furanyl- und 2-Pyridylreste erfolgreich zu kuppeln.^[69] In der 1,2-Addition an aktivierte Imine,^[70] der 1,4-Addition mit Heteroarylboronsäuren an Enone^[56] und der konjugierten Addition an Vinylheteroarene wurden MIDA-Borate^[68] ebenfalls erfolgreich eingesetzt. Ein Anwendungsbeispiel in der SUZUKI-Kupplung für MIDA-Borate ist in Schema 14 gezeigt. Dort reagiert MIDA-Boronat **79b** mit Pyrazinderivat **80** zum Kupplungsprodukt **81b**.

Einleitung



Schema 14: Anwendungsbeispiel der MIDA-Boronate in der der Suzuki Kreuzkupplung.

Eine letzte Kategorie an stabilisierten Boronsäurederivaten sind die Pinacolester **86**. Diese werden im Gegensatz zu MIDA-Boronaten **85** und DABO-Boraten **84** nicht aus der Boronsäure oder dem Ester hergestellt, sondern meist über das entsprechende Organoborhalogenid.^[71] Wie auch die anderen Boronsäurederivate werden Pinacolester mit großem Erfolg in der SUZUKI-Kupplung^[72] eingesetzt. 2014 zeigte BOYSEN, dass Heteroaryl-Pinacolester auch in der asymmetrischen 1,4-Addition genutzt werden können.^[56] Ein großer Vorteil von Pinacolestern **86**, DABO-Boraten **84** und MIDA-Boronaten **85** ist ihre Stabilität an der Luft.

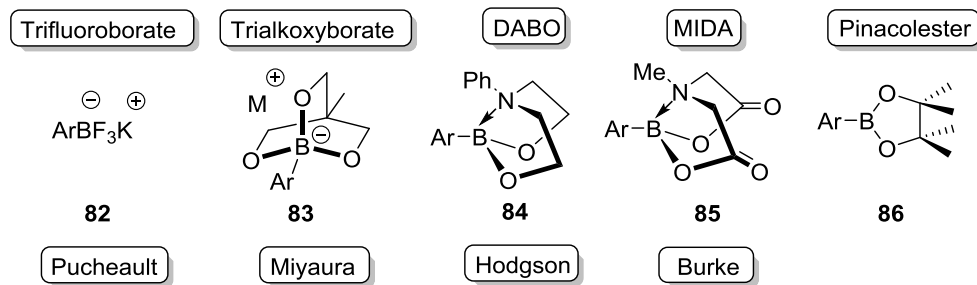
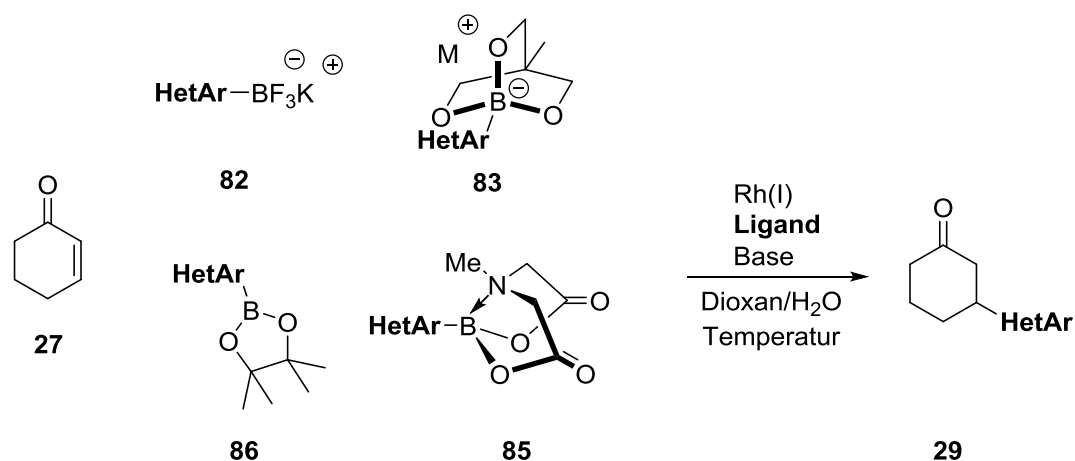


Abbildung 13: Verschiedene stabilisierte Boronsäurederivate **82-86**.

2 Aufgabenstellung

Die vorliegende Dissertation ist in drei Themenabschnitte gegliedert. Der erste Abschnitt befasst sich mit der Anwendung des kohlenhydratbasierten Olefin-Phosphor-Hybridliganden *fuco-enoPhos* **71** in der asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Boronsäuren und Boronsäurederivaten an cyclische Enone. Außerdem umfasst sie Untersuchungen zur Einführung von Heteroarylresten über die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition. Hierzu wurden Studien mit stabilisierten Boronsäurederivaten wie Trifluorboronaten (**82**), Triolboraten (**83**) und Pinacoboronsäureestern (**86**) durchgeführt (Schema 15). Diese Studien bauen auf Vorarbeiten von ALBRECHT auf, in denen MIDA-Boronate (**85**) als untersucht wurden.

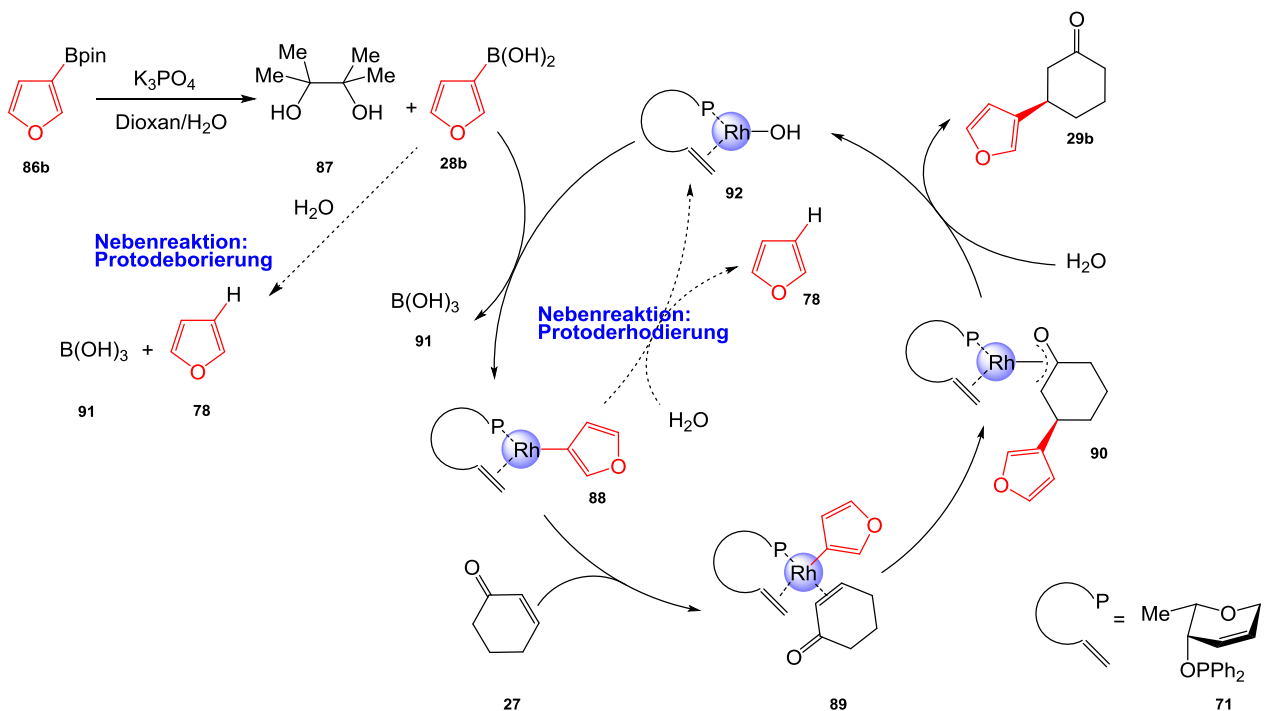


Schema 15: 1,4-Addition mit verschiedenen Heteroarylboronsäurederivaten.

Ein weiterer Abschnitt dieser Dissertation ist die Untersuchung des Reaktionsmechanismus der Rhodium(I)-katalysierten 1,4-Addition von Heteroarylboronsäurederivaten am Beispiel des 3-Furanylboronsäurepinacolesters. Der zu Grunde liegende Reaktionsmechanismus ist in Schema 16 gezeigt. Heteroarylboronsäurederivat **86b** wird unter basischen Bedingungen im Reaktionsmedium gelöst und zerfällt zur Boronsäure **28b** und zu 2,3-Dimethyl-2,3-butandiol **87**. Die Boronsäure **28b** tritt nun in den eigentlichen Mechanismus ein und liefert in der Transmetallierung den Heteroaryl-Rhodium-Komplex **88**. Als eine störende Nebenreaktion kann die Boronsäure **28b** unter Protodeborierung zu Furan **78** zersetzt werden. Im weiteren Verlauf des katalytischen Zyklus koordiniert 2-Cyclohexenon **27** an das Rhodiumzentrum, wobei Komplex **89** gebildet wird. Im Anschluss findet eine Insertion des Cyclohexenons **27** in die Heteroaryl-Rhodium-Bindung statt, was Komplex **90** liefert. Zum Abschluss erfolgt die

Aufgabenstellung

Freisetzung des Produkts **29b** und die Regenerierung katalytisch aktiven Rhodium-Komplexes **92**. Als weitere störende Nebenreaktion kann der Heteroaryl-Rhodium-Komplex **88** zu Furan **78** und dem Rhodium-Hydroxy-Komplex **92** protoderhodieren (Schema 16). Im ersten Schritt der mechanistischen Untersuchungen sollte die Freisetzung der Boronsäure **28b** aus dem Boronsäurepinacolester **86b** untersucht werden, um Rückschlüsse auf die nötige Basenkonzentration und die Geschwindigkeit dieser Reaktion zu ziehen. In einem weiteren Experiment sollte die Protodeborierung der Boronsäure **28b** zu Furan **78** als mögliche Nebenreaktion untersucht und die Zerfallsgeschwindigkeit der Boronsäure in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen ermittelt werden. Neben der Protodeborierung sollte die Protoderhodierung als eine weitere mögliche Nebenreaktion näher untersucht werden. Sobald sich Komplex **88** gebildet hat, sollte die Protoderhodierung mit NMR-Methoden verfolgt werden. Eine letzte mechanistische Untersuchung bestand darin, dass eine komplette 1,4-Addition über 24 h beobachtet wurde. Damit sollte festgestellt werden, welche Konkurrenzreaktionen während der Umsetzung stattfinden.

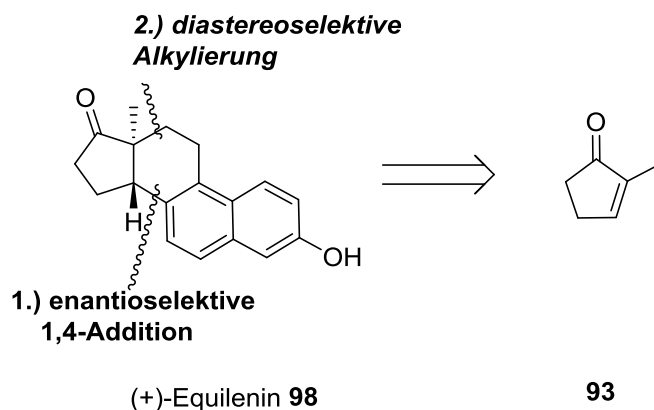


Schema 16: Mechanistische Betrachtung einer 1,4-Addition am Beispiel des 3-Furanylboronsäurepinacolesters **87b**.^[73]

Aufgabenstellung

Der dritte Abschnitt dieser Dissertation befasste sich mit Studien zur 1,4-Addition an 2-substituierte cyclische Enone. Durch den Aufbau zweier, sich in direkter Nachbarschaft befindlichen, Stereozentren wurde die 1,4-Addition an diese anspruchsvollen Substrate bisher nur von CsÁKY^[74] am Beispiel einer diastereoselektiven Reaktion an ein enantiomerenreines 4-Hydroxy-2-phenylcyclopent-2-enon durchgeführt. Die Additionsprodukte einer enantioselektiven Variante dieser Reaktion sind als Vorläufer für den Aufbau von Naturstoffen interessant.

Ausgehend von 2-Methyl-cyclopent-2-enon, ist eine asymmetrische Synthese von (+)-Equilenin (**98**) möglich, welches im Medikament Premarin eingesetzt wird. Premarin wird in der Menopause der Frau zur Hormonersatztherapie eingesetzt, um unerwünschten Symptomen bei den primären Geschlechtsmerkmalen entgegenzuwirken.^[75] Equilenin enthält als charakteristisches Strukturmotiv ein tertiäres und ein quartäres Stereozentrum, die sich in direkter Nachbarschaft zueinander befinden. Das tertiäre Stereozentrum kann durch eine enantioselektive 1,4-Addition einer geeigneten Boronsäure an 2-Methyl-cyclopentenon aufgebaut werden, das quartäre Stereozentrum wird durch eine anschließende diastereoselektive intramolekulare Alkylierungsreaktion aufgebaut (Schema 17).

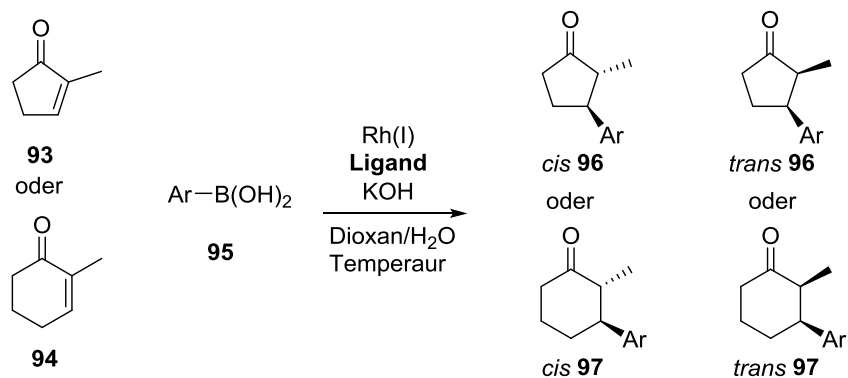


Schema 17: Aufbau von (+)-Equilenin (**98**) über eine 1,4-Addition als Schlüsselschritt.

Erste Studien zur 1,4-Addition an 2-Methylcyclopent-2-enon sollten mit Phenylboronsäure (**28a**) durchgeführt werden. Bei erfolgreichen Tests sollte das Substratspektrum auf *ortho*- und *para*-substituierte Arylboronsäuren erweitert werden. Nach Abschluss dieser Versuchsreihe soll 2-Methylcyclohexenon synthetisiert und ebenso mit Phenylboronsäure (**28a**) getestet werden. Es sollte ebenfalls, wie im Falle des 2-Methylcyclopentenons, das Substratspektrum

Aufgabenstellung

erweitert werden (Schema 18). Im Anschluss an die methodischen Untersuchungen sollten Studien zur Synthese des Naturstoffs (+)-Equilenin begonnen werden.



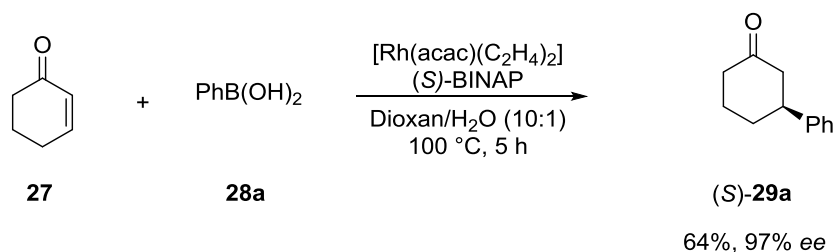
Schema 18: 1,4-Addition an 2-Methyl-substituierten Enonen.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition mit Heteroarylboronsäurederivaten

3.1.1 Mechanismus der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion

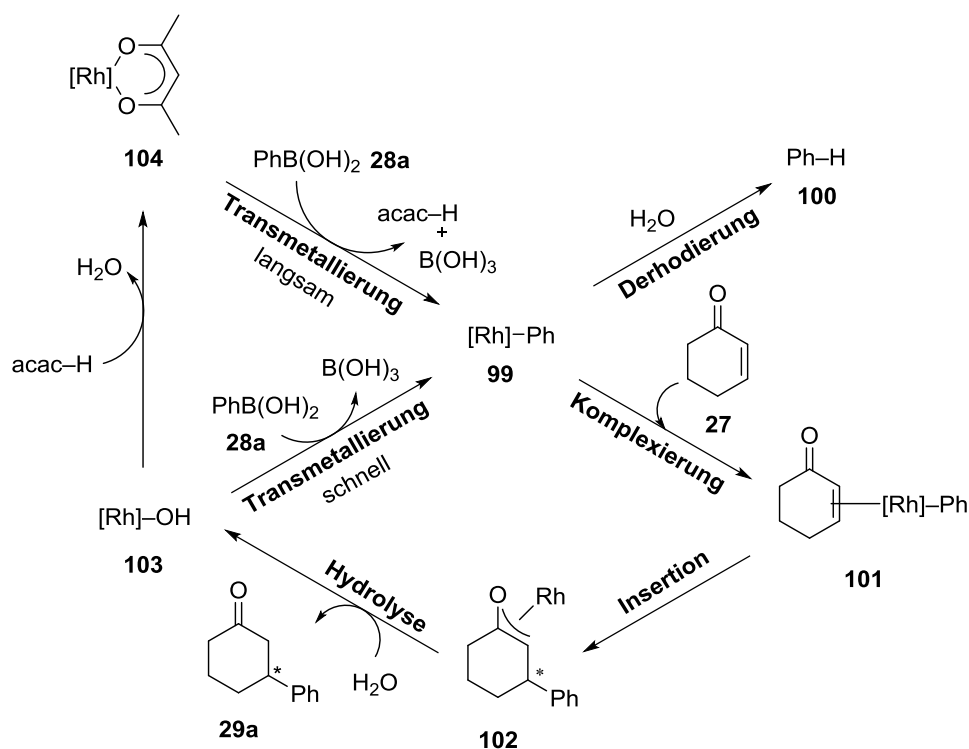
Unter der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion versteht man die Rhodium(I)-katalysierte konjugierte Addition von Arylboronsäuren an α, β -ungesättigte Carbonylverbindungen. Sie ist mittlerweile eine wichtige Methode zum stereoselektiven Aufbau von C-C-Bindungen. Erstmals beschrieben wurde sie von HAYASHI und MIYAUURA im Jahre 1997.^[76] Die ersten asymmetrischen Versuche wurden mit NOYORI'S BINAP-Liganden 1998 durchgeführt (Schema 19).^[77] Rhodium-Komplexe chiraler Diene bieten durch höhere katalytische Aktivität und schnellere Komplexbildung häufig höhere Ausbeuten und Enantioselektivitäten als zuvor eingesetzte Katalysatoren. So wurde nach 1998 eine Vielzahl verschiedener Liganden mit olefinischen Donorliganden in dieser Reaktion eingesetzt. Dabei dient die Umsetzung von Phenylboronsäure (**28a**) und 2-Cyclohexenon (**27**) als Benchmark-Reaktion für neue Olefin- und Olefin-Heterodonor-Hybridliganden.



Schema 19: Erstes Beispiel einer asymmetrischen Rh-katalysierten 1,4-Addition.

Im Jahr 2002 veröffentlichte HAYASHI auf der Basis von NMR-Studien einen Mechanismus der Addition von Phenylboronsäure **28a** an 2-Cyclohexenon **27** unter Verwendung des $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{BINAP})]$ -Komplexes (Schema 20).^[73]

Ergebnisse und Diskussion



Schema 20: Mechanismus der Hayashi-Miyaura-Reaktion.^[73]

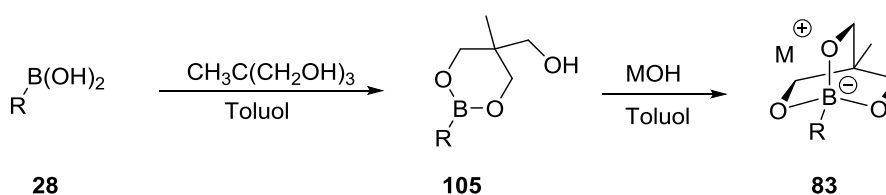
Im ersten Schritt wird in einer Transmetallierung der Phenylrest der Boronsäure **28a** unter Abspaltung von Acetylaceton auf den [Rh(acac)(BINAP)]-Komplex **104** übertragen. Da dies der langsamste Schritt im Mechanismus ist, benötigt die Komplexbildung des Phenyl-Rhodium-Komplexes **99** eine höhere Temperatur. Anschließend koordiniert Enon **27** unter Bildung von Komplex **101** und es bildet sich durch eine Insertion Verbindung **102**. In einer Nebenreaktion mit Wasser kann Komplex **99** zu Benzol **100** protoderhodieren. In nächsten Schritt des Mechanismus findet eine regio- und stereoselektive Insertion des Enons in die Rh-C-Bindung statt. Es wird Rhodium-oxa-π-allyl-Komplex **102** gebildet. Im weiteren Verlauf folgen die Hydrolyse und gleichzeitig die Freisetzung des Produkts **29a**. Außerdem wird der Hydroxyrhodium-Komplex **103** gebildet. Wegen seiner hohen katalytischen Aktivität kann Komplex **103** schon bei niedrigen Temperaturen mit Boronsäure **28a** in einer Transmetallierungsreaktion Komplex **99** bilden. Bei Anwesenheit von Acetylaceton wird jedoch der Vorläuferkomplex **104** zurückgebildet und es wird ein weiterer Durchlauf des ursprünglichen Zyklus begonnen. Bestätigt wurde der Zyklus von HAYASHI durch ¹H- und ³¹P-NMR-Experimente bei denen die Schlüsselintermediate **99**, **102** und **103** einwandfrei nachgewiesen werden konnten.^[73]

Ergebnisse und Diskussion

3.1.2 Synthese der Triolborate

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit ist es Boronsäurederivate zu synthetisieren und diese in der Rhodium(I)-katalysierten 1,4-Addition auf Funktionalität zu testen. Begonnen wurde mit den Triolboraten **83**. Hier wurde zuerst Phenyltriolborat **83a** mit Kalium als Gegenion in zwei Schritten mit Ausbeuten von bis zu 84 % synthetisiert. Anschließend wurde versucht, Tetrabutylammonium Triolborate zu synthetisieren, was aber nur Ausbeuten von 57 % erbrachte. Weiter wurde versucht, Triolborate **83** mit Heteroarylsubstituenten zu synthetisieren. Erste Versuche wurden von ALBRECHT mit einem 3-Pyridylrest und Kalium als Gegenion durchgeführt, wobei Triolborat **K 83e** in 50 % Ausbeute erhalten wurde. Nach diesem ersten erfolgreichen Versuch wurden Triolborate mit Furanyl- und Thiophenylresten synthetisiert. Die Verbindungen **K 83b**, **K 83c** und **K 83d** wurden in sehr guten Ausbeuten von bis zu 81 % Ausbeute erhalten (Tabelle 1).

Tabelle 1: Ergebnisse der Synthese verschiedener Triolborate **83**.



Eintrag	Triolborat	R	Ausbeute [%]
1	Li 83a	Phenyl	76
2	K 83b	3-Furanyl	81
3	K 83c	2-Furanyl	66
4	K 83d	2-Thienyl	38
5	Li 83a *	Phenyl	84
6	NBu ₄ 83a *	Phenyl	57
7	K 83e *	3-Pyridinyl	50

*: Von Fabian Albrecht synthetisiert.^[78]

Ergebnisse und Diskussion

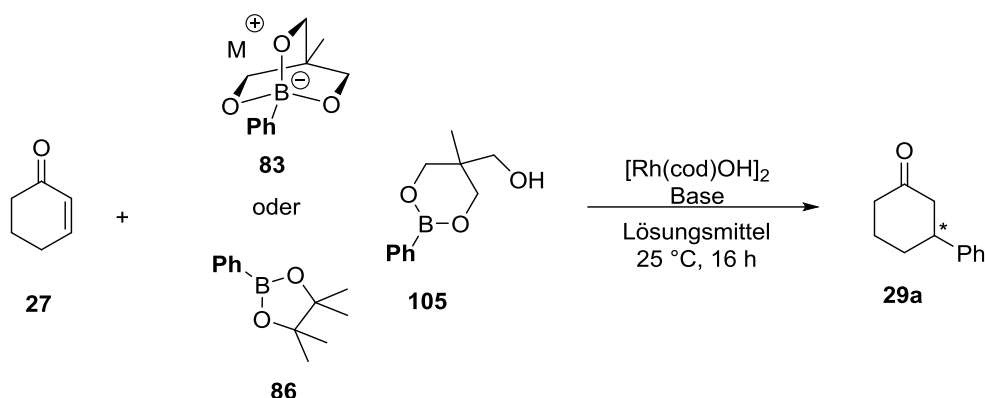
3.1.3 Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition stabilisierten Phenylboronsäurederivaten

Die Triolborate **83** wurden zunächst in der 1,4-Addition an 2-Cyclohexenon (**27**) unter racemische Reaktionsführung getestet, wobei verschiedene Reaktionsparameter variiert wurden. Zum einen wurde die Reaktion mit einem Lösungsmittelgemisch aus Dioxan/H₂O im Verhältnis 6:1 und der Base KOH (Bedingung A) durchgeführt, was nur leicht von HAYASHIS zuvor beschriebenen Bedingungen abweicht.^[77] Im Laufe der Arbeiten mit MIDA-Boronaten **85** hat BOYSEN festgestellt, dass sich bei Nutzung von Bedingung A die Ergebnisse signifikant verschlechterten. So wurden die bereits von ALBRECHT entwickelten Bedingungen für MIDA-Boronate **85** auch bei Triolboraten **83** eingesetzt. Bei diesen Bedingungen wird ein Lösungsmittelgemisch aus Dioxan/H₂O im Verhältnis 2:3 benutzt und als Base wird K₃PO₄ genutzt (Bedingung B).

Die Tests unter Bedingung A verliefen für Triolborate **Li 83a** und **K 83a** überraschend gut und ergaben Ausbeuten von bis zu 98 %. Auch der Test mit Dioxaborinan **105a** verliefen ebenfalls sehr gut mit einer Ausbeute von 90 %. Da Verbindung **105** nur ein Intermediat zum Triolborat **83** ist, war keine gute Ausbeute erwartet worden. Einzig der Test mit Tetrabutylammonium-Triolborat **BuN₄ 83a** lieferte deutlich geringere Ausbeuten von 56 %. Bei den Testreaktionen unter den Bedingung B wurden ähnliche Ergebnisse erzielt, wie unter Bedingung A. Die Reaktionen mit Triolborat **Li 83a** und **K 83a** lieferten sehr gute Ausbeuten von bis zu 91 %. Unter Bedingung B wurde mit Dioxaborinan **105a** ebenfalls eine ähnliche Ausbeute wie unter Bedingung A erzielt. Auch unter diesen Versuchsbedingungen erzielte Triolborat **BuN₄ 83a** die geringste Ausbeute mit 79 %. Die racemischen Tests bestätigen, dass sowohl die Triolborate **83** als auch Dioxaborinane **105** in der 1,4-Addition eingesetzt werden können. Im weiteren Verlauf wurden die Testreaktionen unter asymmetrischen Bedingungen wiederholt.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 2: Racemische 1,4-Addition mit verschiedenen stabilisierten Boronsäurederivaten.



Eintrag	Edukt	Lösungsmittel	Base	Ausbeute [%]
1	K 83a	Dioxan/H ₂ O (6:1)	KOH	98
2	NBu₄ 83a	Dioxan/H ₂ O (6:1)	KOH	56
3	105a	Dioxan/H ₂ O (6:1)	KOH	90
4	Li 83a	Dioxan/H ₂ O (6:1)	KOH	87
5	Li 83a*	Dioxan/H ₂ O (2:3)	K ₃ PO ₄	86
6	105a*	Dioxan/H ₂ O (2:3)	K ₃ PO ₄	82
7	K 83a*	Dioxan/H ₂ O (2:3)	K ₃ PO ₄	91
8	NBu₄ 83a*	Dioxan/H ₂ O (2:3)	K ₃ PO ₄	79

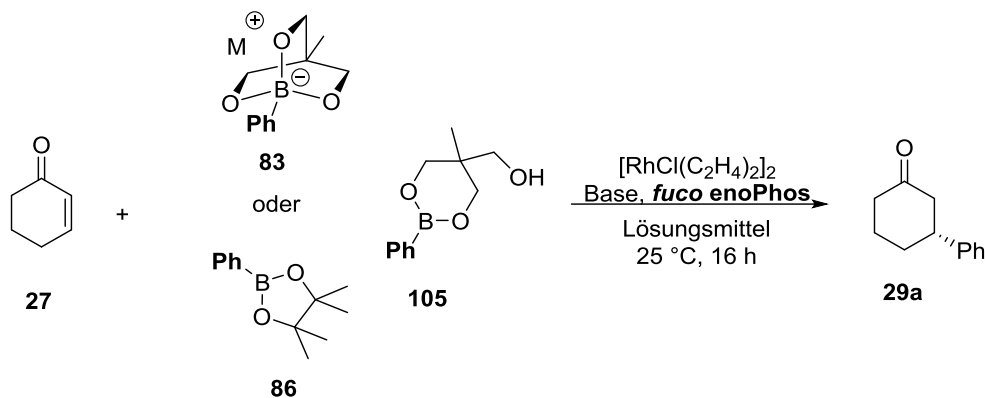
*: Von Fabian Albrecht synthetisiert.^[78]

Bei den Testreaktionen der 1,4-Addition wurde *fuco* enoPhos **71** als Ligand verwendet. Unter Bedingungen A lieferten Triolborate **K 83a** und **NBu₄ 83a** Ausbeuten von maximal 19 %. Dioxaborinan **105a** wurde ebenfalls unter asymmetrischen Bedingungen getestet, mit ihm wurde jedoch keine Umsetzung beobachtet werden. Einzig Borat **Li 83a** erzielte eine gute Ausbeute von 87 %. Bei den Tests unter Bedingung B zeigten sich komplett andere Ergebnisse, als unter Bedingung A. So konnten mit den Boraten **Li 83a** und **K 83a** ähnlich gute Ergebnisse

Ergebnisse und Diskussion

wie bei den racemischen Tests erreicht werden. Auch Dioxaborinan **105a** lieferte eine sehr gute Ausbeute von 90 %. Wie schon bei den racemischen Reaktionen zu erkennen, fällt Borat **NBu₄ 83a** mit 69 % Ausbeute deutlich ab.

Tabelle 3: Asymmetrische 1,4-Addition mit verschiedenen stabilisierten Boronsäurederivaten.



Eintrag	Edukt	Lösungsmittel	Base	Ausbeute [%]
1	K 83a	Dioxan/H ₂ O (6:1)	KOH	9
2	NBu₄ 83a	Dioxan/H ₂ O (6:1)	KOH	19
3	105a	Dioxan/H ₂ O (6:1)	KOH	-
4	Li 83a	Dioxan/H ₂ O (6:1)	KOH	87
5	Li 83a*	Dioxan/H ₂ O (2:3)	K ₃ PO ₄	88
6	105a*	Dioxan/H ₂ O (2:3)	K ₃ PO ₄	90
7	K 83a*	Dioxan/H ₂ O (2:3)	K ₃ PO ₄	81
8	NBu₄ 83a*	Dioxan/H ₂ O (2:3)	K ₃ PO ₄	69

*: Von Fabian Albrecht synthetisiert.^[78]

Nach Abschluss der Testreihe mit stabilisierten Phenylboronsäurederivaten kann festgestellt werden, dass es möglich ist, 1,4-Additionen sowohl mit Triboraten **83**, als auch mit Dioxaborinanen **105** durchzuführen. Bei racemischen 1,4-Additionen wurden unabhängig von

Ergebnisse und Diskussion

den gewählten Bedingungen gute bis sehr gute Ausbeuten erhalten. Bei den asymmetrischen Versuchen lieferten die Bedingungen B deutlich bessere Resultate als die Bedingungen A. Dieser Befund deckt sich mit dem von BOYSEN, weswegen eigens Bedingungen für stabilisierte Boronsäurederivate entwickelt wurden. Unter Bedingung B wurden in den asymmetrischen Reaktionen sehr gute Ausbeuten erzielt. Zwei weitere Befunde fallen auf: Zum einen, dass bei fast jeder Reaktion die Ausbeute von Borat **NBu₄ 83a** zum Teil sehr viel niedriger war, als bei den anderen Boraten. Zum anderen, dass Borat **Li 83a** bei den asymmetrischen Tests unter Bedingung A als einziges Edukt sehr gute Ausbeute von 87 % erzielen konnte. Dies liegt wahrscheinlich am Lithiumkation, welches sehr klein ist und daher sehr hohe Ladungsdichte besitzt. Durch die geringe Größe kann Lithium besser an die C-B-Bindung koordinieren und verbessert so die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln. Außerdem steigt diese Koordination die Reaktionsgeschwindigkeit der Transmetalierungsreaktion des Triolborat was ebenfalls zu erhöhter Ausbeute führen dürfte. Im Umkehrschluss erklären diese Tatsachen auch die geringe Ausbeute des Tetrabutylammoniumkations, da dieses Kation zu groß ist, um von diesen Vorteilen zu profitieren.^[64,79]

3.1.4 Studien mit Kaliumtrifluorboraten

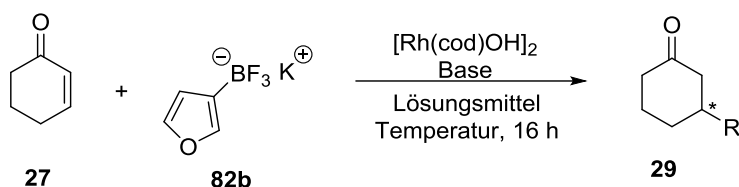
Nach Abschluss der Studien mit phenylsubstituierten Boronsäurederivaten wurden Borverbindungen mit Heteroarylsubstituenten untersucht. Von ALBRECHT wurden Experimente mit Kalium-3-furanyl-trifluorborat **82b** durchgeführt. In diesen Studien wurden Lösungsmittelverhältnisse und Temperatur variiert, sowie verschiedene Basen getestet.

Zuerst wurden Reaktionen mit den Lösungsmittelgemischen Toluol/H₂O und Dioxan/H₂O im Verhältnis 10:1 getestet (Eintrag 1-2). Dazu wurde eine Temperatur von 110 °C gewählt und keine Base verwendet.^[60] Mit diesen Reaktionsbedingungen wurden Ausbeuten von bis zu 47 % erreicht. Weitere Tests wurden mit dem Basengemisch KOH/Et₃N bei 25°C durchgeführt (Eintrag 3-4). Leider konnte mit diesen veränderten Bedingungen nur geringere Ausbeuten erreicht werden. Es stellte sich auch hier heraus, dass das Basengemisch KOH/Et₃N für 1,4-Additionen mit stabilisierten Boronsäurederivaten eher hinderlich ist, wie an Eintrag 3 gut zu erkennen ist. Die letzten Testreaktionen wurden dem Lösungsmittelgemisch Toluol/H₂O (Eintrag 5-6) ohne Base und bei Temperaturen von 60 °C bzw. 80 °C durchgeführt. Unter

Ergebnisse und Diskussion

diesen Bedingungen konnten nur Ausbeuten von 38 % erreicht werden. Nach diesen unbefriedigenden Ergebnissen wurde im Folgenden auf weitere Reaktionen mit Trifluorboraten **82** verzichtet und die Untersuchungen auf die Triolborate **83** und Pinacolester **86** konzentriert.

Tabelle 4: Racemische 1,4-Addition mit Kalium-Trifluorborat **82b**.



Eintrag	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Base	Ausbeute [%]
1	Dioxan/H ₂ O (10:1)	110	-	47*
2	Toluol/H ₂ O (10:1)	110	-	43*
3	Dioxan/H ₂ O (10:1)	25	KOH, Et ₃ N	17*
4	Toluol/H ₂ O (10:1)	25	KOH, Et ₃ N	34*
5	Toluol/H ₂ O (10:1)	80	-	38*
6	Toluol/H ₂ O (10:1)	60	-	38*

*: Von Fabian Albrecht synthetisiert^[78]

Ergebnisse und Diskussion

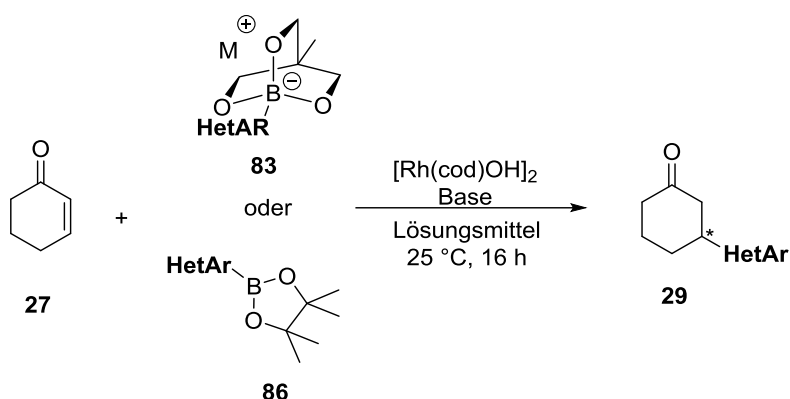
3.1.5 Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition mit Heteroarylsubstituierten Boronsäurederivaten

Bei der Versuchsreihe mit den Pinacolestern **86** und den Triolboraten **83** wurden zuerst noch einmal Bedingungen A und Bedingungen B in einer racemischen 1,4-Addition gegenübergestellt. Als Modellsubstrat wurde, wie schon bei den Tests mit den Trifluorboraten **82** die 3-Furanyl-substituierte Borverbindung ausgewählt. Bei der Gegenüberstellung zeigte sich, dass Bedingung A (Eintrag 1) nur geringe Ausbeuten liefert und damit weit weniger geeignet ist, als Bedingung B (Eintrag 2), wo 72 % Ausbeute erzielt werden konnten. Aufgrund dieser Ergebnisse wird im Folgenden nur noch Bedingung B angewandt. In einer weiteren Vergleichsreaktion wurde Triolborat **K 83b** mit Bedingung B umgesetzt (Eintrag 3) und lieferte eine leicht verringerte Ausbeute von 63 %. Ein Experiment wurde mit einem zweiphasigen Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und Wasser sowie dem Zusatz von Kaliumhydroxid als Base durchgeführt (Eintrag 8), was fast identische Ausbeuten wie Eintrag 2 lieferte. Diese Ergebnisse zeigen, dass die von ALBRECHT entwickelten Bedingungen für die Umsetzung mit MIDA-Boronaten **85** (Bedingung B) auch für Triolborate **83** und Pinacolester **86** geeignet sind.

In weiteren Reaktionen wurden Verbindungen **K 83c** und **86c** mit einem 2-Furanylrest in racemischen 1,4-Additionen umgesetzt (Eintrag 6-7). Die Ausbeuten waren mit bis zu 28 % gering, was bei dem zur Protodeborierung neigenden 2-Furanylderivat jedoch nicht überraschend ist, da aus vergangenen Studien von BOYSEN bekannt ist, dass 3-substituierte Derivate meist besseren Umsatz zeigen, als die entsprechenden 2-substituierten Derivate. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse mit dem strukturell analogen 2-Thienyl-boronaten **86d** und **K 83d** gestützt, die ebenfalls Ausbeuten von ca 30 % (Eintrag 4-5) lieferten. Bei dieser racemischen Versuchsreihe zeigte sich auch, dass Triolborate **83** meist geringere Ausbeuten als die entsprechenden Pinacolester **86** liefern.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 5: Racemische 1,4-Addition mit stabilisierten Heteroaryl-Boronsäurederivaten.



Bedingung A: Lösungsmittel Dioxan/H₂O (6:1), Base: KOH,

Bedingung B: Lösungsmittel Dioxan/H₂O (2:3), Base: K₃PO₄

Eintrag	Edukt	HetAr	1,4 Produkt	Bedingung	Ausbeute [%]
1	86b	3-Furanyl	29b	A	20
2	86b	3-Furanyl	29b	B	72
3	K 83b	3-Furanyl	29b	B	63
4	K 83d	2-Thienyl	29d	B	18
5	86d	2-Thienyl	29d	B	30
6	86c	2-Furanyl	29c	B	13
7	K 83c	2-Furanyl	29c	B	28
8	86b	3-Furanyl	29b	A	74

Bei den asymmetrischen 1,4-Additionen wurde nur Bedingung B angewandt. Begonnen wurde mit den Verbindungen 3-Furanyltriolborat **K 83b** und 3-Furanylboronsäurepinacolester (**86b**). Als Liganden wurden *fuco* enoPhos **71** und (*S,S*)-Ph-Bod **30** verwendet. Mit Triolborat **K 83b** wurden nur 17 % Ausbeute erreicht, wohingegen Pinacolester **86b** eine deutlich höhere Ausbeute von 38 % lieferte (Eintrag 1-2). Dies unterstützt den Befund der racemischen Synthesen, dass Pinacolester **86** bessere Ausbeuten liefern als Triolborate **83**.

Neben Reaktionen mit dem Liganden *fuco* enoPhos **71** wurden auch Umsetzungen mit dem von Hayashi entwickelte Ph-Bod **30** durchgeführt. Mit *fuco* enoPhos **71** lieferte 2-

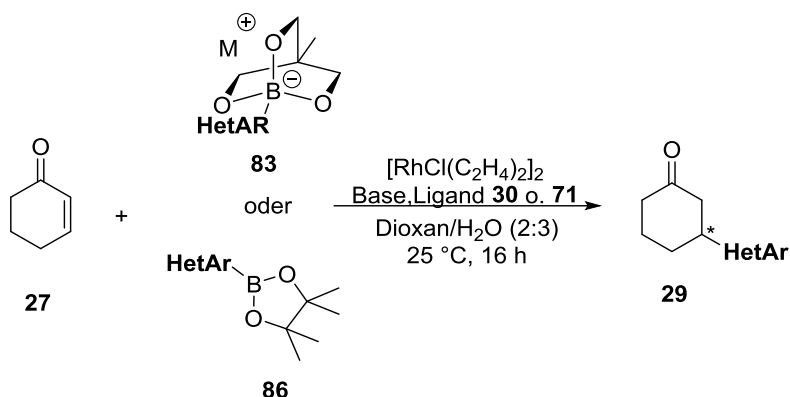
Ergebnisse und Diskussion

Thienyltriolborat **K 83d** nur eine Ausbeute von 3 %. Pinacolester **86d** lieferte ein besseres Ergebnis als das Triolborat **K 83d**, die Ausbeute blieb mit 11 % aber unbefriedigend. Bei den Reaktionen mit Ph-Bod **30** konnte die Ausbeute für beide Substrate deutlich gesteigert werden, allerdings waren die Ausbeuten mit maximal 32 % immer noch niedrig (Eintrag 3-6). Zuletzt wurde 2-Furanyltriolborat **K 83c** in der asymmetrischen 1,4-Addition getestet. Hier wurde der gleiche Trend, wie beim 2-Thienylderivat beobachtet. Bei den Reaktionen mit *fuco* enoPhos **71** wurden nur Ausbeuten von bis zu 15 % erzielt, während mit dem Liganden Ph-Bod **30** Ausbeuten von bis zu 32 % erreicht wurden (Eintrag 7-10).

Als Ergebnis der o.g. Studien wurde festgestellt, dass die Kalium-Trifluorborate **82** deutlich weniger für 1,4-Additionen geeignet sind, als die Triolborate **83** oder die Pinacolester **86**. Es wurde ebenfalls festgestellt, dass Pinacolester **86** im Vergleich zu Triolboraten **83** meist bessere Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse liefern. In den folgenden Studien wird deshalb hauptsächlich auf Pinacolester **86** zurückgegriffen. Es stellte sich ebenfalls heraus, dass HAYASHIS Ph-Bod **30** meist bessere Ausbeuten als *fuco* enoPhos **71** liefert. Wegen dieser Resultate wird in den weiteren Studien Ph-Bod **30** als Ligand verwendet.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 6: Asymmetrische 1,4-Addition mit stabilisierten Heteroaryl-Boronsäurederivaten.



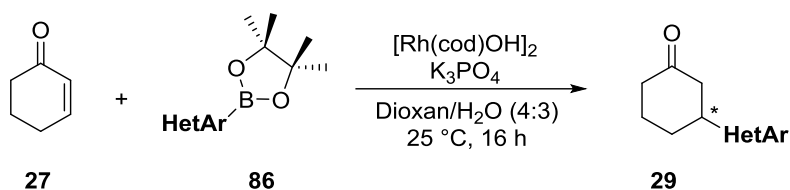
Eintrag	Edukt	1,4 Produkt	HetAr	Ligand	Ausbeute [%]	ee [%]
1	K 83b	<i>R</i> -29b	3-Furanyl	71	17	87
2	86b	<i>R</i> -29b	3-Furanyl	71	38	89
3	K 83d	<i>R</i> -29d	2-Thienyl	71	3	90
4	86d	<i>R</i> -29d	2-Thienyl	71	11	93
5	K 83d	<i>S</i> -29d	2-Thienyl	30	30	-
6	86d	<i>S</i> -29d	2-Thienyl	30	32	95
7	K 83c	<i>R</i> -29c	2-Furanyl	71	15	-
8	86c	<i>R</i> -29c	2-Furanyl	71	10	-
9	K 83c	<i>S</i> -29c	2-Furanyl	30	26	-
10	86c	<i>S</i> -29c	2-Furanyl	30	32	-
11	28h	<i>S</i> -29h	3-Nitrophenyl	30	61	>99

Die folgenden racemischen 1,4-Additionen wurden mit einer Spritzenpumpe durchgeführt, da so reguliert werden kann, dass kontinuierlich nur eine kleine Menge Substrat in die Reaktionslösung eintritt und so eventuelle Protodeborierung oder Protodehydrierung verringert oder vermieden werden kann. Das stabilisierte Boronsäurederivat wurde dafür in wasserfreiem Dioxan gelöst, um eine vorzeitige Protodeborierung durch Kontakt mit Wasser zu verhindern. Die Reaktionslösung wurde wie im Experimentellen Teil angegeben, vorbereitet und das stabilisierte Boronsäurederivat über 8 h zugetropft.

Ergebnisse und Diskussion

Die Tests mit Pinacolester **86b** wurden unter Bedingung B durchgeführt. In der racemischen 1,4-Addition wurde mit 3-Furanylboronsäurepinacolester **86b** eine Ausbeute von 71 % erhalten (Eintrag 1). Für dieses Substrat ergibt sich im Vergleich zur Reaktion ohne Spritzenpumpe ein nahezu identisches Ergebnis (vgl. Tab. 4, Eintrag 2). Auch Testreaktionen mit Pinacolester **86c** erbrachten in der racemischen 1,4-Addition nur 2 % Ausbeute (Eintrag 2). Dies stellt eine sehr viel geringere Ausbeute als bei vorherigen Tests dar (vgl. Tab. 4, Eintrag 7). Mit 2-Thienylboronsäurepinacolester (**86d**) konnte mit 40 % Ausbeute (Eintrag 3), jedoch eine Steigerung der Ausbeute um 10 % gegenüber den Reaktionen ohne Spritzenpumpe verzeichnet werden (vgl. Tab. 4, Eintrag 5). Auch die Reaktion mit dem 3-Thienylderivat **86f** lieferte eine gute Ausbeute von 73 % (Eintrag 4), so dass weitere Tests mit Spritzenpumpe in der asymmetrischen Variante der 1,4-Addition durchgeführt wurden.

Tabelle 7: Racemische 1,4-Addition von Pinacolestern **86** unter Verwendung einer Spritzenpumpe.



Eintrag	Edukt	HetAr	1,4 Produkt	Ausbeute [%]
1	86b	3-Furanyl	29b	71
2	86c	2-Furanyl	29c	2
3	86d	2-Thienyl	29d	40
4	86f	3-Thienyl	29f	73

Bei der asymmetrischen Variante der 1,4-Addition wurde das gleiche Vorgehen angewendet, wie bei der racemischen 1,4-Addition mit Spritzenpumpe beschrieben. Begonnen wurde mit 3-Furanylboronsäurepinacolester **86b** mit dem eine Ausbeute von 93 % erzielt wurde. Dies ist eine sehr große Steigerung der Ausbeute gegenüber dem asymmetrischen Versuch ohne Spritzenpumpe, welcher lediglich eine Ausbeute von 38 % erzielte (vgl. Tab. 5 Eintrag 2). Um sicherzustellen, dass bei der Durchführung kein Fehler begangen wurde, wurde das Experiment wiederholt und die Ausbeute konnte dabei sogar auf 95 % verbessert werden

Ergebnisse und Diskussion

(Eintrag 1-2). Mit 2-Furanylpinacolester **86c** wurden die Experimente sowohl mit *fuco* enoPhos **71**, als auch mit Ph-Bod **30** als Ligand durchgeführt. Mit Ligand **30** wurde eine Ausbeute von 25 % erzielt, wohingegen Ligand **71** nur 20 % lieferte (Eintrag 3 und 5). Im Vergleich zu den Reaktionen ohne Spritzenpumpe ist dies eine minimal geringere Ausbeute (vgl. Tab. 5 Eintrag 10). Auch mit 2-Thienylboronsäurepinacolester **86d** wurde gegenüber den Reaktionen ohne Spritzenpumpe eine leicht geringere Ausbeute erhalten (vgl. Tab 5. Eintrag 6). Verbindung **86f** lieferte eine gute Ausbeute von 72 % (Eintrag 6). Eine höhere Ausbeute des 3-Thienylderivats gegenüber dem 2-Thienylderivat wurde erwartet, da der 3-Thienylrest dem Benzol am ähnlichsten ist und somit leichter reagiert als das entsprechende 2-Thienylderivat. Durch die Benutzung einer Spritzenpumpe konnten wertvolle Ergebnisse über die racemische und asymmetrische 1,4-Addition gewonnen werden. So wurde festgestellt, dass asymmetrische Reaktionen z.T. sehr viel höhere Ausbeuten liefern, als die entsprechenden racemischen Reaktionen. Dieses ist ein ungewöhnliches Ergebnis, da meist Katalysatoren für racemische Reaktionen bessere Ausbeuten liefern, jedoch den Nachteil haben, dass Liganden am Katalysator schwerer austauschbar sind. Bei asymmetrischen Katalysatoren findet dieser Ligandenaustausch leichter statt, deswegen kann hier ein chirales Umfeld gebildet werden, was den Katalysatorkomplex sehr groß werden lassen kann. Dadurch kann sowohl die Ausbeute, als auch die Enantioselektivitäten beeinträchtigt werden. Ebenfalls muss der asymmetrische Katalysator zwischen Diastereomeren Übergangszuständen unterscheiden, was die Ausbeute nochmal verringert (Abb. 14).^[29] Der si-face Angriff beinhaltet sterisch ungünstige Wechselwirkungen zwischen der Phenylgruppe des Ph-Bod Liganden **30** und der Ketogruppe des Cyclohexenons **27**. Da beim re-face Angriff diese Wechselwirkungen nicht bestehen, kommt der Angriff bevorzugt von dieser Seite.

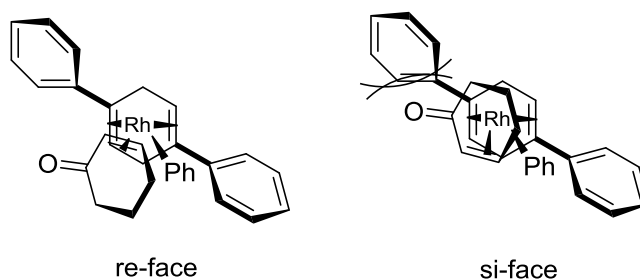
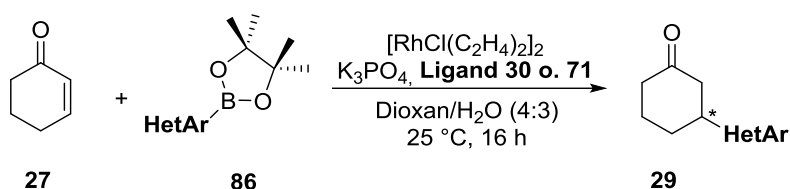


Abbildung 14: Angriffspositionen des Cyclohexenons **27**, am aktiven Katalysatorkomplex.^[29]

Ergebnisse und Diskussion

Die Reaktionen mit Spritzenpumpe liefen von Substrat zu Substrat unterschiedlich ab, weswegen keine allgemeine Aussage getroffen werden kann, ob die Experimente mit der Spritzenpumpe erfolgreich waren oder nicht. Jedoch kann festgehalten werden, dass die Experimente mit 3-Furanylboronsäurepinacolester **86b** in der asymmetrischen Reaktion fast vollständigen Umsatz erhalten wurde.

Tabelle 8: Asymmetrische 1,4-Addition mit Anwendung einer Spritzenpumpe bei Pinacolestern **86**.



Eintrag	Edukt	HetAr	1,4 Produkt	Ligand	Ausbeute [%]	ee [%]
1	86b	3-Furanyl	S-29b	30	93	-
2	86b	3-Furanyl	S-29b	30	95	93
3	86c	2-Furanyl	S-29c	30	25	86
4	86d	2-Thienyl	S-29d	30	28	-
5	86c	2-Furanyl	R-29d	71	20	71
6	86f	3-Thienyl	S-29f	30	72	-

Unter den Heteroarylboronsäuren sind solche mit Pyridinylresten als notorisch schwierige Substrate bekannt,^[64] da diese eine sehr starke Neigung zur Protodeborierung aben und somit nur sehr schwer Reaktionen eingehen. Es gibt zwischen den einzelnen Pyridinylderivaten große Unterschiede bei der Reaktivität. Während 2-Pyridinylderivate, aufgrund des Elektronenmangels am schwersten zur Reaktion zu bringen sind, gibt es einige wenige Beispiele für 4-Pyridinylderivate in der 1,4-Addition und auch für 3-Pyridinylderivate.^[56,64]

Ergebnisse und Diskussion

3.1.6 Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition mit Pyridinylsubstituierten-Boronsäurederivaten

ALBRECHT^[78] hat eine Versuchsreihe mit 3-Pyridylderivaten durchgeführt und zuerst Triolborat **K 83e** unter den Bedingungen B getestet. In der racemischen Variante wurden nur 4 % Ausbeute erreicht, während in der asymmetrischen Reaktion kein Produkt erhalten wurde (Eintrag 1-2). Bei weiteren Tests wurde die Reaktionstemperatur erhöht, um die generelle Reaktivität zu erhöhen. Diese Veränderung der Reaktionsbedingungen führte zu einer deutlichen Steigerung der Ausbeute auf 73 % (Eintrag 3). Anschließende asymmetrische Versuche blieben aber sowohl mit *fuco* enoPhos (**71**) als auch mit (*S,S*)-Ph-Bod **30** leider erfolglos (Eintrag 4,6 und 7).

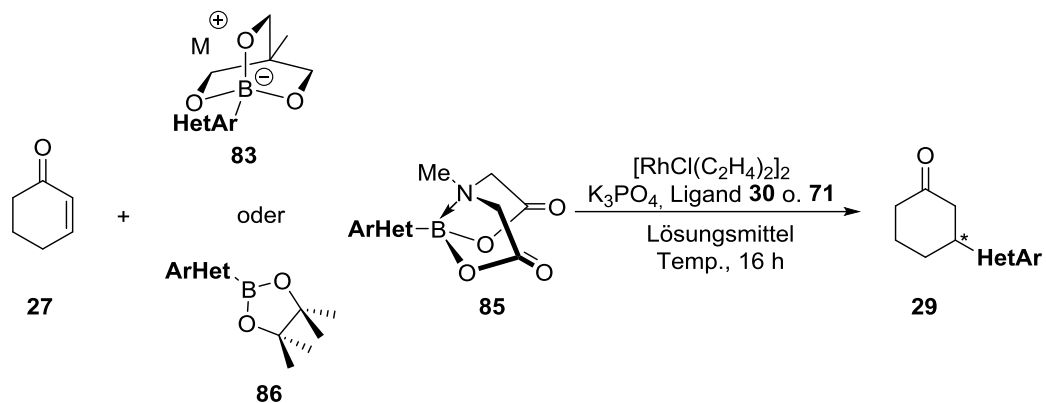
Parallel zu der Studie VON ALBRECHT mit 3-Pyridinylderivaten wurde eine weitere Studie von SOWADA mit dem noch elektronenärmeren 4-Pyridylderivat durchgeführt. Hier wurde die Reaktion mit Hilfe einer Spritzenpumpe für die Zugabe über 8 h für das Heteroarylborats versucht. Die Reaktion konnte jedoch nicht wie geplant durchgeführt werden, da 4-Pyridinylboronsäurepinacolester **86g** in Dioxan kaum löslich ist (Eintrag 8). Daraufhin wurden weitere Lösungsmittelgemische wie THF/H₂O und Diglyme/H₂O (Eintrag 13 und 14) erprobt, aber auch diese Lösungsmittelgemische konnten das 4-Pyridylderivat nicht lösen, so dass auf einen Einsatz der Spritzenpumpe verzichtet werden musste. Die ersten racemischen Versuche ohne Spritzenpumpe wurden mit MIDA-Boronat **85g** und Pinacolster **86g** unter den Bedingungen B bei 60 °C durchgeführt. Hierbei wurden Ausbeuten von bis zu 31 % erzielt (Eintrag 9 und 10). Asymmetrische Versuche (Eintrag 12) blieben auch hier leider erfolglos.

Die Ergebnisse zeigen, dass Pyridinylboronsäurederivate sehr reaktionsträge Substrate sind. Da sie im Gegensatz zu anderen Heteroarylderivaten, unlöslich in vielen Lösungsmittelmischungen waren, wurde ihre Handhabung zusätzlich verkompliziert. Auch wird bei den Reaktionen eine Temperatur von mindestens 60 °C benötigt, da die Pyridinylderivate sonst nicht reagieren. Alle Versuche zum Einsatz dieser Substrate in asymmetrischen 1,4-Additionen führten leider zu keinem der gewünschten Produkte. Jedoch zeigten die racemischen Reaktionen, dass sowohl 3-Pyridinylboronsäurepinacolester **86e**, als

Ergebnisse und Diskussion

auch der noch anspruchsvollere 4-Pridinyl-boronsäurepinacolester **86g** zur Reaktion gebracht werden können und gute Ausbeuten von bis zu 73 % liefern.

Tabelle 9: Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition mit Pyridylboronsäurederivaten.



Eintrag	Edukt	1,4-Produkt	Ligand	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
1	K 83e	29e*	-	Dioxan/H ₂ O (2:3)	25 °C	4
2	83ec	29e*	71	Dioxan/H ₂ O (2:3)	25 °C	-
3	86e	29e*	-	Dioxan/H ₂ O (2:3)	60 °C	73
4	86e	29e*	71	Dioxan/H ₂ O (4:3)	60 °C	-
5	83ec	29e*	-	Dioxan/H ₂ O (2:3)	60 °C	14
6	83ec	29e*	30	Dioxan/H ₂ O (2:3)	60 °C	-
7	86e	29e*	30	Dioxan/H ₂ O (2:3)	60 °C	-
8	86g	29e	-	Dioxan/H ₂ O (4:3)	25 °C	-
9	85g	29e	-	Dioxan/H ₂ O (2:3)	60 °C	20
10	86g	29e	-	Dioxan/H ₂ O (2:3)	60 °C	31

Ergebnisse und Diskussion

11	86g	29e	-	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (2:3)	60 °C	-
12	86g	29e	30	Dioxan/H ₂ O (2:3)	60 °C	-
13	86g	29e	-	THF/H ₂ O (4:3)	60 °C	-
14	86g	29e	-	Diglyme/ Dioxan/H ₂ O (4:3)	60 °C	-

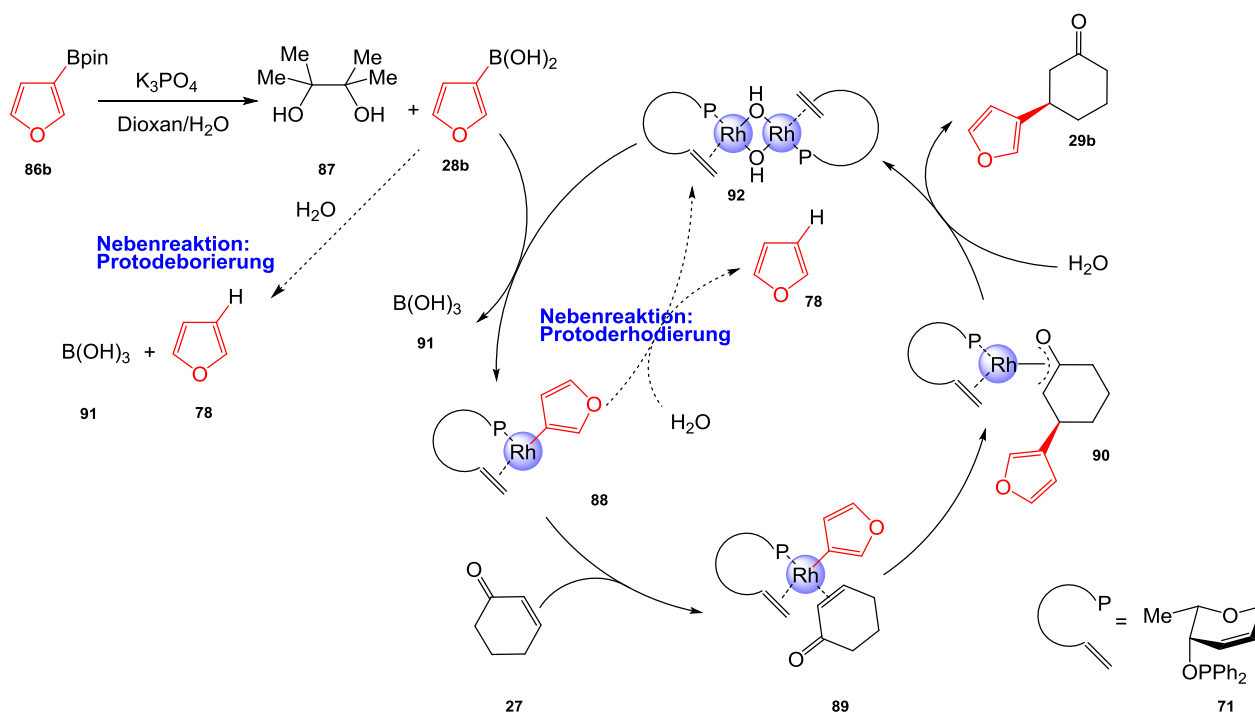
*: Von Fabian Albrecht synthetisiert.^[78]

3.2 Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus der Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition

3.2.1 Experimente zu Nebenreaktionen durch Zersetzung von 3-Furanylboronsäurepinacolester

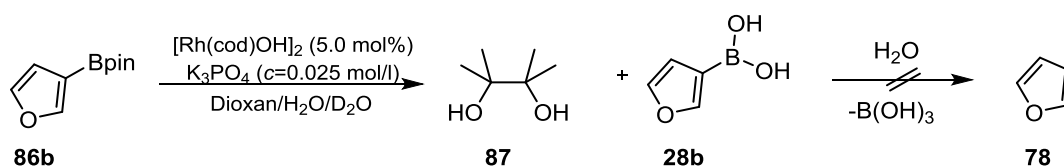
Um einen besseren Einblick in den Mechanismus, die mechanistischen Abläufe und mögliche Nebenreaktionen der Rh(I)-katalysierten 1,4-Additionen zu gewinnen, wurden verschiedene NMR-Experimente geplant, die im Folgenden näher beschrieben werden. Dafür wurden verschiedene Teilreaktionen im einzelnen untersucht, um Einblicke in den Mechanismus, über Nebenreaktionen und etwaige Ausbeuteverluste zu erhalten. Die einzelnen Teilreaktionen der 1,4-Addition sind dem Mechanismus in Schema 16 zu entnehmen. Als Modellsubstrat wurde 3-Furanylboronsäurepinacolester (**86b**) verwendet (Schema 21). Soweit nicht anders vermerkt, wurden alle Spektren mit dem Programm TopSpin bearbeitet.

Ergebnisse und Diskussion



Schema 21: Mechanistische Betrachtung einer 1,4-Addition am Beispiel des 3-Furanylboronsäurepinacolesters **86b**.

Zunächst wurde der Zerfall von 3-Furanylboronsäurepinacolester **86b** zur entsprechenden Boronsäure **28b** 1H -NMR-spektroskopisch untersucht. Damit sollte festgestellt werden, wie schnell sich der Ester zur Boronsäure zersetzt und ob durch die Nebenreaktion der Protodeborierung Furan **78** gebildet wird (Schema 22).



Schema 22: Reaktion von Boronsäurepinacolester **86b** zu Boronsäure **28b**.

Für diese Untersuchung wurde zunächst ein Vergleichsspektrum von Pinacol **87** gemessen, welches in Abbildung 15 blau gekennzeichnet ist. Um größtmögliche Vergleichbarkeit mit dem realen Experiment zu erhalten, wurden die NMR-Studien in dem Lösungsmittelgemisch Dioxan- $d_8/H_2O/D_2O$ (2:1.5:1.5) durchgeführt, da es dem Lösungsmittelgemisch aus den 1,4-

Ergebnisse und Diskussion

Additionen Dioxan/H₂O (2:3) sehr ähnlich ist. Der Peak um 3.5 ppm ist der Dioxan-Peak. Das Signal bei 4.5 ppm ist der Wasser-Peak (Restprotonengehalt des D₂O und H₂O). Der Peak bei 1.1 ppm, gehört zu den Methylgruppen des Pinacols (**87**). Der Peak mit ansteigender Intensität bei 1.3 ppm gehört zu den Methylgruppen des 3-Furanylboronsäurepinacolester. Das rote Spektrum zeigt eine Aufnahme des Beginns der NMR-Studie zur Zersetzung des 3-Furanylboronsäurepinacolester **86b**. Diese Aufnahme wurde ca. 5-10 Minuten nach Präparation der Probe aufgenommen. Die Probe enthält neben dem Pinacolboronsäureester **86b** und dem oben beschriebenen Lösungsmittelgemisch Kaliumphosphat (2 mol/L) als Base. Zu Beginn der Studie ist der Boronsäurepinacolester weitestgehend intakt, dies zeigen sowohl der Pinacolpeak bei 1.1 ppm, als auch die drei Signale des 3-Furanylrests bei 6.5, 7.5 und 7.75 ppm, die deutlich erkennbar sind. Nur eine kleine Menge des Boronsäureesters hat sich in der kurzen Zeit zersetzt. Dies kann sehr gut an den neuen, sehr kleinen Peaks im aromatischen Bereich, welche neben den drei Signalen des Furanylrests auftauchen, erkannt werden.

Das grüne Spektrum zeigt die Zerfallsstudie mit 3-Furanylboronsäurepinacolester **86b** nach zwei Stunden und gleichzeitig das Ende der Reaktion. Hier ist zu erkennen, dass annähernd der gesamte Boronsäurepinacolester zur entsprechenden Boronsäure zersetzt worden ist. Dies ist am deutlich erkennbaren Peak des freien Pinacols bei 1.1 ppm zu sehen. Außerdem haben sich die chemischen Verschiebungen der Signale des 3-Furanylrestes verändert. So ist der Peak des Furanylgruppe bei 6.50 ppm nach höheren Feld verschoben als das Signal im Boronsäurepinacolester bei ca. 6.51 ppm. Die anderen beiden Peaks des Furanylrests sind nach tieferen Feld verschoben und liegen bei ca. 7.55 und 7.8 ppm, während minimale Reste der Pinacolesterpeaks noch zu erkennen sind. Diese Verschiebungen entsprechen denen der 3-Furanylboronsäure und das Verhältnis der Integrale entspricht den Erwartungen. Damit kann festgehalten werden, dass sich 3-Furananylboronsäurepinacolester (**86b**) unter den gewählten Bedingungen nach zwei Stunden fast vollständig zu 3-Furanylboronsäure (**28b**) zersetzt. Eine weitere Zersetzung der Boronsäure **28b** durch Protodeborierung erfolgt jedoch nicht. Es wurden noch weitere Experimente mit längerer Dauer durchgeführt, die keine anderen Ergebnisse lieferten. Zusammenfassend lässt sich schließen, dass sich die Boronsäure unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht zu Furan **78** zersetzt. Weiter kann festgehalten werden, dass die Protodeborierung für das Modellsubstrat in Abwesenheit des

Ergebnisse und Diskussion

Rhodiumkatalysators keine Nebenreaktion ist, die geringen Ausbeuten der 1,4-Addition erklärt (Abb. 15).

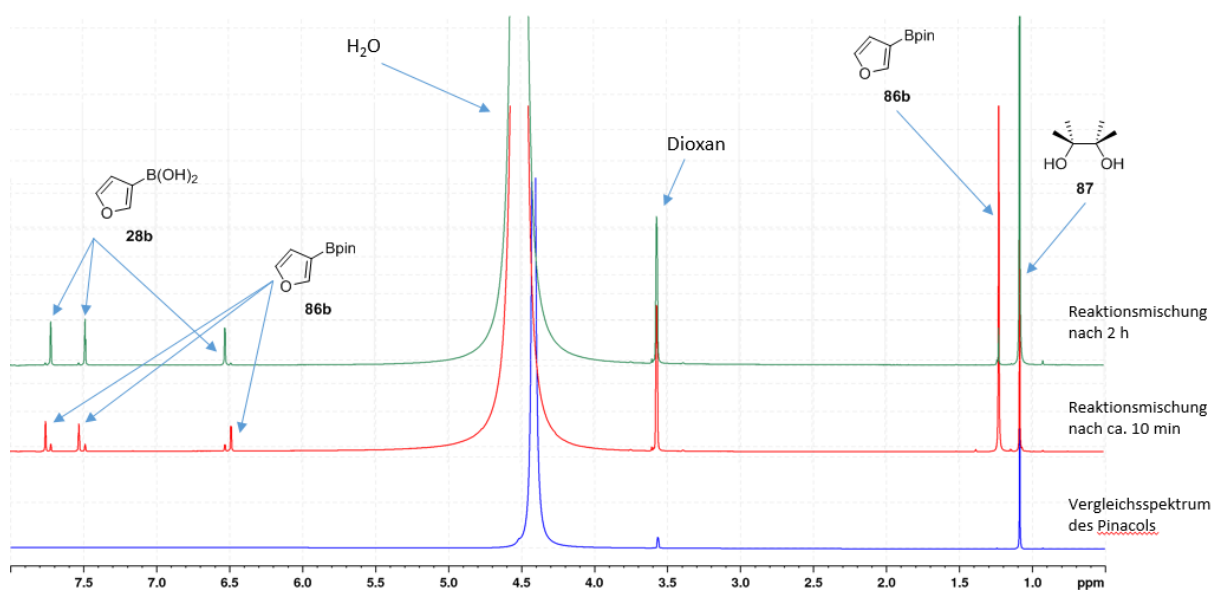
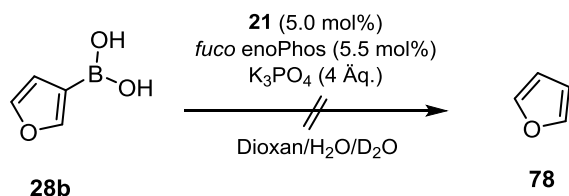


Abbildung 15: ^1H -NMR-Studie zum Zerfall von 3-Furanylboronsäurepinacolester. Lösungsmittel: Dioxan- d_8 /H $_2$ O/D $_2$ O (2:1.5:1.5) Messfrequenz 400 MHz. Temperatur: 25 °C, K $_3$ PO $_4$ ($c = 0.025$ mol/L). Blau: Pinacol **87**, rot: Beginn der Zerfallsstudie, grün: Ende der Zerfallsstudie.

In Experimenten wurde festgestellt, dass sich die 3-Furanylboronsäure unter den basischen Reaktionsbedingungen der 1,4-Addition nicht unter Protodeborierung zersetzt. Um die Transmetallierung des Heteroarylrestes von der Boronsäure auf den Rhodiumkatalysator und die Protoderhodierung als eine mögliche Nebenreaktion zu untersuchen, wurde eine Messung mit 3-Furanylboronsäure in Dioxan- d_8 /H $_2$ O/D $_2$ O (2:1.5:1.5) durchgeführt und sowohl Kaliumphosphat als auch Rhodium-Katalysator **21** zugesetzt (Schema 23).



Schema 23: Zur Transmetallierung und möglichen Zersetzung von 3-Furanylboronsäure (**28b**) zu Furan (**78**) durch Protoderhodierung.

Ergebnisse und Diskussion

Das blaue Spektrum in Abbildung 16 markiert den Anfang des Experiments. Es sind deutlich die drei Peaks des 3-Furanylrestes der Boronsäure bei 4.75, ca. 5.5 und 5.75 ppm zu sehen. In unmittelbarer Nähe des Furanyl-Peaks bei 4.75 ppm befindet sich das sehr große Signal des Wassers, weshalb die Grundlinie im Bereich des Spektrums deutlich nach oben verschoben ist. Die weiteren Spektren zeigen den Verlauf des Experiments nach einer Stunde, 10 Stunden und das Ende der Messung nach 24 Stunden. Es ist deutlich zu erkennen, dass während der gesamten Dauer der Messung kein Zerfall der Furanylboronsäure durch Protodeborierung eingesetzt hat. Die abnehmende Intensität der Signale des 3-Furanylrestes wurde durch Veränderungen der Einstellungen des NMR-Spektrometers während der Studie verursacht. Es lässt sich nach Abschluss der spektroskopischen Untersuchungen festhalten, dass während der gesamten Dauer des Experiments keine Transmetallierung des Heteroarylrestes auf den Rhodiumkatalysator stattgefunden hat und somit auch keine Zersetzung der 3-Furanylboronsäure **28b** zu Furan **78** erfolgt ist. Somit bleibt die Hypothese, dass die Base Kaliumphosphat zu schwach ist, um eine effektive Transmetallierung einzuleiten, bestehen (Abb. 16).

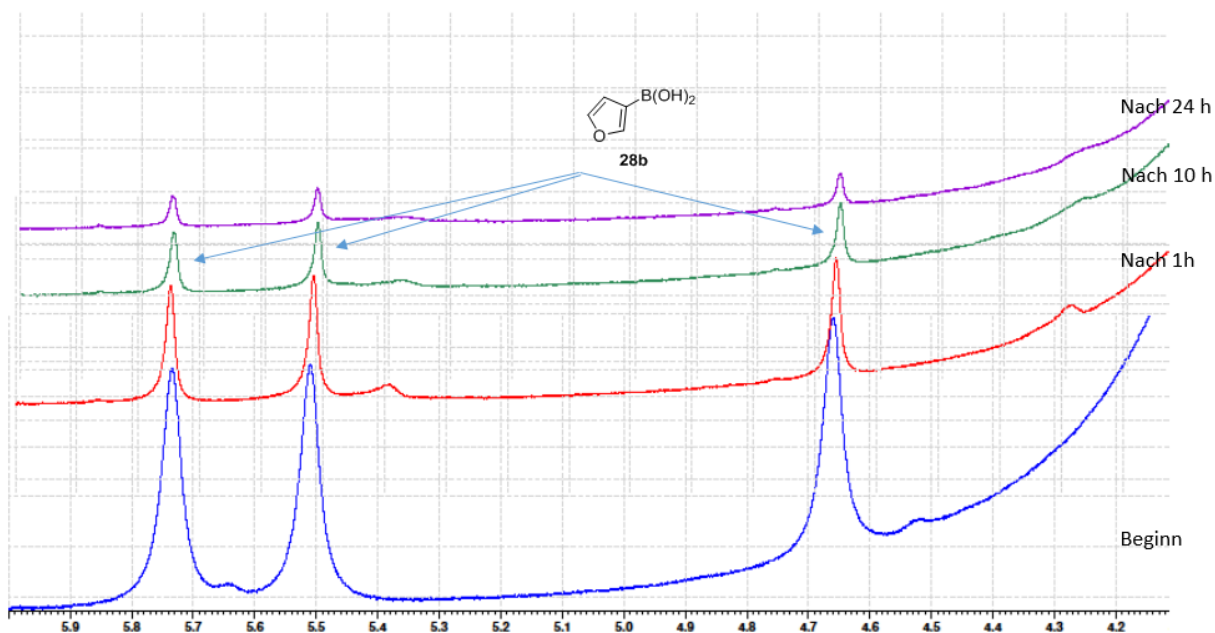
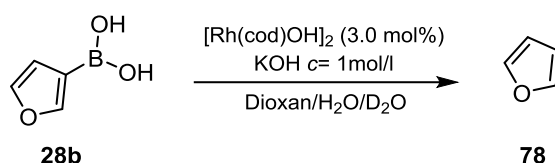


Abbildung 16: ¹H-NMR Experiment zum Zerfall von 3-Furanylboronsäurepinacolester (**86b**) in Gegenwart von Kaliumphosphat (4 äq.) und des Rhodiumkatalysators **21**. Lösungsmittel: Dioxan-*d*₈/H₂O/D₂O (2:1.5:1.5), Messfrequenz: 400 MHz. Temperatur: 25 °C. blau: Beginn; rote: Nach einer Stunde; grün: Nach 10 Stunden; violett: Ende der Messung nach 24 Stunden.

Ergebnisse und Diskussion

Die bisherigen Untersuchungen haben zum einen gezeigt, dass die Protodeborierung von 3-Furanylboronsäure (**28b**) in Anwesenheit von Kaliumphosphat keine Nebenreaktion darstellt. Zum anderen wurde aber auch deutlich, dass Kaliumphosphat zu keiner Transmetallierung des Heteroarylrestes auf den Rhodiumkatalysator führt. Daher wurde in einer neuen Studie Kaliumhydroxid gewählt, das eine deutlich stärkere Base als Kaliumphosphat ist. Als Lösungsmittel wurde wieder ein Gemisch aus Dioxan-*d*₈/H₂O/D₂O (2:1.5:1.5) verwendet (Schema 24).



Schema 24: Experiment zur Transmetallierung und möglichen Zersetzung von 3-Furanylboronsäure (**28b**) zu Furan (**78**) mit Kaliumhydroxid als Base.

Die erste NMR-Messung der Studie wurde ca. 5-10 Minuten nach Präparation der Probe durchgeführt (blaues Spektrum). Zu sehen sind hier die drei Signale der 3-Furanylboronsäure bei ca. 6.35, ca. 7.2 und 7.3 ppm (Abb. 17). Außerdem sind kleinere Peaks bei 6.4 und ca. 7.5 ppm zu erkennen, an denen schon der Beginn einer Zersetzung der Boronsäure zu Furan **78** zu sehen ist. Der Zerfallsprozess der Boronsäure beginnt daher zeitnah nach Basenzugabe. Die weiteren, noch kleineren Peaks stammen von Verunreinigungen der käuflich erworbenen Boronsäure.

Das rote Spektrum wurde 30 Minuten nach Beginn der Studie aufgenommen. Neben den Peaks der 3-Furanylboronsäure sind zwei neue Signale bei 6.4 und ca. 7.5 ppm aufgetaucht, welche zu Furan (**78**) gehören, welches durch seine zwei chemisch äquivalente Protonenpaare nur zwei NMR-Signale aufweist. Die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen von Boronsäure **28b** in Abbildung 2 und 3 entstehen durch pH-Veränderung, welche durch die Variation der Basen Kaliumphosphat und Kaliumhydroxid verursacht wird^[80]. Nach 8 Stunden (grünes Spektrum) war die gesamte Boronsäure zu Furan (**78**) zersetzt und auch zum Studienende nach 24 Stunden gab es keine weiteren Veränderungen im Spektrum. Mit diesem Experiment wurde damit klar gezeigt, dass die stärkere Base KOH innerhalb kurzer Zeit zu

Ergebnisse und Diskussion

einer vollständigen Zersetzung von 3-Furanylboronsäure **28b** durch Protodeborierung führt. Diese Reaktion erfolgt spontan abläuft und in Abwesenheit des Rhodiumkatalysators.

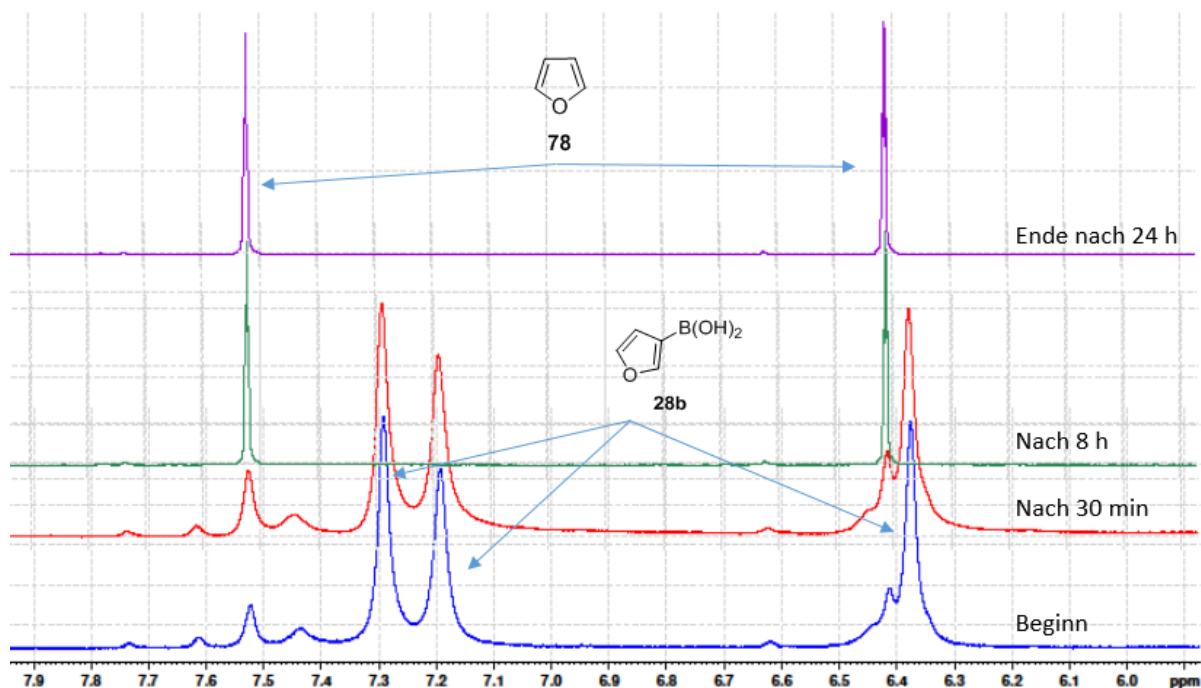


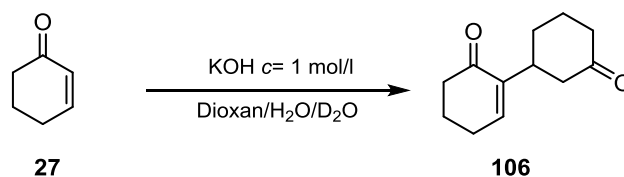
Abbildung 17: ¹H-NMR Experiment zum Zerfall von 3-Furanylboronsäure in Gegenwart von KOH ($c = 1$ mol/L). Lösungsmittel: Dioxan- d_8 /H₂O/D₂O (2:1.5:1.5), Messfrequenz: 400 MHz. Temperatur: 25 °C. Blau: Beginn der Messung; rot: Nach 30 min, grün: Nach 8 Stunden, Violett: Ende nach 24 Stunden.

In diesem Abschnitt wurde durch NMR-Experimente festgestellt, dass schwächere Basen wie Kaliumphosphat den Zerfall von stabilisierten Boronsäurederivaten wie Pinacolestern zur entsprechenden Boronsäure ermöglichen, jedoch nicht die weitere Zersetzung zu Furan (**78**). Um die Zersetzung von 3-Furanylboronsäure (**28b**) beobachten zu können, wird daher eine stärkere Base wie z.B. Kaliumhydroxid benötigt.

Ergebnisse und Diskussion

3.2.2 Untersuchungen zu Nebenreaktionen des Cyclohexenons

Nachdem die Experimente zu Nebenreaktionen des 3-Furanylboronsäurepinacolesters (**86b**) abgeschlossen waren, wurden mögliche Nebenreaktionen des zweiten Substrats der 1,4-Addition, Cyclohexenon (**27**), mit NMR-Methoden untersucht. Dabei wurde zuerst Cyclohexenon (**27**) in dem Lösungsmittelgemisch Dioxan- d_8 /H₂O/D₂O (2:1.5:1.5) gelöst und anschließend mit Kaliumhydroxid versetzt (Schema 25).



Schema 25: Untersuchung zu Nebenreaktionen von Cyclohexenon **27** mit Kaliumhydroxid als Base.

Bei diesem Experiment wurden die Veränderungen der charakteristischen Signale des Cyclohexenons im olefinischen Bereich bei 5.95 ppm und bei 7.05 ppm verfolgt (Abb. 19). Zu Beginn der Messungen (blaues Spektrum) waren nur die Peaks des Cyclohexenons sichtbar. Im weiteren Verlauf der Messungen (rotes Spektrum) war zu sehen, dass die Intensität der Signale des Cyclohexenons langsam abnahm und dafür ein neuer Peak bei 6.8 ppm einer unbekannteren Verbindung auftauchte. Am Ende des Experiments nach 19 Stunden sind die Peaks des Cyclohexenons fast vollständig verschwunden, und der Peak der unbekannteren Verbindung bei 6.8 ppm ist sehr intensiv. Mit Hilfe weiterer spektroskopischer Messungen und von 2D-NMR-Methoden wurde die unbekanntere Verbindung als schließlich als [1,1'-Bi(cyclohexan)]-6-en-2,3'-dion (**106**) identifiziert (Abb. 18). Es ist bekannt, dass Verbindung **106** unter basischen Bedingungen entstehen kann.^[81] Das olefinische Signal der Verbindung liegt bei 6.8 ppm, während sich das Signal für das Proton 3'-H bei 3.0 ppm befindet. Die restlichen Protonensignale überlagern sich im Bereich von 2.5 – 1.5 ppm und können nicht genauer zugeordnet werden.

Ergebnisse und Diskussion

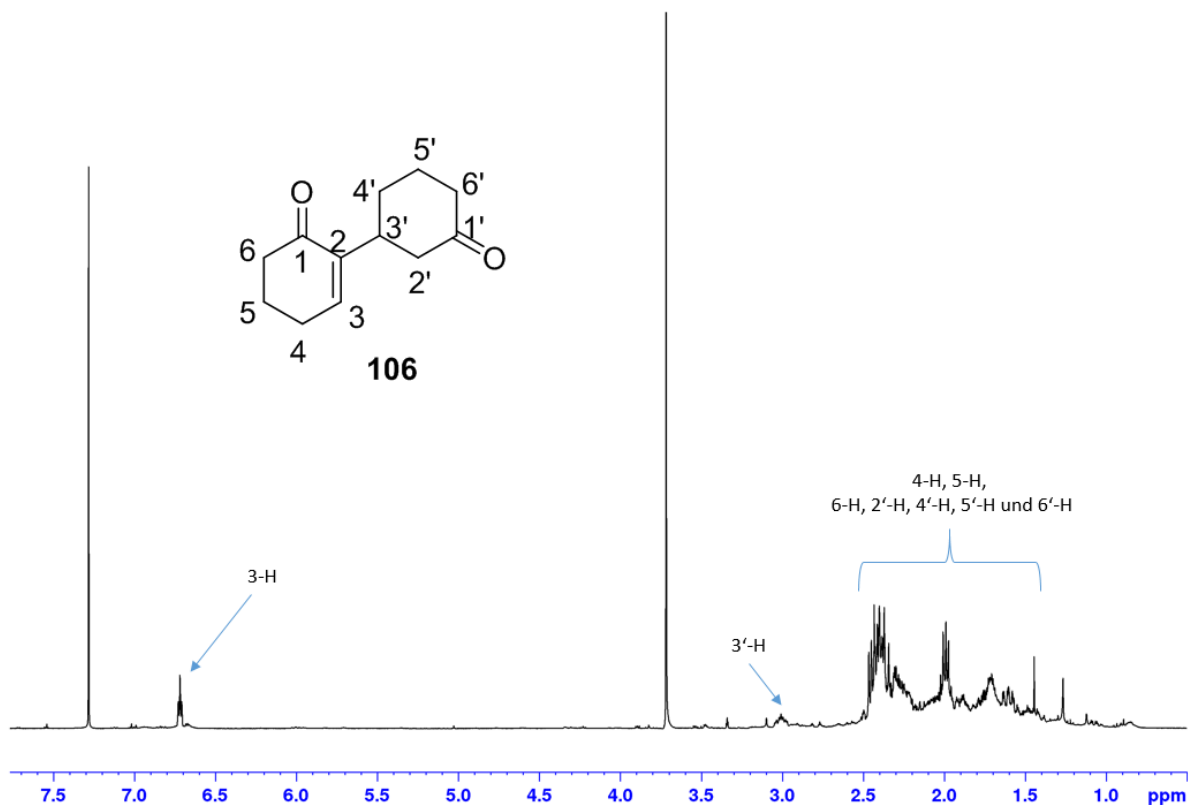
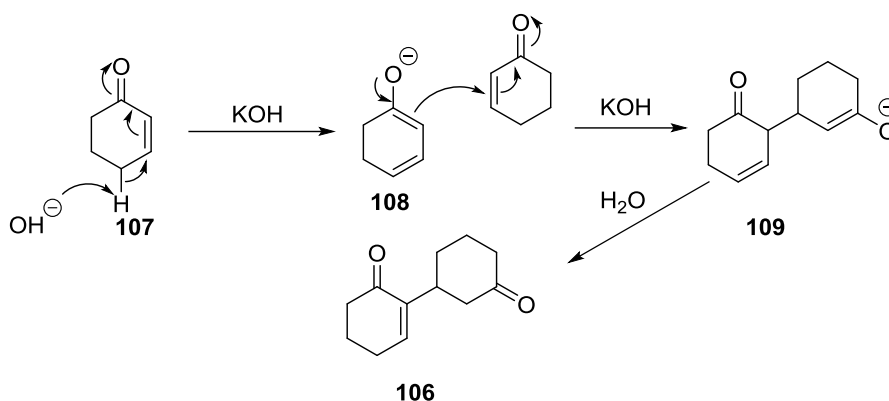


Abbildung 18: ^1H -NMR der Umsetzung von Cyclohexenon **27** mit Kaliumhydroxid ($c = 1 \text{ mol/L}$) zur Synthese von [1,1'-Bi(cyclohexan)]-6-en-2,3'-dion (**106**) in CDCl_3 . Messfrequenz 400 MHz.^[81]

Diese Nebenreaktion ist als MORITA-BAYLIS-HILLMAN Reaktion bekannt. Bei dieser Reaktionen werden neue C-C-Bindungen in α -Position eines aktivierten Alkens gebildet.^[81] Zuerst abstrahiert die Base ein Proton an der 4-Position des Cyclohexenons und bildet so Dienol **108**. In nächsten Schritt folgt eine Michael-Addition an einem zweiten Cyclohexenon Molekül, und es bildet sich Verbindung **109**. Im letzten Schritt des Mechanismus bildet sich durch Zugabe von Wasser Zielverbindung **106** (Schema 26). Die Reaktion benötigt eine Base, die das Proton an der 4-Position abstrahieren kann, um die Reaktion zu beginnen. In Gegenwart des Rh(I) Katalysators wird die Reaktion beschleunigt. Der Katalysator kann an die C-O-Bindung koordinieren und stabilisiert so zusätzlich das Molekül **107**, weswegen die Michael-Addition erleichtert ist.^[81]

Ergebnisse und Diskussion



Schema 26: Möglicher Mechanismus zur Bildung von [1,1'-Bi(cyclohexan)]-6-en-2,3'-dion (**106**).

Für die 1,4-Addition bedeutet diese Nebenreaktion neben der Protodeborierung und der Protoderhodierung zu Furan **78** eine weitere Konkurrenzreaktion, die die Bildung des eigentlich gewünschten 1,4-Additionsproduktes zusätzlich verhindert und somit die Ausbeute weiter senkt.

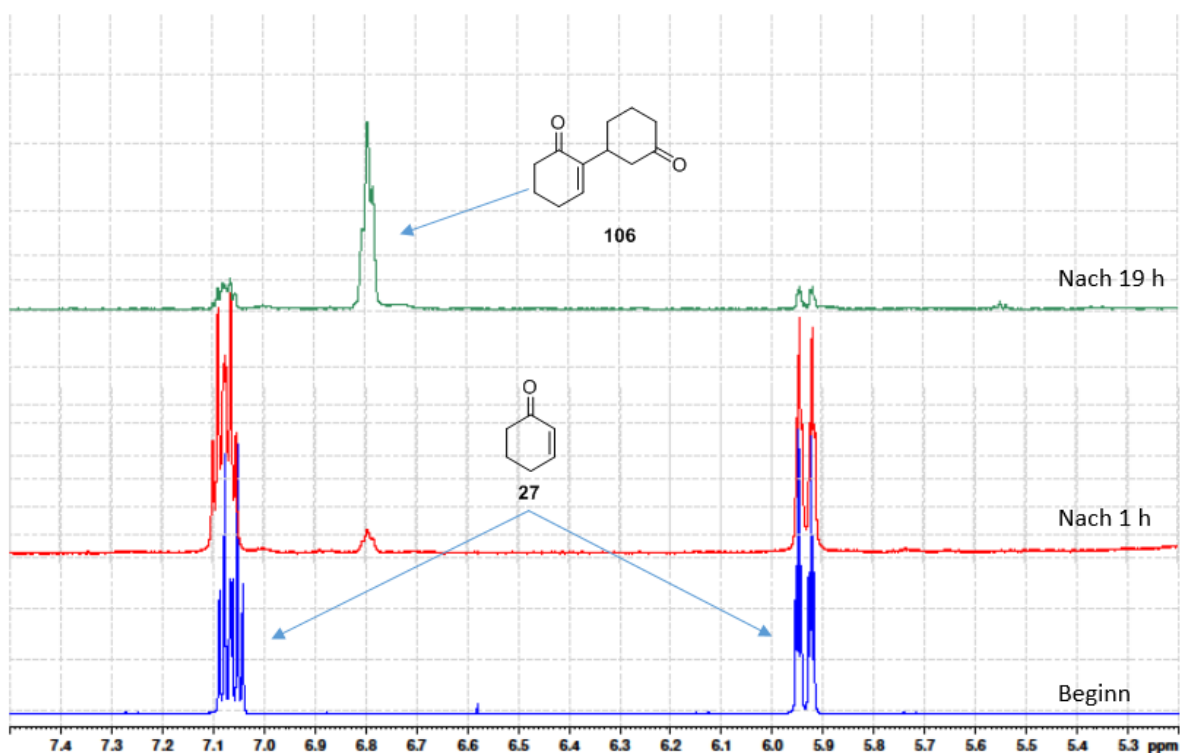
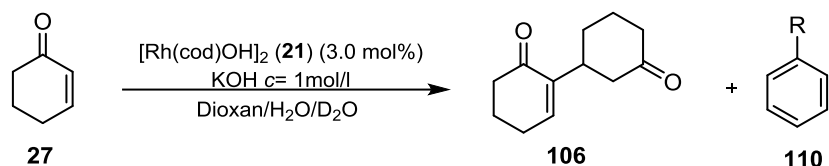


Abbildung 19: $^1\text{H-NMR}$ -Experiment zu Nebenreaktionen des Cyclohexenons (**27**) in Gegenwart von KOH ($c = 1 \text{ mol/L}$) Lösungsmittel: Dioxan- d_8 / H_2O / D_2O (6:0.5:0.5). Messfrequenz 400 MHz. Temperatur: 25 °C. blau: Beginn, rot: Nach 1h, grün: Ende nach 19 Stunden.

Ergebnisse und Diskussion

In der letzten Studie wurde festgestellt, dass Cyclohexenon **27** in Anwesenheit einer Base zu Verbindung **106** reagiert. Um zu klären, ob in Anwesenheit des Rhodiumkatalysators weitere Nebenreaktionen des Cyclohexenons auftreten, wurde eine Studie durchgeführt, in der neben Kaliumhydroxid auch Rh-Komplex **21** in die Reaktionsmischung gegeben wurde (Schema 27).



Schema 27: Untersuchung zu Nebenreaktionen von Cyclohexenon **27** in Gegenwart von Kaliumhydroxid Rh-Katalysator **21**.

5 - 10 min nach Präparation der Probe wurde die erste Messung vorgenommen (blaues Spektrum). Dort sind Peaks des Cyclohexenons (**27**) bei ca. 5.95 und 7.05 ppm, aber auch schon ein kleiner Peak von Verbindung **106** bei ca. 6.8 ppm zu sehen (Abb. 20). Dies weist darauf hin, dass Katalysator **21** auch die Nebenreaktion von Cyclohexenon beschleunigt. Eine Stunde nach Beginn des Experiments (rotes Spektrum) sind die Peaks des Cyclohexenons (**27**) noch deutlich zu erkennen, aber der Peak von Nebenprodukt **106** ist intensiver geworden. Neben diesen Signalen sind außerdem noch drei neue, kleinere Peaks bei ca. 6.3, 6.45 und ca. 6.9 ppm zu sehen. Nach drei Stunden (grünes Spektrum) hat sich die Menge von Cyclohexenon in der Probe deutlich verringert, während der Peak des Nebenprodukts **106** immer stärker wird. Die drei neuen Peaks sind zu diesem Zeitpunkt der Studie ebenfalls gut zu erkennen, was belegt dass in Gegenwart des Rhodiumkatalysators eine weitere Nebenreaktion stattfindet. Im weiteren Verlauf des Experiments (violette Spektrum) nehmen die Intensitäten der Cyclohexenon-Signale immer weiter ab, während die Peaks der Verbindung **106** und die des unbekanntes Nebenprodukts immer deutlicher zu erkennen sind. Bei Beendigung der Messungen nach 19 Stunden sind die Signale des Cyclohexenon nahezu vollständig verschwunden. Während der Peak bei 6.8 ppm wie im vorigen Experiment Nebenprodukt **106** zuzuordnen ist, konnte das Produkt der zweiten Nebenreaktion bisher nicht eindeutig identifiziert werden. Eine Integration der Signale ergibt ein Verhältnis von 2:2:1. So wurden auch für diese Verbindung weitere 2D-NMR-Untersuchungen durchgeführt. Sowohl das Integrationsverhältnis, als auch die die Tatsache, dass sich die Protonensignale im

Ergebnisse und Diskussion

aromatischen/olefinischen-Bereich befinden, deuten darauf hin, dass es sich bei der nicht genau identifizierten Verbindung **110**, um eine substituierte aromatische Verbindung handelt.

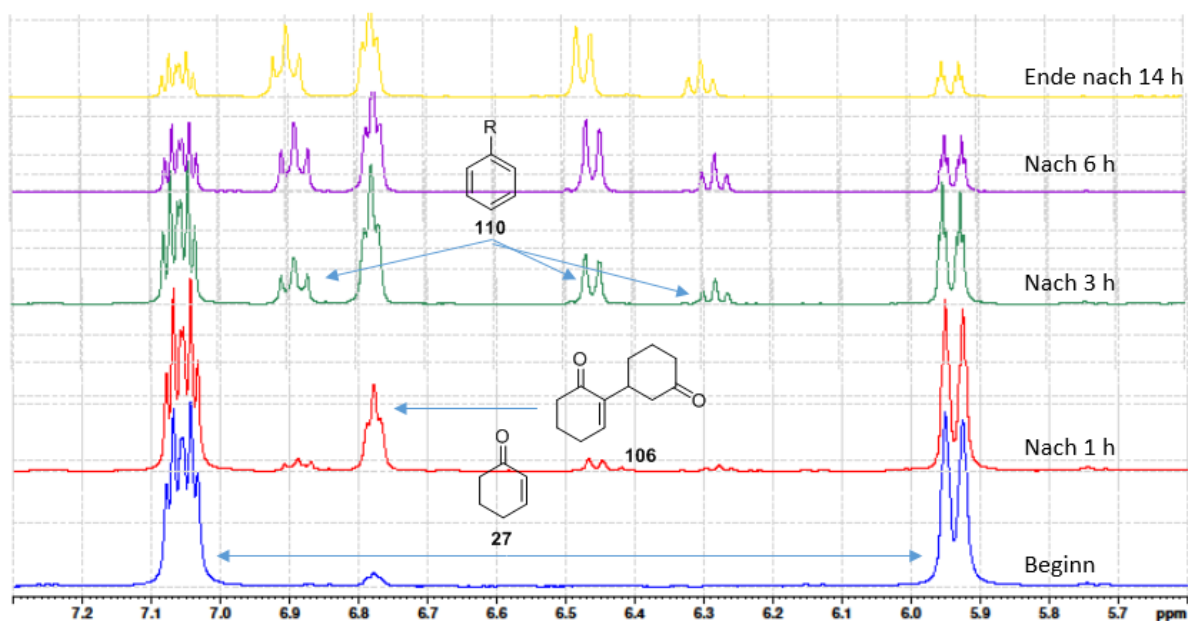
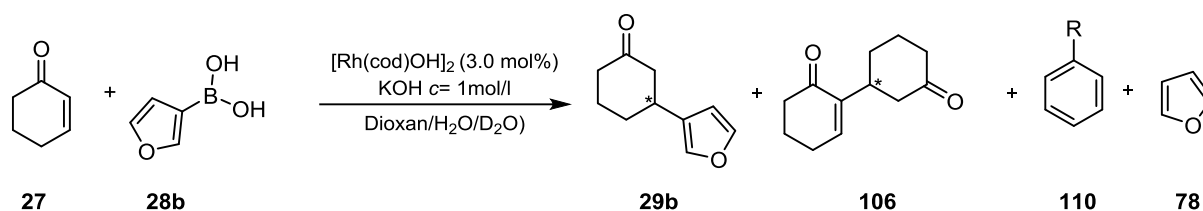


Abbildung 20: ^1H -NMR-Studie zu Nebenreaktionen des Cyclohexenons **27** in Gegenwart von KOH und dem Rhodiumkatalysator **21** Lösungsmittel: Dioxan- d_8 /H $_2$ O/D $_2$ O (6:0.5:0.5), Messfrequenz: 400 MHz. Temperatur: 25 °C. Blau: Beginn, rot: Nach 1 h, grün: Nach 3 h, violett: Nach 6 h, gelb: Nach 14 h.

3.2.3 NMR-Experiment an einer vollständigen 1,4-Additionsreaktion

Im letzten ^1H -NMR-Experiment zur Untersuchung des Reaktionsmechanismus wurde eine vollständige 1,4-Addition spektroskopisch verfolgt. Die Reaktion beinhaltet das Lösungsmittelgemisch Dioxan- d_8 /H $_2$ O/D $_2$ O (6:0.5:0.5), Kaliumhydroxid als Base, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ **21** als Katalysator sowie 3-Furanylboronsäure (**28b**) und Cyclohexenon (**27**) als Substrate (Schema 28).

Ergebnisse und Diskussion



Schema 28: ^1H -NMR-spektroskopische Verfolgung einer 1,4-Addition mit 3-Furanylboronsäure (**28b**) als Modells substrat.

Für diese Messung wurde wiederum ein Bereich von 5.5 ppm bis 8.0 ppm betrachtet, da andere Bereiche des Spektrums aus verschiedenen Gründen nicht aussagekräftig sind (Abb. 21). Aufgrund der schnellen ersten Messung dieses Experiments, ca. 10 min nach Präparation der Probe, war das NMR-Spektrometer nicht auf diese Reaktion abgestimmt. Deshalb erscheinen die Peaks zu Beginn der Studie sehr breit und werden im Verlauf der Messungen schärfer. Bei der ersten Messung (blaues Spektrum) können jedoch auch bei relativ niedriger Auflösung schon die Peaks der Substrate erkannt werden. Die Signale des Cyclohexenons (**27**) liegen bei 5.9 ppm und 7.05 ppm, die der 3-Furanylboronsäure (**28b**) liegen bei 6.35, 7.2 und 7.3 ppm. Bereits zu Beginn der Studie sind aber auch Peaks von Furan (**78**) und Verbindung **106** zu erkennen, welche bereits in den Zersetzungsstudien der 3-Furanylboronsäure bzw der Studie zu Nebenreaktionen des Cyclohexenons beobachtet wurden. Der intensive Peak bei 7.6 ppm konnte dagegen bisher keiner Verbindung zugeordnet werden, er verschwindet zudem im Laufe der Studie. Nach einer Stunde (rotes Spektrum) ist deutlich zu erkennen, dass die Konzentration von Boronsäure und Cyclohexenon abnimmt, wohingegen die Peaks der Nebenprodukte deutlich an Intensität zunehmen. Außerdem bildet sich auch das gewünschte 1,4-Additionsprodukt **29b**, welches am kleinen Peak bei 7.45 ppm zu erkennen ist. Die 1,4-Addition erfolgt im Vergleich zu den Nebenreaktionen jedoch nur langsam. Nach drei Stunden (grünes Spektrum) sind die Peaks des 1,4-Additionsproduktes (**29b**) bei 6.38 ppm, ca. 7.35 ppm und 7.45 ppm deutlich zu erkennen, während die Peaks der 3-Furanylboronsäure (**28b**) nicht mehr zu sehen sind. Somit wurde die gesamte Boronsäure innerhalb von drei Stunden verbraucht, wobei die schnellste Reaktion der Boronsäure leider die unerwünschte die Protodeborierung zu Furan (**78**) ist. Nach 6 Stunden (violettes Spektrum) ist eindeutig zu erkennen, dass sich bei dieser 1,4-Addition hauptsächlich Furan **78** bildet. Auch die Bildung von Verbindung **106** findet im großen Maßstab statt, wohingegen die

Ergebnisse und Diskussion

gewünschte Reaktion zum 1,4-Additionsprodukt nur im geringen Maßstab stattfindet. Im weiteren Verlauf der Studie (gelbes Spektrum) treten Peaks bei 6.3, 6.45 und 6.90 ppm auf. Diese gehören zum zweiten, bisher nicht eindeutig identifizierten Nebenprodukts des Cyclohexenons auf, bei dem es sich möglicherweise um eine substituierte aromatische Verbindung handelt. Das späte Auftreten dieses Nebenprodukts ist ein Indiz dafür, dass die zugehörige Nebenreaktion erst stattfindet, wenn keine Boronsäure mehr vorhanden ist. Nach 19 Stunden wurde dieses Experiment beendet, da keine weiteren Veränderungen zu erkennen waren. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei der verfolgten 1,4-Addition von 3-Furanylboronsäure (**28b**) an Cyclohexenon (**27**) hauptsächlich die Protodeborierung der Boronsäure zu Furan (**78**) und die Bildung der Verbindung **106** aus Cyclohexenon (**27**) ablaufen. Damit finden diese unerwünschten Nebenreaktionen in viel stärkerem Maße statt, als die Reaktion zum 1,4-Additionsprodukt (**29b**). Die gefundenen Nebenreaktionen sind eine mögliche Ursache für die geringen Ausbeuten bei den 1,4-Additionen mit Heteroarylboronsäuren. Somit sind Ausbeuteverluste zu erwarten, solange die Protodeborierung nicht effektiv unterdrückt werden kann. Daneben wurde festgestellt, dass das Cyclohexenon (**27**) während der Umsetzung nicht vollständig verbraucht wird, und die zweite Nebenreaktion des Cyclohexenons nur sehr langsam und ausschließlich in Gegenwart des Rhodiumkatalysators abläuft.

Ergebnisse und Diskussion

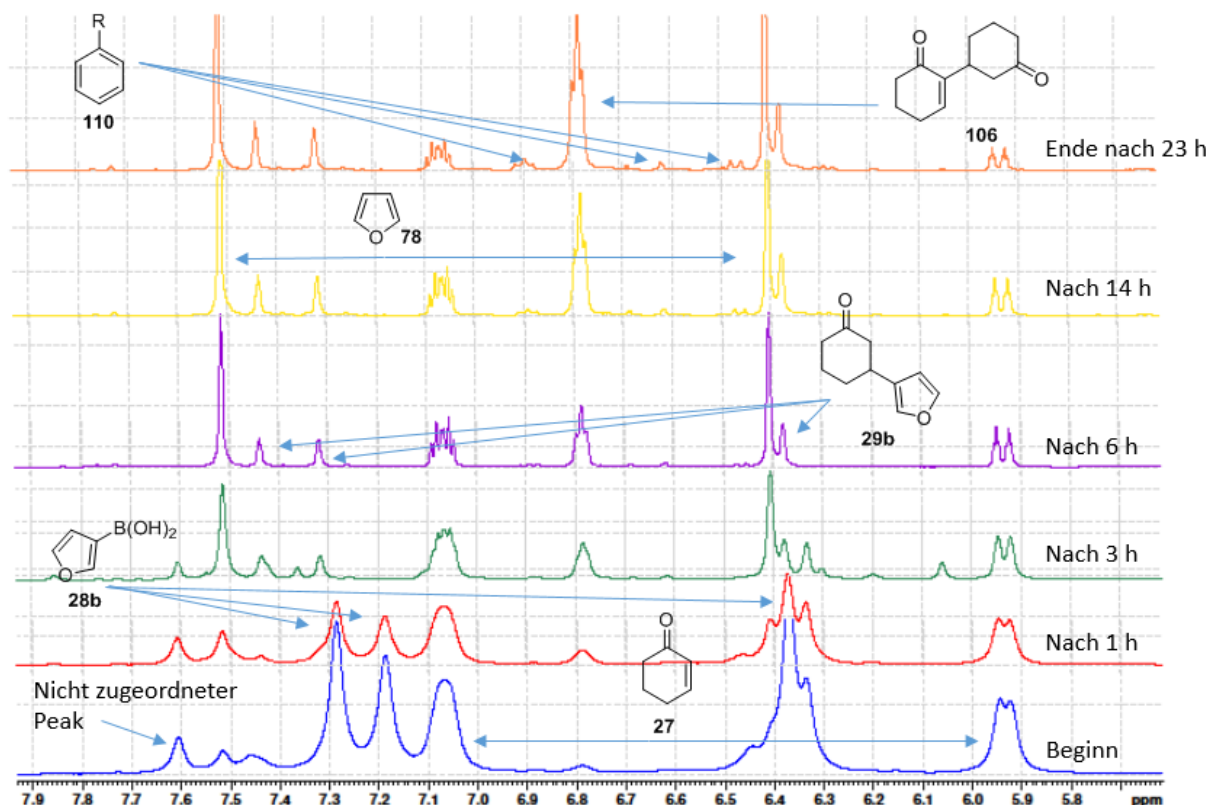


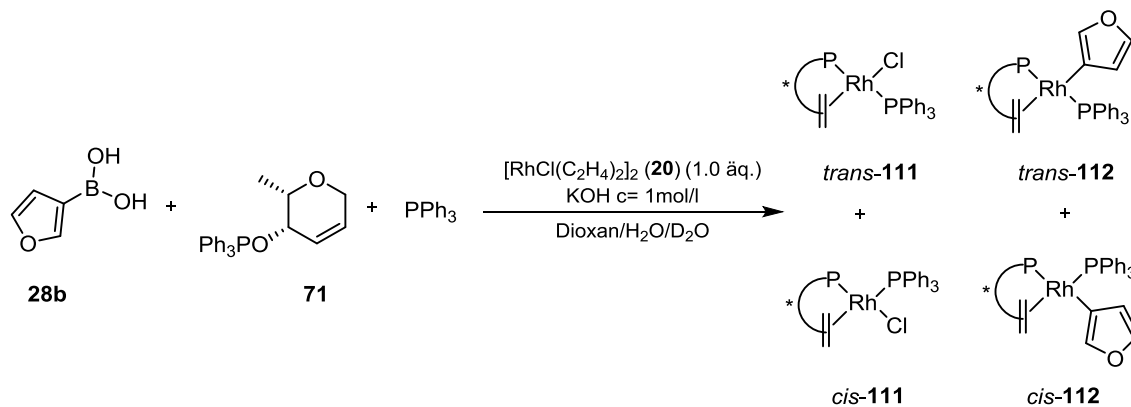
Abbildung 21: ^1H -NMR-spektroskopische Verfolgung einer 1,4-Addition unter Bedingungen A. Lösungsmittel: Dioxan- d_8 /H $_2$ O/D $_2$ O (6:0.5:0.5). Messfrequenz: 400 MHz. Temperatur: 25 °C. Blau: Beginn, rot: Nach 1 h, grün: Nach 3 h, violett: Nach 6 h, gelb: Nach 14 h, orange: Ende nach 23 h.

3.2.4 ^{31}P -NMR-Studien an Katalysatorkomplexen für die 1,4-Addition

In Anlehnung, an die von HAYASHI bereits vorgenommenen ^{31}P -NMR-Studien mit $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (**21**) als Katalysator und (*S*)-BINAP als Ligand^[73] zur Untersuchung der Rhodiumkomplexe in der 1,4-Addition, wurden ^{31}P -NMR-Experimente durchgeführt. Für diese NMR-Messungen wurde der Rhodiumkatalysator mit einem chiralen Liganden sowie einer Heteroarylboronsäure zusammengegeben und die dabei auftretenden Rhodiumkomplexe untersucht. Als Katalysator wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (**20**) und als Ligand *fuco* enoPhos **71** benutzt, Triphenylphosphin diente als neutraler Ligand. Der Neutralligand wurde zur Stabilisierung der Rhodiumkomplexe benutzt, da ohne die Stabilisierung kaum Monomere Phenylrhodiumkomplexe beobachtet wurden.^[73] Konkurrenzreaktionen zwischen

Ergebnisse und Diskussion

Triphenylphosphin und *fuco* enoPhos **71** konnten nicht beobachtet werden. Die Studie wurde im Lösungsmittelgemisch Dioxan-*d*₈/H₂O/D₂O (6:0.5:0.5) mit 3-Furanylboronsäure (**28b**) durchgeführt (Schema 29).



Schema 29: ³¹P-NMR-Experiment zur Untersuchung der Bildung von Rhodiumkomplexen in der 1,4-Addition mit 3-Furanylboronsäure (**28b**), *fuco* enoPhos **71**, Katalysator **20** und KOH ($c = 1 \text{ mol/L}$) als Base.

Zu Beginn des Experiments (Abb. 23) wurden Katalysator **20**, der chirale Ligand **71** und Triphenylphosphin gemeinsam gelöst und die Mischung spektroskopisch untersucht (rotes Spektrum). Der Peak bei -5.0 ppm gehört zum P-Atom des Triphenylphosphins, der Peak bei 113 ppm gehört zum Phosphinit des Liganden **71**, der Peak bei ca. 30 ppm stammt vom katalytisch inaktiven, oxidierten Liganden **71**. In diesem Spektrum sind noch keine Rhodiumkomplexe zu erkennen.

Das gelbe Spektrum wurde ca. 15 min nach Zugabe der Base KOH aufgenommen. Es ist zu erkennen, dass der Triphenylphosphin-Peak bei -5.0 ppm deutlich an Intensität verloren hat, was darauf hindeutet, dass die Komplexbildung beginnt. Zusätzlich sind zwei Dubletts aufgetaucht, welche zu neu entstandenen Rhodiumkomplexen gehören. Die neuen Signale wurden mit den von Hayashi beschriebenen ³¹P-NMR-Daten von Rhodiumkomplexen verglichen.^[73,81] Demnach stammt das Signal bei 30.3 ppm von einem komplexierten Triphenylphosphin. Das Signal weist eine sehr große ³¹P-³¹P-Kopplungskonstante und eine kleinere ¹⁰³Rh-³¹P-Kopplungskonstante (dd, $^2J_{\text{P,P}} = 436 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{P,Rh}} = 114 \text{ Hz}$) auf. Das Signal bei 149.1 ppm gehört zur Phosphinitgruppe des Liganden **71** und weist ebenfalls eine große ³¹P-³¹P-Kopplungskonstante und eine kleinere ¹⁰³Rh-³¹P-Kopplungskonstante (dd, $^2J_{\text{P,Ph}} = 437 \text{ Hz}$,

Ergebnisse und Diskussion

$^1J_{P,Rh} = 150$ Hz) auf. Die großen Kopplungskonstanten der Phosphorsignale deuten darauf hin, dass es sich hierbei um den *trans*-Komplex **111** handelt, bei dem sich die beiden P-Atome der Liganden Triphenylphosphin und **71** in *trans*-Stellung zueinander befinden. Aus den Studien von HAYASHI ist bekannt, dass der *trans*-Komplex als Hauptisomer auftritt (Abb. 22).^[73,82]

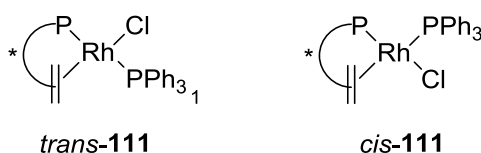


Abbildung 22: Bei der NMR-Studie gebildete *cis*- und *trans*-konfigurierte Rhodiumkomplexe.

Das grüne Spektrum (Abb. 23) wurde nach ca. 30 min nach Zugabe von 3-Furanylboronsäure (**28b**) aufgenommen. Wie im Spektrum zu sehen ist, weist der Peak des freien Triphenylphosphins kaum noch Intensität auf. Dies bedeutet, dass fast sämtliches Triphenylphosphin komplexiert wurde. Die Signale der *trans*-Komplexe **111** werden immer intensiver, während sich langsam weitere Signale in direkter Nachbarschaft der *trans*-Komplexe bilden.

Nach zwei Stunden (türkises Spektrum) ist das Signal des freien Triphenylphosphins wieder intensiver geworden. Dies deutet darauf hin, dass Triphenylphosphin während der Transmetallierung des 3-Furanylrests von der Boronsäure auf das Rhodiumzentrum verdrängt wurde. Neben den Signalen des *trans*-Komplexes **111** sind jetzt auch Peaks aufgetaucht, die dem *cis*-Komplex zugeordnet werden können. Das Signal des Triphenylphosphins im *cis*-Komplex des liegt bei 25.2 ppm und weist eine wesentlich kleinere ^{31}P - ^{31}P -Kopplungskonstante, als der *trans*-Komplex (dd, $^2J_{P,Rh} = 161$ Hz, $^1J_{P,Rh} = 33$ Hz). Das Signal der Phosphinitgruppe des Liganden *fuco* enoPhos **71** liegt bei 161.2 ppm und besitzt ebenfalls kleinere Kopplungskonstanten, als der entsprechende *trans*-Komplex (dd, $^2J_{P-P} = 166$ Hz, $^1J_{P,Rh} = 32$ Hz) Im Bereich zwischen 127-137 ppm sind weitere Signale zu sehen, was auf die Bildung, weiterer Rhodiumkomplexe schließen lässt. Vermutlich gehören diese Signale zu den 3-Furanyl-substituierten Komplexen. Aufgrund der hohen Komplexität der Signale konnten diese nicht genau zugeordnet werden. In den folgenden Spektren (blau u. violett) kann

Ergebnisse und Diskussion

beobachtet werden, dass sowohl die Komplexe **111**, als auch die nicht zugeordneten Komplexe an Intensität gewinnen. Weitere Komplexbildung konnte nicht festgestellt werden.

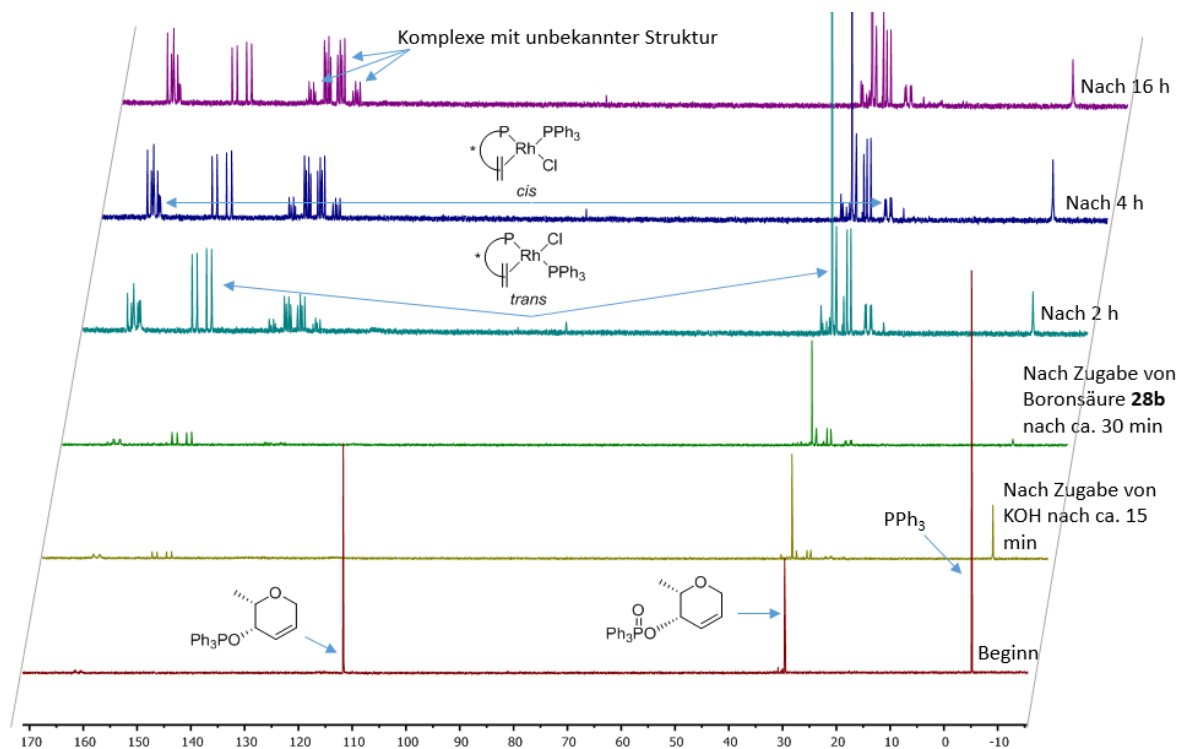


Abbildung 23: ^{31}P -NMR-Experiment an Katalysatorkomplexen für die 1,4-Addition mit *fuco* enoPhos **71**, Triphenylphosphin, Rhodiumquelle **20** und 3-Furanylboronsäure (**28b**). Lösungsmittel: Dioxan- d_8 /H₂O/D₂O (6:05:0.5), Messfrequenz: 400 MHz. Temperatur: 25 °C. Rot: Beginn, gelb: Nach Zugabe von Wasser und Base, grün: Nach Zugabe von Boronsäure **28b**. Folgende Spektren nach 2 h, 4 h und 16 h. (Alle Spektren bearbeitet mit MestRe Nova).

In dieser ^{31}P -NMR-Studie an Katalysatorkomplexen für die 1,4-Addition wurde festgestellt, dass, wie von HAYASHI beschrieben, bei der Bildung von Katalysatorkomplexen der *trans*-Komplex gegenüber dem *cis*-Komplex bevorzugt ist. Es wurde weiter festgestellt, dass die Zugabe von Kaliumhydroxid die Bildung der Katalysatorkomplexe beschleunigt. Außerdem konnte beobachtet werden, dass bei Zugabe von 3-Furanylboronsäure (**28b**), Triphenylphosphin aus den bereits bestehenden Komplexen verdrängt wurde, so dass sich wahrscheinlich ein 3-Furanyl-substituierter Katalysatorkomplex **112** bildet. Dies ist jedoch nur

Ergebnisse und Diskussion

eine Hypothese, da diese Komplexe nicht eindeutig bestimmt werden konnten. Bei einer Wiederholung dieser Studie, sollte explizit auf die Identifizierung der noch unbekannt Komplexe Wert gelegt werden, damit der von HAYASHI^[73] postulierte Mechanismus nachvollzogen werden kann. Somit kann festgehalten werden, dass die bisherigen ³¹P-NMR-Studien einen guten Einstieg zur Erforschung der Katalysatorkomplexe mit Rhodiumkatalysator **20** und Ligand **71** geboten haben. Zur genauen Klärung des Cyclus sind, wie oben beschrieben, weitere Studien von Nöten.

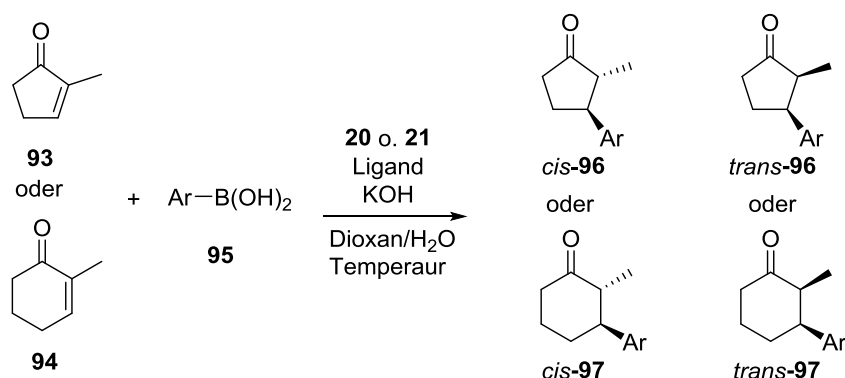
Grundsätzlich lieferten alle durchgeführten NMR-Messungen Erkenntnisse über den Mechanismus der 1,4-Addition. Bei zukünftigen NMR-Experimenten kann explizit daraufhin gearbeitet werden, Nebenreaktionen zu verringern oder ganz zu unterdrücken. Es wurden erste Ergebnisse über die Zersetzung von stabilisierten Boronsäurederivaten und Boronsäuren gewonnen. Außerdem konnte Klarheit erlangt werden, dass die Ausbeute von 1,4-Additionen aufgrund vieler Nebenreaktionen gering ausfällt, solange diese Nebenreaktionen nicht unterdrückt werden können. Um diese zu unterdrücken, wurde verschiedene Basen getestet, um herauszufinden, welche Basenstärke benötigt wird, um die Protodeborierung einzuleiten. Eine andere Möglichkeit zur Kontrolle der Nebenreaktionen wäre, die kontrollierte, langsame Zugabe von Substrat, um so unerwünschte Nebenreaktionen zu umgehen. Alles in allem konnte das Ziel dieser Studien teilweise erfüllt werden. Es wurden Ursachen für viele bereits erwähnte Probleme gefunden werden, jedoch noch kaum Lösungen gefunden werden. Für Lösungen dieser Probleme sind weitere gezielte ¹H- und ³¹P-NMR-Studien notwendig, damit die Ausbeute der 1,4-Addition signifikant gesteigert werden kann.

3.3 Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an 2-substituierte Enone

Im dritten Abschnitt dieser Dissertation wurden Versuche zur 1,4-Addition an Cyclopentenon- und Cyclohexenonderivate (**93** und **94**) mit Substituenten am C-2 durchgeführt (Schema 30). Diese Elektrophile weisen eine dreifach substituierte Doppelbindung auf, wodurch ihre

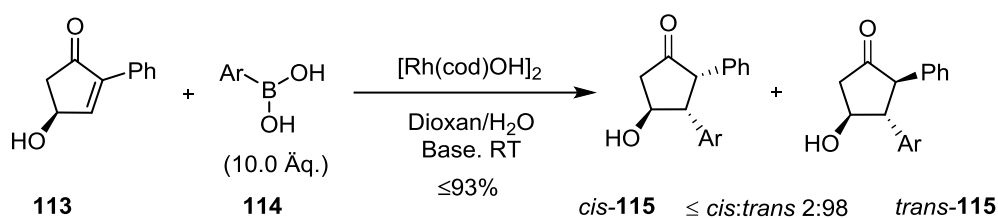
Ergebnisse und Diskussion

Reaktivität deutlich herabgesetzt wird. Sie sind jedoch attraktive Substrate für 1,4-Additionen, da bei ihrer Umsetzung in einem Schritt zwei benachbarte Stereozentren aufgebaut werden. Ein Problem bei dieser Reaktion ist jedoch die Kontrolle der Diastereoselektivität. Die Additionsprodukte von **93** sind interessante Bausteine für die Synthese von Naturstoffen wie z.B. (+)-Equilenin **98**. Überraschenderweise gibt es bisher kaum Literaturprecedenz für diese präparativ interessante 1,4-Addition.^[74]



Schema 30: Enantioselektive 1,4-Addition an 2-substituierte cyclische Enone.

Eins der wenigen Beispiele stammt von der Arbeitsgruppe CsÁKY^[74], die diastereoselektive 1,4-Additionen an einem enantiomerenreinen 4-Hydroxy-2-phenylcyclopent-2-enon durchgeführt hat (Schema 31).



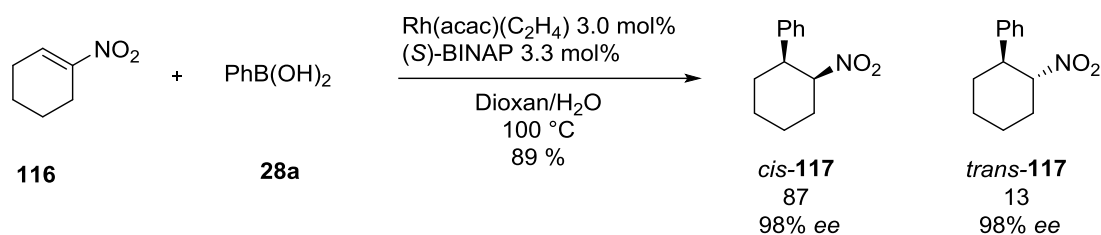
Schema 31: Diastereoselektive 1,4-Addition von Arylboronsäuren an das 2-substituierte chirale Cyclopentenon **109** nach CsÁKY.^[74]

3.3.1 Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an Cycloalkene mit exocyclischen Akzeptorsubstituenten

Cycloalkene mit einem exocyclischen Akzeptorsubstituenten wurden bisher nur selten in der 1,4-Addition eingesetzt. HAYASHI veröffentlichte im Jahr 2000 die asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure **28** an 1-Nitrocyclohexen (**112**) unter Verwendung von (*S*)-BINAP als

Ergebnisse und Diskussion

Liganden. In dieser Reaktion wurden sehr gute Ausbeuten, ein Diastereomerenverhältnis *cis:trans* von 87:13 sowie Enantiomerenüberschüsse von 98% *ee* für beide Diastereomere erhalten (Schema 3).^[83] Ein weiteres Beispiel wurde 2015 von BOYSEN veröffentlicht, in dem Cycloalkencarbonitrile und -carboxylate 1,4-Addukte in guten Ausbeuten bei *cis:trans*-Verhältnissen von bis zu 89:11 und Enantiomerenüberschüssen von bis zu 97% *ee* lieferten.^[84]

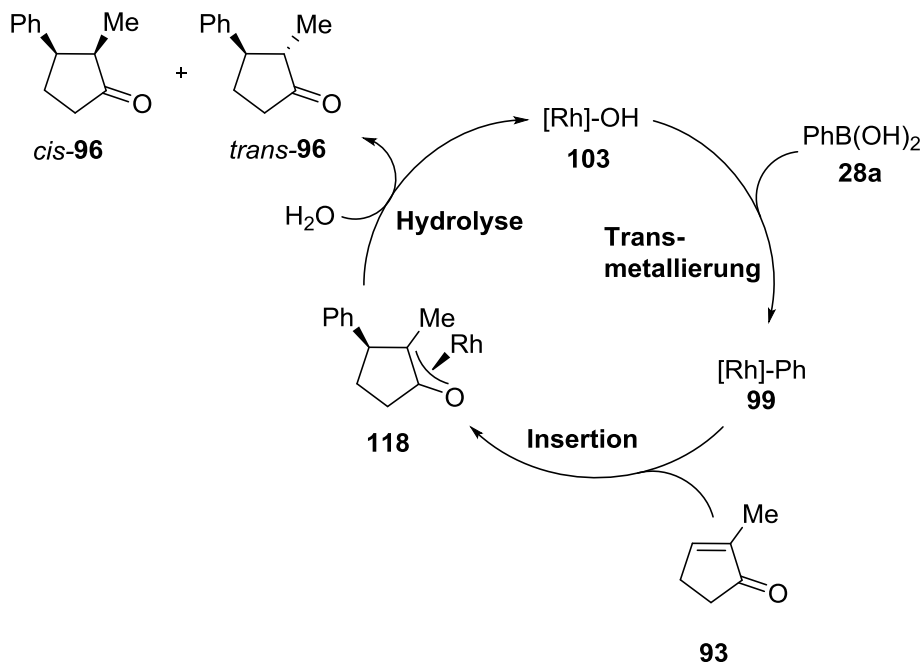


Schema 32: Asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure **28** an 1-Nitrocyclohexen (**109**).

3.3.2 Möglicher Katalysezyklus bei der asymmetrischen 1,4-Addition von Arylboronsäuren an 2-substituierte Enone

Der folgende Katalysezyklus wurde in Anlehnung an den von HAYASHI 2002 für Cyclohexenon postulierten Mechanismus^[73] (vgl. Schema 21) formuliert und ist bisher nicht durch mechanistische Untersuchungen abgesichert. Er beginnt mit einer Transmetallierungsreaktion, bei der der Phenylrest der Phenylboronsäure **28** auf den Rhodium-Katalysator **103** übertragen wird, wobei Phenylrhodiumkomplex **99** entsteht. Nun inseriert das Substrat **93** in die Rh-C-Bindung des Phenylrhodiumkomplexes **99**. Bei dieser Carbometallierungsreaktion wird das erste Stereozentrum des Produktes aufgebaut. Das dabei gebildete Rhodiumenolat reagiert nun in einer diastereoselektiven Protonierung, wobei das zweite Stereozentrum aufgebaut wird und die Produkte *cis*-**96** und *trans*-**96** gebildet werden. Bei der Bildung des zweiten Stereozentrums stehen der Rhodiumkatalysator und die Phenylgruppe *syn* zueinander, so dass *trans*-**96** das bevorzugt gebildete Produkt sein sollte. Der Rhodiumkatalysator wird dabei regeneriert und der Katalysezyklus kann erneut durchlaufen werden.

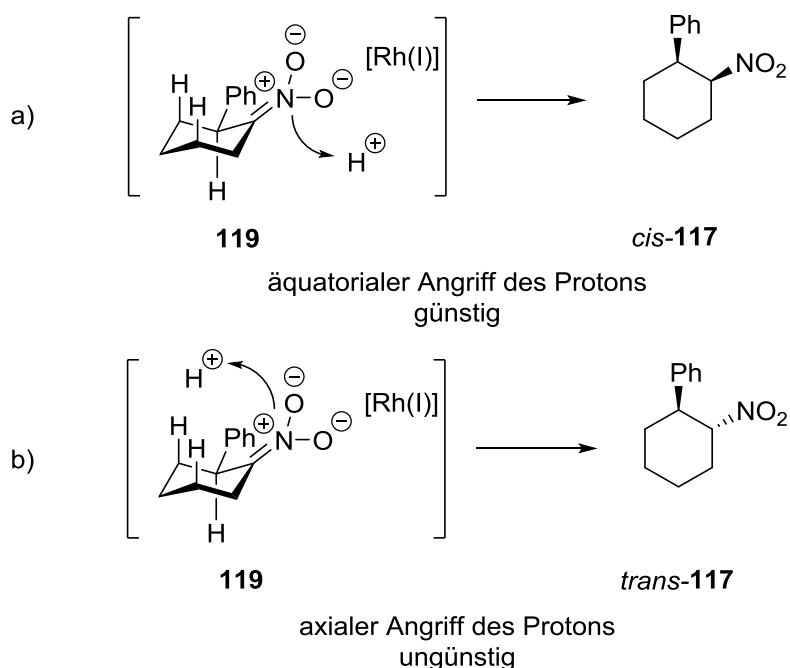
Ergebnisse und Diskussion



Schema 33: Möglicher Katalysezyklus der asymmetrischen 1,4-Addition an 2-substituierte Enone.

Bei der Umsetzung von Phenylboronsäure (**28a**) mit 1-Nitrocyclohexen (**116**) wird zunächst Rhodiumenolat **118** gebildet. Das Enolat wird im nächsten Schritt diastereoselektiv protoniert, und es wird das thermodynamisch weniger stabile *cis*-Diastereomer als Hauptprodukt erhalten. Dies ist durch eine bevorzugte Protonierung aus äquatorialer Richtung zu erklären. Die Phenylgruppe befindet sich im Enolat **118** in einer äquatorialen Position, was dazu führt, dass die zwei axial stehenden Protonen auf der Oberseite die Oberseite für einen axialen Angriff abschirmen, weshalb der Protonierung bevorzugt aus äquatorialer Richtung stattfindet. Außerdem wurden Experimente durchgeführt, die zeigen, dass es beim *trans*-Isomer zu einer Deformation des Sessels kommt, so dass die Bildung des *trans*-Isomers langsamer abläuft.^[83,85] Anhand Schema 34 wird ersichtlich, warum das kinetische *cis*-Diastereomer bevorzugt ist. Außerdem dient Schema 5 gleichzeitig als mögliche Erklärung der Diastereoselektivitäten für Reaktionen an 2-substituierte Enone.

Ergebnisse und Diskussion



Schema 34: Übergangszustand bei der Protonierung des Rhodium-Enolats **114**. A) Äquatorialer Angriff des Protons; b) axialer Angriff des Protons.

3.3.3 Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition an 2-substituierte cyclische Enone

Die ersten Experimente zur Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition an 2-substituierte cyclische Enone wurden mit 2-Methylcyclohexen-2-on (**93**) durchgeführt. Abweichend von den in dieser Arbeit bereits beschriebenen Bedingungen für 1,4-Additionen wurden 2.5 Äquivalente Boronsäure zugegeben, da aufgrund der dreifach substituierten Doppelbindung eine langsame Umsetzung des Edukts erwartet wurde. Außerdem wurde das Lösungsmittelgemisch Dioxan/H₂O im Verhältnis 6:1 benutzt. Es wurden 2.5 mol% des Vorläufers des Rhodium-Katalysators und 5.5 mol% Ligand zugegeben.

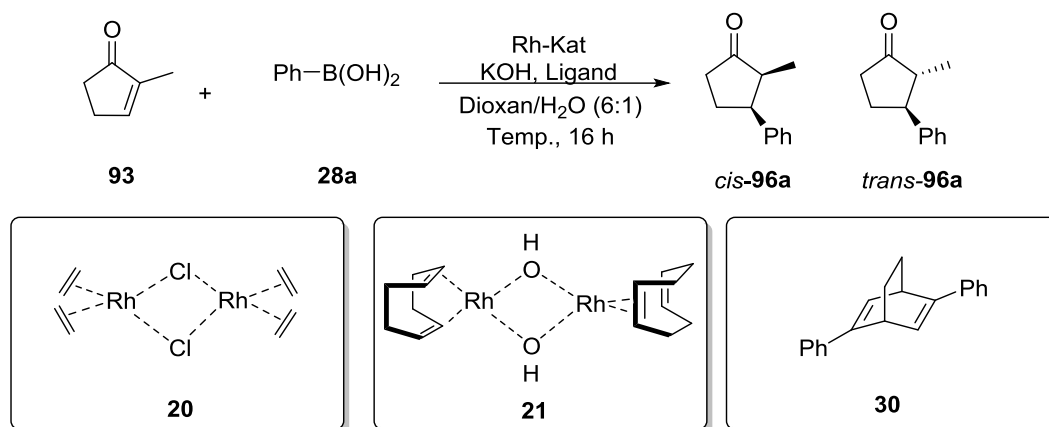
Zunächst wurden Tests mit Phenylboronsäure (**28a**) bei 25 °C durchgeführt. Diese Umsetzung lieferte eine befriedigende Ausbeute von 66 %, zeigte jedoch mit einem *cis:trans*-Verhältnis von 41:59 nahezu keine Diastereoselektivität. Eine weitere racemische Reaktion bei 60 °C lieferte eine Ausbeute von unter 10 % aber ein deutlich verbessertes *cis:trans*-Verhältnis von 15:85 zu Gunsten des thermodynamisch stabileren *trans*-Produkts. Bei den Reaktionen unter

Ergebnisse und Diskussion

asymmetrischen Bedingungen zeigte sich ein komplett anderes Bild. Bei 25 °C wurden eine Ausbeute von 93 % und eine Enantioselektivität von über 99 % *ee* für beide Diastereomere erhalten. Auch die Reaktion bei 60 °C lieferte eine Ausbeute von 70 % und exzellente Enantiomerenüberschüsse für beide Diastereomere. Bei der asymmetrischen Reaktionen bei 25 °C wurde eine Diastereoselektivität mit einem *cis:trans*-Verhältnis von 34:66 gemessen. Bei 60 °C konnte eine Umkehr der Diastereoselektivität mit einem *cis:trans*-Verhältnis von 67:33 festgestellt werden. Im Vergleich zu den Ergebnissen von CsÁKY^[74] war dies ein unbefriedigendes Ergebnis, da CsÁKY Diastereoselektivitäten von bis zu 2:98 erreichen konnte. Gründen für den größeren Unterschied zu den Experimenten von CsÁKY sind zum einen der Zeitraum über den die Experimente durchgeführt wurden. Dieser war sehr kurz und bot deshalb keine Gelegenheit zur Optimierung der Reaktion. Ein anderer Grund ist der Unterschied der Substrate. Einfach Vertreter wie Verbindungen **93** und **94** können sich anders verhalten, als die literaturbekannten Beispiele^[74] und so ist ein Vergleich der Ergebnisse sehr schwer. Mit diesen ersten vielversprechenden Ergebnissen wurden weitere Reaktionen mit substituierten Phenylboronsäuren durchgeführt, um das Substratspektrum der Reaktion zu untersuchen (Tab. 10).

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 10: 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**28a**) an 2-Methylcyclopenten-2-on (**93**).



Eintrag	Katalysator	Ligand	Temperatur [°C]	Ausbeute [%] ^a	<i>dr</i> [<i>cis:trans</i>] ^a	<i>ee cis</i> [%] ^b	<i>ee trans</i> [%] ^b
1	21	-	25	66	41:59	-	-
2	21	-	60	6	15:85	-	-
3	20	30	25	93	34:66	>99	>99
4	20	30	60	77	67:33	>99	>99

^a Gesamtausbeute für beide Diastereomere. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt. ^b Die Enantiomerenüberschüsse wurde mittels chiraler GC bestimmt.

Die Untersuchung des Substratspektrums der Addition an 2-substituierte Enone wurde auf substituierte Phenylboronsäuren und 1-Naphthylboronsäure beschränkt, da diese in der 1,4-Addition zu deutlich besseren Ergebnissen führten als Heteroaryl-derivate. Alle Experimente wurden zunächst unter racemischen Bedingungen durchgeführt (Tab.11).

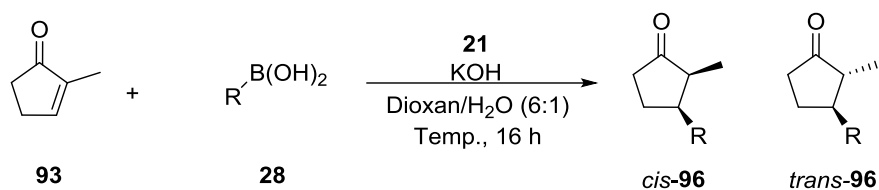
Zuerst wurden Reaktionen sowohl mit 2-Methoxy-, als auch mit 4-Methoxyphenylboronsäure (**28i** und **28j**) durchgeführt. Auch hier zeigte sich, dass die Ausbeuten temperaturunabhängig und mit bis zu 27 % niedrig sind. Bei der Diastereoselektivität kann ein Trend zum thermodynamisch stabileren *trans*-Produkt bei höheren Temperaturen festgestellt werden. Bei den Reaktionen mit 2-Fluor- bzw. 4-Fluorphenylboronsäure (**28k** und **28l**) wurden unterschiedliche Ergebnisse beobachtet. 2-Fluorphenylboronsäure **28k** konnte weder bei 25 °C noch bei 60 °C zur Reaktion gebracht werden. Auch mit 4-Fluorphenylboronsäure **28l** wurde nur eine maximale Ausbeute von 12 % bei 60 °C erzielt. Auch hier setzt sich der Trend

Ergebnisse und Diskussion

fort, dass bei höheren Temperaturen das *trans*-Produkt bevorzugt ist. Einziger Ausreißer ist 4-Chlorphenylboronsäure **28m**. Dort wurde bei 60 °C ein *cis:trans* Verhältnis von 96:4 erhalten. Der Grund für die vollkommene Umkehrung der Diastereoselektivität ist bisher nicht bekannt. Eine Hypothese ist, dass bei der Protonierung des Enolats eher thermodynamisch kontrollierte Reaktionsbedingungen herrschen könnten, so dass sich die Diastereoselektivität umkehrt. Die letzten beiden getesteten Boronsäuren **28n** und **28o** fügen sich in das vorher beschriebene Muster ein. Im Falle der 4-Trifluoromethylphenylboronsäure **28n** gab es bei 25 °C gar keinen Umsatz und bei beiden Boronsäuren sehr geringe Ausbeuten.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 11: Racemische 1,4-Addition mit Boronsäuren **28** an 2-Methylcyclopenten-2-on (**93**).



Eintrag	Edukt	1,4 Produkt	R	Temperatur [°C]	Ausbeute [%] ^a	<i>dr</i> [<i>cis:trans</i>] ^a
1	28i	96i	2-Methoxyphenyl	25	3	62:38
2	28j	96j	4-Methoxyphenyl	25	27	65:35
3	28k	96k	2-Fluorphenyl	25	-	-
4	28l	96l	4-Fluorphenyl	25	10	42:58
5	28m	96m	4-Chlorphenyl	25	11	44:56
6	28n	96n	4-(trifluoromethyl)phenyl	25	-	-
7	28o	96o	1-Naphtyl	25	7	72:28
8	28i	96i	2-Methoxyphenyl	60	10	10:90
9	28j	96j	4-Methoxyphenyl	60	9	5:95
10	28k	96k	2-Fluorphenyl	60	-	-
11	28l	96l	4-Fluorphenyl	60	12	4:96
12	28m	96m	4-Chlorphenyl	60	7	96:4
13	28n	96n	4-(trifluoromethyl)phenyl	60	8	6:94

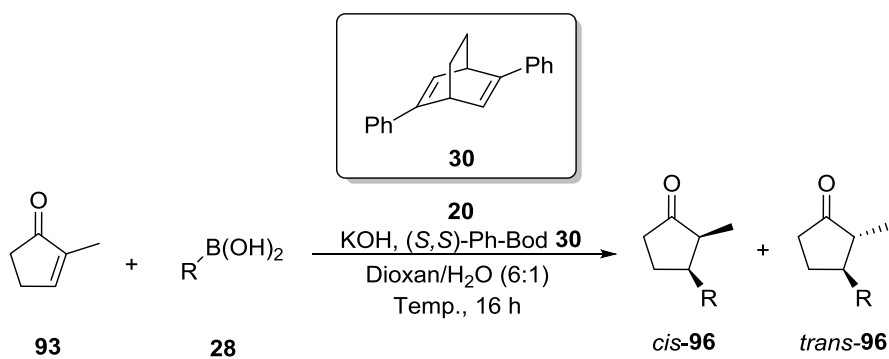
^a Gesamtausbeute für beide Diastereomere. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt.

Ergebnisse und Diskussion

Nach den racemischen Experimenten zur 1,4-Addition an 2-substituierten Enonen wurden asymmetrische Experimente mit Katalysator **20** und Ph-Bod **30** als Ligand durchgeführt (Tab. 12). Die Tests wurden wieder mit 2-Methoxy-, als auch mit 4-Methoxyphenylboronsäure (**28i** und **28j**) bei 25 °C begonnen. Diesmal wurden bei den Reaktionen Ausbeuten von bis 78 % erhalten. Für die Enantioselektivitäten wurden wie bereits im Fall der Phenylboronsäure (**28a**) exzellente Ergebnisse von bis >99% *ee* erhalten werden. Die Diastereoselektivität folgt weiter dem Trend, dass bei 25 °C eher das kinetische *cis*-Produkt bevorzugt wird, wobei 2-Methoxyphenylboronsäure (**28i**) ein *cis:trans*-Verhältnis von 26:73 zeigt. Die ungewöhnliche Diastereoselektivität könnte durch den sperrigen *ortho*-Methoxy-substituierten Arylrest verursacht werden, welche im *cis*-Produkt zu einer ungünstigen sterischen Wechselwirkung mit der 2-Methylgruppe des Cyclopentanrings führt. Bei den Reaktionen bei 60 °C wurden für beide Boronsäuren ähnliche Ergebnisse erhalten, wie bei 25 °C. Die Reaktionen mit 2-Fluorphenylboronsäure führten wie bei den racemischen Versuchen zu keinem Additionsprodukt. Mit 4-Fluorphenylboronsäure **28l** wurde bei 25 °C eine sehr gute Ausbeute von 78 % erreicht, bei 60°C wurde ein deutlicher Abfall der Ausbeute beobachtet. Die Enantioselektivitäten waren jedoch unter beiden Reaktionsbedingungen mit >90% *ee* sehr gut. Die Reaktionen mit 4-Chlorphenylboronsäure **28m** lieferte bei 25 °C nur eine Ausbeute von 13 %, welche bei 60 °C auf 64 % gesteigert werden konnte. Auch Boronsäure **28n** lieferte bei beiden Reaktionstemperaturen moderate Ausbeuten von bis zu 38 %, was eine deutliche Ausbeutesteigerung zur racemischen Reaktion ist. Das letzte Testsubstrat war 1-Naphthylboronsäure **28o**. Die Reaktion bei 25 °C erzielte eine zufriedenstellende Ausbeute von 45 % und ein *cis:trans*-Verhältnis von 78:22 was auch hier wieder den schon beschriebenen Trend zum *cis*-Produkt bestätigt. Die Enantioselektivitäten waren mit >99% *ee* für beide Enantiomere exzellent.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 12: Asymmetrische 1,4-Addition mit Boronsäuren **28** an 2-Methylcyclopenten-2-on **93**.



Eintrag	Edukt	1,4 Produkt	R	Temp. [°C]	Ausbeute [%] ^a	<i>dr</i> [<i>cis:trans</i>] ^a	<i>ee cis</i> [%] ^b	<i>ee trans</i> [%] ^b
1	28i	96i	2-Methoxyphenyl	25	54	26:73	95	>99
2	28j	96j	4-Methoxyphenyl	25	78	55:45	99	98
3	28k	96k	2-Fluorphenyl	25	-	-	-	-
4	28l	96l	4-Fluorphenyl	25	78	41:59	>99	>99
5	28m	96m	4-Chlorphenyl	25	13	52:48	>99	>99
6	28n	96n	4-(trifluoromethyl)phenyl	25	22	41:59	>99	>99
7	28o	96o	1-Naphthyl	25	45	78:22	99	>99
8	28i	96i	2-Methoxyphenyl	60	54	25:73	94	96
9	28j	96j	4-Methoxyphenyl	60	53	60:40	>99	>99
10	28k	96k	2-Fluorphenyl	60	-	-	-	-

Ergebnisse und Diskussion

11	28l	96l	4-Fluor-phenyl	60	35	56:44	>99	>99
12	28m	96m	4-Chlor-phenyl	60	64	48:52	>99	>99
13	28n	96n	4-(trifluoromethyl)-phenyl	60	38	38:62	>99	>99

^a Gesamtausbeute für beide Diastereomere. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt. ^b Die Enantiomerenüberschüsse wurde mittels chiraler GC bestimmt.

Als Ergebnis der asymmetrischen Experimente kann festgehalten werden, dass die Experimente unter asymmetrischer Reaktionsführung deutlich höhere Ausbeuten liefern, als die racemische Reaktionsführung. Für diesen ungewöhnlichen Befund gibt es bisher keine Erklärung. Die Enantiomerenüberschüsse sind für beide Diastereomere in den meisten Fällen sehr gut bis exzellent, allerdings ist die Diastereoselektivität bisher nur gering, wobei in der Mehrzahl der Fälle das kinetische *cis*-Produkt leicht bevorzugt wird. Bei erhöhter Temperatur ist hingegen die Bildung des thermodynamischen *trans*-Produkts bevorzugt.

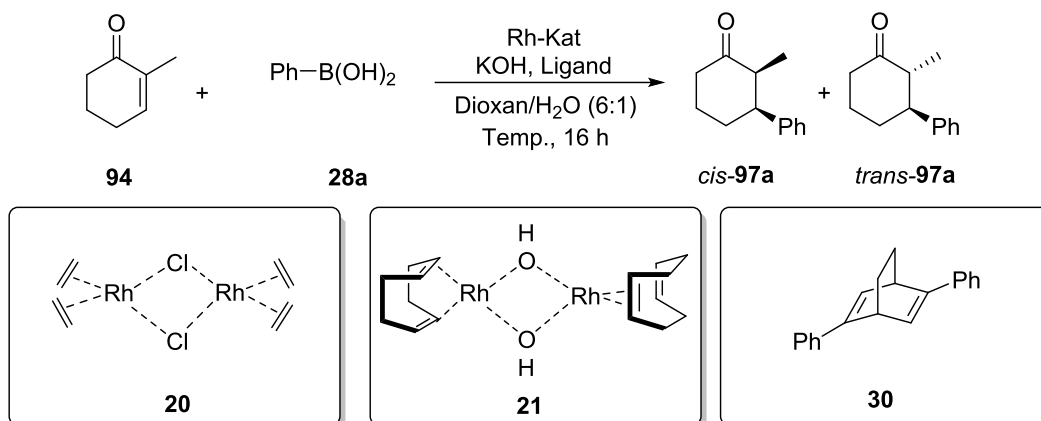
Nach Abschluss der Experimente mit 2-Methylcyclopenten-2-on (**93**) wurde eine weitere Versuchsreihe mit 2-Methylcyclohexen-2-on (**94**) gestartet. Bei diesen Versuchen wurde ebenfalls 2.5 Äquivalente Boronsäure zugegeben. Außerdem wurde ein Lösungsmittelgemisch Dioxan/H₂O im Verhältnis 6:1 verwendet. Es wurden 2.5 mol% des Vorläufers des Rhodium-Katalysators und 5.5 mol% Ligand zugegeben. (Bedingung C).

Zuerst wurde die Reaktion mit Phenylboronsäure (**28a**) getestet. In Tabelle 13 sind die Ergebnisse für den racemischen Ansatz zu entnehmen. Die Reaktion lieferte bei 25 °C Ausbeuten von bis zu 91 %. Außerdem wurde ein *cis:trans*-Verhältnis von 82:18 erhalten. Bei der asymmetrischen Testreaktion mit Ph-Bod **30** wurde eine Ausbeute von 88 % und ein *cis:trans*-Verhältnis von 84:12 erhalten. Der Enantiomerenüberschuss ist mit 93% *ee* für das *cis*-Diastereomer und >99% *ee* für das *trans*-Diastereomer exzellent. Somit zeigt sich, dass die 1,4-Addition an 2-Methylcyclohexen-2-on (**94**) ähnlich wie im Falle des 2-Methylcyclopenten-

Ergebnisse und Diskussion

2-ons (**93**) in guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen verläuft. Es setzt sich der Trend fort, dass das *cis*-Produkt bei 25 °C bevorzugt ist. Mit diesen ersten Ergebnissen wurde das Substratspektrum der Reaktion hinsichtlich substituierter Phenylboronsäuren erweitert.

Tabelle 13: 1,4-Addition von Phenylboronsäure (**28a**) an 2-Methylcyclohexen-2-on (**94**).



Eintrag	Katalysator	Ligand	Kat	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	dr [<i>cis:trans</i>] ^a	<i>ee cis</i> [%] ^b	<i>ee trans</i> [%] ^b
1	21	-	21	25	91	82:18	-	
2	20	30	20	25	88	84:16	93	>99

^a Gesamtausbeute für beide Diastereomere. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt. ^b Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler GC bestimmt.

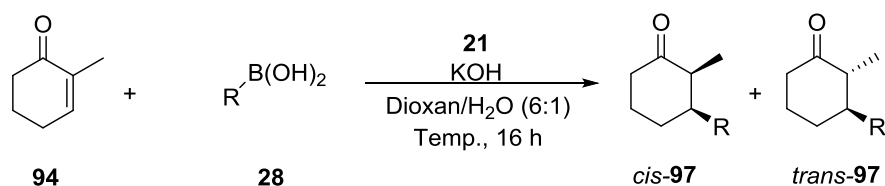
In Tabelle 14 sind die Ergebnisse der racemischen Versuche der 1,4-Addition substituierter Phenylboronsäurederivate an Enon **94** zusammengefasst. Allgemein kann festgehalten werden, dass die Ausbeuten in der racemischen 1,4-Addition mit 2-Methylcyclohexen-2-on (**94**) meist höher sind, als bei vergleichbarer Reaktion 2-Methylcyclopenten-2-on (**93**). Die ersten Testsubstrate 2-Methoxyphenyl-, und 4-Methoxyphenylboronsäure (**28i** und **28j**) lieferten bei 25 °C Ausbeuten von bis zu 45 %, was dem Trend der geringen Ausbeuten bei der Studie mit 2-Methylcyclopenten-2-on **93** entgegengerichtet ist, da dies für beide Substrate eine deutliche Ausbeutesteigerung ist (vgl. Tab. 11 Einträge 1 und 2). Eine mögliche Erklärung für die bevorzugte Bildung des thermodynamischen *trans*-Produkts bei Boronsäure **28i** sind die ungünstigen sterischen Wechselwirkungen zwischen Methoxygruppe und Methylgruppe,

Ergebnisse und Diskussion

während Boronsäure **28j** weiter dem allgemeinen Trend folgt und bevorzugt das *cis*-Produkt gebildet wird. Bei den Reaktionen bei 60 °C von 4-Methoxyboronsäure (**28j**) war die Ausbeute erheblich niedriger, als bei 25 °C. Wie anhand der Diastereoselektivitäten zu sehen ist, bestätigte sich auch hier der Trend, dass bei höheren Temperaturen bevorzugt das thermodynamische *trans*-Produkt gebildet wird (Einträge 7+8). Die Reaktionen mit 2-Fluorphenylboronsäure (**28k**) und 4-(Triphenylmethyl)phenylboronsäure (**28n**) lieferten leider keinen Umsatz. Mit den letzten beiden Testsubstraten 4-Fluorphenylboronsäure (**28l**) und 4-Chlorphenylboronsäure (**28m**) wurden bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C nur mäßige Ausbeuten erreicht. Entgegen dem bisher beobachteten Trend der bevorzugten Bildung des *trans*-Produkts bei höheren Temperaturen, wurde sowohl bei 25 °C als auch bei 60 °C eine leicht bevorzugte Bildung des *cis*-Produkts beobachtet. Bis auf wenige Ausnahmen ist auch bei höheren Temperaturen das *cis*-Produkt bevorzugt. Eine Ausnahme ist die Boronsäure **28l**, bei der sterische Gründe die Bevorzugung des *trans*-Produkts gefördert haben könnten.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 14: Racemische 1,4-Addition der Boronsäuren **28** an 2-Methylcyclohexen-2-on **94**.



Eintrag	Edukt	1,4 Produkt	R	Temperatur [°C]	Ausbeute [%] ^a	dr [cis:trans] ^a
1*	28i	97i	2-Methoxy-Phenyl	25	29	15:85
2*	28j	97j	4-Methoxy-Phenyl	25	45	65:35
3	28k	97k	2-Fluorphenyl	25	-	-
4*	28l	97l	4-Fluorphenyl	25	17	77:23
5*	28m	97m	4-Chlorphenyl	25	14	58:42
6	28n	97n	4-(Trifluomethyl)-phenyl	25	-	-
7*	28i	97i	2-Methoxy-Phenyl	60	31	23:77
8*	28j	97j	4-Methoxy-Phenyl	60	6	15:85
9	28k	97k	2-Fluorphenyl	60	-	-
10*	28l	97l	4-Fluorphenyl	60	25	58:42
11*	28m	97m	4-Chlorphenyl	60	20	59:41
12	28n	97n	4-(Trifluomethyl)-phenyl	60	-	-

* Ergebnisse aus der Bachelorarbeit Viet Duc Trinh^[86], ^a Gesamtausbeute für beide Diastereomere.

Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt.

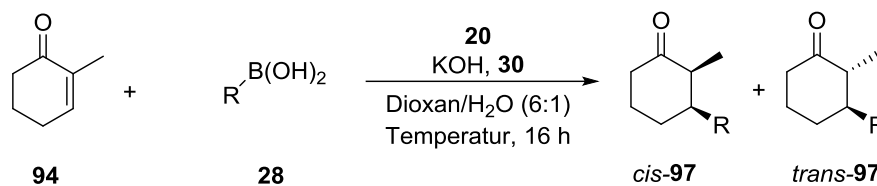
Ergebnisse und Diskussion

In asymmetrischen Experimenten lieferte die 1,4-Addition substituierter Phenylboronsäurederivate an 2-Methylcyclohexen-2-on **94** moderate Ausbeuten, aber zum Teil sehr gute Enantiomerenüberschüsse (Tab. 15). Zunächst wurden Testreaktionen der asymmetrischen 1,4-Addition mit 2-Methoxy-, und 4-Methoxyphenylboronsäure **28i** und **28l** durchgeführt, und es wurden bis zu 53 % Ausbeute bei 25 °C erhalten. Im Gegensatz zu vorherigen Experimenten zeigte sich hier, dass überraschenderweise das *trans*-Produkt bevorzugt gebildet wurde. Außerdem wurde beobachtet, dass der Enantiomerenüberschuss mit 86% *ee* etwas niedriger als bei den asymmetrischen Studien mit 2-Methylcyclopenten-2-on (**93**) ausfällt (Einträge 1 und 2). Wie bei höherer Temperatur erwartet wurde, wurden bevorzugt die *trans*-Produkte gebildet. In dieser Studie konnte 2-Fluorphenylboronsäure **28k** weder bei 25 °C noch bei erhöhter Temperatur zur Reaktion gebracht werden, 4-(Trifluormethyl)phenylboronsäure **28n** lieferte bei 60 °C eine Ausbeute von 15 %, ein *cis:trans*-Verhältnis von 25:75 und sehr gute 93% *ee*. Dies war das erste Mal im Rahmen dieser Versuchsreihe, dass 1,4-Additionsprodukt **97n** von isoliert werden konnte (Eintrag 12). Mit 4-Fluorphenylboronsäure (**28l**) und 4-Chlorphenylboronsäure (**28m**) wurden bei 25 °C nur Ausbeuten von bis zu 18 % erzielt (Eintrag 4 und 5), während bei erhöhter Temperatur Ausbeuten von bis zu 41 % erhalten wurden (Eintrag 10 und 11). Einziger Ausreißer im gegenwärtigen Trend des bevorzugten *trans*-Produkts ist das 4-Fluorphenylderivat, was ein *cis:trans*-Verhältnis von 79:21 lieferte. Außerdem zeigte diese Reaktion einen exzellenten Enantiomerenüberschuss von >99% *ee* für beide Enantiomere (Eintrag 10).

Es wurde festgestellt, dass die Ausbeuten bei asymmetrischer Reaktionsführung im moderaten bis guten Bereich liegen. Eine Besonderheit stellt hier die Diastereoselektivität dar, da mit Ausnahme von Eintrag 10 in allen Reaktionen bevorzugt das *trans*-Produkt gebildet wurde. Dies ist ein Gegensatz zu den Ergebnissen der anderen Studien, die bei 25 °C durchgeführt wurden. Die Reaktion mit 4-Fluorphenylboronsäure **28l** erzielte als einzige Reaktion exzellente Enantiomerenüberschüsse für beide Enantiomere. Ob es einen Zusammenhang zwischen der bevorzugten Bildung des *cis*-Produkts und den Enantioselektivitäten gibt, oder ob es an sterischen oder elektronischen Einflüssen liegt, konnte bisher nicht festgestellt werden.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 15: Asymmetrische 1,4-Addition der Boronsäuren **28** an 2-Methylcyclohexen-2-on (**94**).



Eintrag	Edukt	1,4 Produkt	R	Temp. [°C]	Ausbeute [%]	dr [cis:trans]	ee cis [%]	ee trans [%]
1*	28i	97i	2-Methoxy-Phenyl	25	53	4:96	86	86
2*	28j	97j	4-Methoxy-Phenyl	25	38	20:80	84	>99
3	28k	97k	2-Fluorphenyl	25	-	-	-	-
4*	28l	97l	4-Fluorphenyl	25	18	21:79	>99	93
5*	28m	97m	4-Chlorphenyl	25	18	20:80	81	>99
6	28n	97n	4-(Trifluormethyl)-phenyl	25	-	-	-	-
7*	28i	97i	2-Methoxy-Phenyl	60	35	9:91	87	83
8*	28j	97j	4-Methoxy-Phenyl	60	46	19:81	89	87
9	28k	97k	2-Fluorphenyl	60	-	-	-	-
10*	28l	97l	4-Fluorphenyl	60	31	79:21	>99	>99
11	28m	97m	4-Chlorphenyl	60	41	28:72	>99	92
12*	28n	97n	4-(Trifluormethyl)-phenyl	60	15	25:75	93	87

* Ergebnisse aus der Bachelorarbeit Viet Duc Trinh^[86], ^a Gesamtausbeute für beide Diastereomere. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt.

^b Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels chiraler GC bestimmt.

Nach Abschluss der Experimentalreihe mit 2-substituierten Enonen konnte die Reaktion teilweise ihren präparativen Zweck erfüllen. Boronsäuren mit elektronenreichen Arylresten

Ergebnisse und Diskussion

wie Methoxy-Substituenten erzielen in den ersten Versuchen bessere Ausbeuten, als Boronsäuren mit elektronenarmen Arylresten. Boronsäuren mit Fluor-, und Trifluormethylsubstituenten lieferten keine oder nur sehr geringe Ausbeuten in der 1,4-Addition. Die Enantiomerenüberschüsse waren meist im sehr guten bis exzellenten Bereich, so dass an dieser Stelle wenig Bedarf an Optimierung besteht. Die Diastereoselektivitäten konnte bis jetzt noch nicht kontrolliert werden, so dass nur Trends festgestellt werden konnten, welche aber durch Temperatur und Substitutionsmuster einzelner Boronsäuren beeinflusst wurden. Studien zur Optimierung von Ausbeute und Diastereoselektivität wurden bis jetzt noch nicht durchgeführt.

3.4 Studien zur enantioselektiven Synthese von (+)-Equilenin

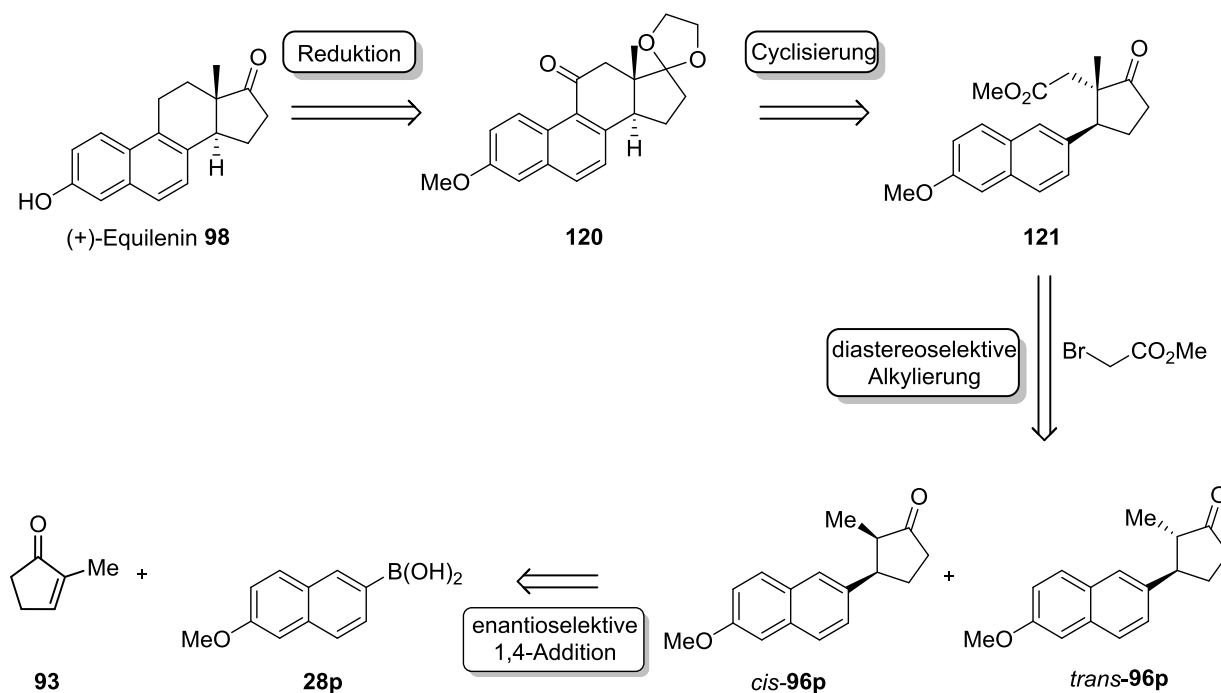
In den vorangegangenen Studien zur enantioselektiven 1,4-Addition von Arylboronsäuren an 2-Methylcyclopenten-2-on **93** wurde eine neue und anspruchsvolle Klasse von Elektrophilen eingesetzt. Um den präparativen Nutzen der neuen Reaktion zu demonstrieren, sollte sie als Schlüsselschritt in einer neuen enantioselektiven Synthese von (+)-Equilenin (**98**) genutzt werden. Equilenin (**98**) kann aus dem Urin trächtiger Stuten gewonnen werden und wird in Hormonersatztherapien eingesetzt.^[75] Equilenin wurde erstmals 1940 von WILDS^[87] als Racemat synthetisiert, eine weitere racemische Synthese wurde 1979 von POSNER^[88] veröffentlicht. Asymmetrische Synthesen des Naturstoffs wurden 1990 von TAKANO^[89] mit Hilfe einer Desymmetrisierung eines Allylketons und im Jahr 2000 von IHARA^[90] mit Hilfe einer enantioselektiven Epoxidierung als Schlüsselschritt durchgeführt.

3.4.1 Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von (+)-Equilenin

In der Retrosynthese des (+)-Equilenins wird der Naturstoff auf das Keton **120** zurückgeführt, das durch intramolekulare Cyclisierung des Cyclopentanonderivats **121** zugänglich ist.^[91] Verbindung **121** weist ein tertiäres und ein direkt benachbartes quartäres Stereozentrum auf. Letzteres kann durch eine diastereoselektive Alkylierung eines Gemisches der 2,3-

Ergebnisse und Diskussion

disubstituierten Cyclopentanone *cis*-**96p** und *trans*-**96p** gewonnen werden.^[92] Die diastereomeren Cyclopentanone **96p** können mit Hilfe einer enantioselektiven Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition von 6-Methoxy-2-naphthylboronsäure an 2-Methylcyclopenten-2-on (**93**) an erhalten werden, bei der die beiden Stereozentren an C-2 und C-3 in einem Schritt aufgebaut werden. Die wenig ausgeprägte Diastereoselektivität der 1,4-Addition an 2-Methylcyclopenten-2-on (**93**) stellt für diese Synthesesequenz kein Problem dar, weil sich durch Deprotonierung während der diastereoselektiven Alkylierung ein sp^2 -Zentrum an C-2 des Cyclopentanrings bildet. Durch die Abschirmung des Naphthylsubstituenten der Unterseite des Moleküls wird der folgende Angriff selektiv von der Oberseite erfolgen und so das Molekül mit *cis*-Stellung zwischen Methyl- und Naphthylrest liefern (Schema 35).

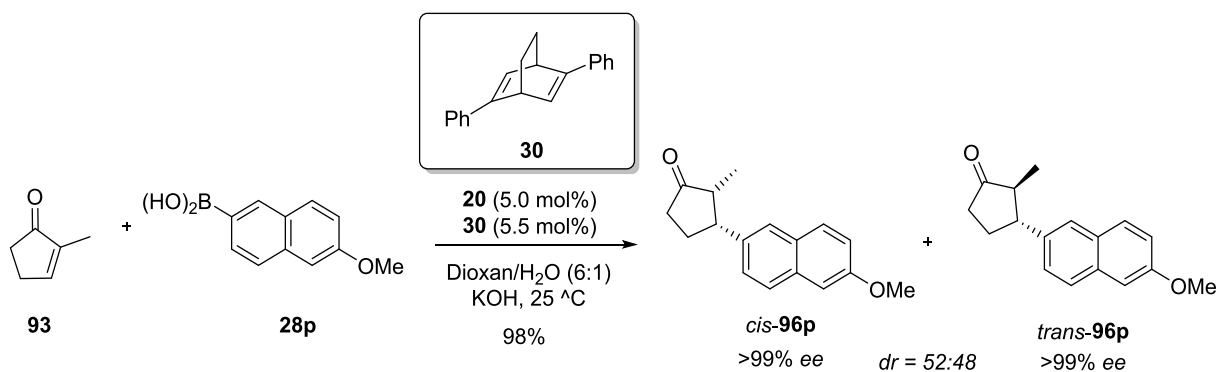


Schema 35. Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von (+)-Equilenin (**98**) mit einer enantioselektiven 1,4-Addition als Schlüsselschritt.

Ergebnisse und Diskussion

3.4.2 Studien zur Synthese von (+)-Equilenin

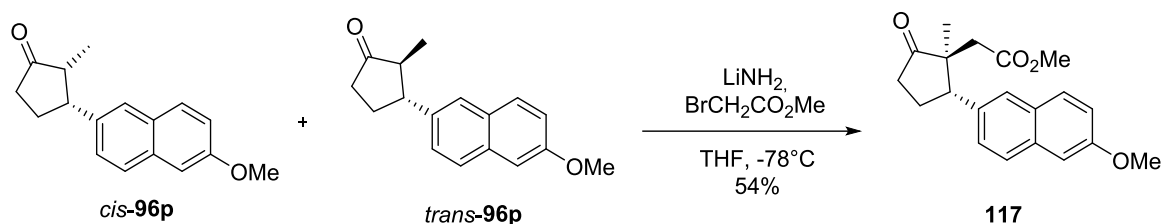
Im Folgenden wurden Studien zur stereoselektiven Synthese von (+)-Equilenin (**98**) durchgeführt, welche mit der enantioselektiven Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition als Schlüsselschritt zum Aufbau der beiden benachbarten Stereozentren an C-2 und C-3 begannen. Die Reaktion wurde mit 2-Methylcyclopenten-2-on (**93**) und 6-Methoxy-2-naphthylboronsäure (**28p**) als Substrate durchgeführt. Es wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ **20** als Katalysator und (*S,S*)-Ph-Bod **30** als Ligand verwendet, ein Katalysatorsystem, das sich zuvor in den anderen Experimenten zur enantioselektiven 1,4-Addition bewährt hatte. In dieser Reaktion wurde eine Ausbeute von 98 % erhalten, und die Enantioselektivität war für beide Enantiomere mit >99% *ee* exzellent, während mit einem *cis:trans*-Verhältnis von 52:48 praktisch keine Diastereoselektivität beobachtet wurde. Allerdings spielte das unbefriedigende Diastereomerenverhältnis für die geplante Synthese von (+)-Equilenin keine Rolle. Das Stereozentrum an C-3 wurde, wie oben erwähnt, für beide Diastereomere mit hoher Selektivität aufgebaut, und die korrekte Konfiguration des Stereozentrums an C-2 wird erst während der folgenden diastereoselektiven Alkylierung eingestellt (Schema 36).



Schema 36: Asymmetrische 1,4-Addition von Boronsäure (**28p**) an 2-Methyl-cyclopenten-2-on (**93**).

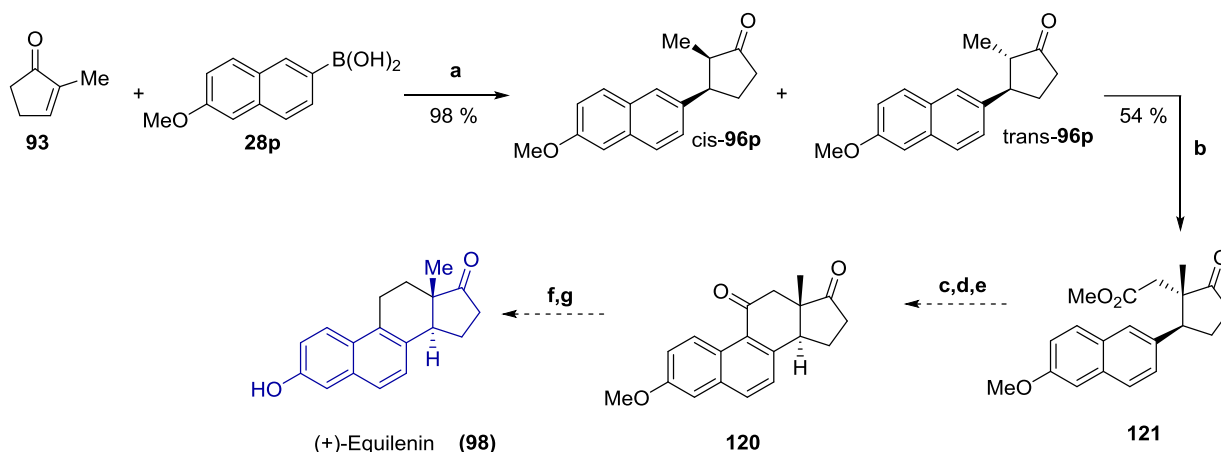
Nach der erfolgreichen 1,4-Addition wurde das Diastereomerenmischung aus *cis*-**96p** und *trans*-**96p** einer diastereoselektiven Alkylierung mit Bromessigsäuremethylester unterzogen, zur Deprotonierung der Verbindungen an C-2 wurde die Base Lithiumamid verwendet. Die Reaktion lieferte eine moderate Ausbeute von 54% des gewünschten Alkylierungsproduktes **121**.^[92] Die Reaktion lieferte auch ein Nebenprodukt, welches nicht näher untersucht wurde.

Ergebnisse und Diskussion



Schema 37: Stereoselektive Alkylierung des Diastereomergemisches *cis-96p* und *trans-96p* zu Verbindung **113**.

Mit Hilfe der Sequenz aus enantioselektiver 1,4-Addition und diastereoselektiver Alkylierung des 1,4-Addukts **96p** konnten somit sowohl das tertiäre als auch das quartäre Stereozentrum des (+)-Equilenins (**98**) in zwei Schritten aufgebaut werden, was in einer guten Gesamtausbeute von 53 % gelang. Zur Vervollständigung der Synthese von (+)-Equilenin **98** sollte im Anschluss die Estergruppe von Verbindung **117** verseift und die dabei gebildete Carbonsäure in einer intramolekularen Zyklisierung eingesetzt werden.^[91] Den Abschluss der Synthese bildet die hydrogenolytische Entfernung der Oxogruppe am Sechsring,^[90] sowie die Demethylierung der Methoxygruppe am Naphthylrest.^[89] Die geplanten Schritte konnten allerdings aus Zeitgründen nicht mehr im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführt werden (Schema 38).



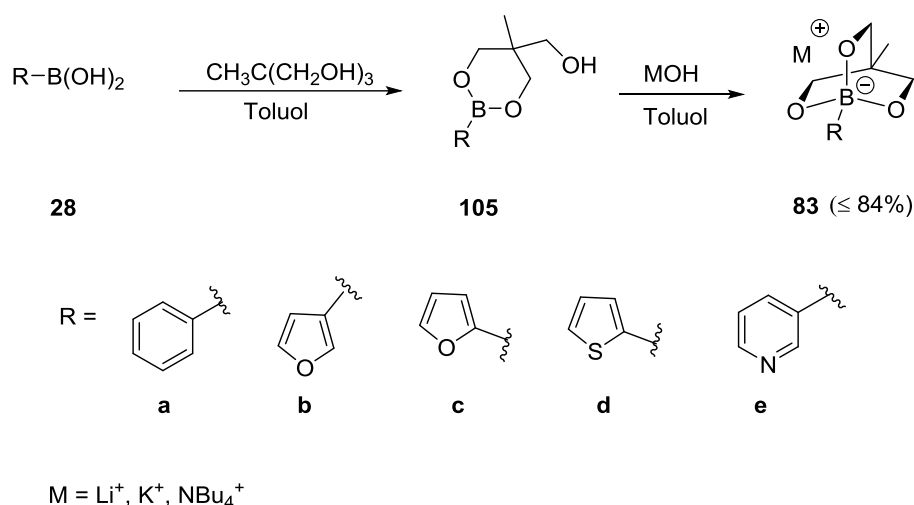
Schema 38: Synthese von (+)-Equilenin (**98**) über 1,4-Addition von 2-Naphthylboronsäure (**28p**) an 2-Methylcyclopenten-2-on (**93**). (a) Rh(I) + Ligand **30**; (b) LiNH₂, BrCH₂CO₂, THF; (c) OH-CH₂CH₂-OH, TsOH, Benzol; (d) KOH, MeOH; (e) HF; (f) H₂, Pt/C, PdCl₂; (g) BBr₃, CH₂Cl₂

Ergebnisse und Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die ersten beiden Stufen zur Synthese von (+)-Equilenin (**98**) in einer guten Gesamtausbeute von 53 % durchgeführt. Dabei lieferten die enantioselektive 1,4-Addition 98 % und die diastereoselektive Alkylierung in 54 % Ausbeute. Außerdem konnte in der 1,4-Addition ein exzellenter Enantiomerenüberschuss von >99% *ee* für keine Diastereomere erreicht werden. Somit konnte das tertiäre Stereozentrum am C-3 Kohlenstoffatom fixiert werden. In der anschließenden diastereoselektiven Alkylierung konnte, wie oben beschrieben, das quartäre Stereozentrum am C-2 Kohlenstoffatom selektiv aufgebaut werden. Mit diesen Reaktionen konnten alle wichtigen Stereozentren von **98** aufgebaut und fixiert werden. Zur Vollendung der Synthese von (+)-Equilenin fehlen noch die Schützung des Ketons am Cyclopentanring, Verseifung des Esters und die anschließende Cyclisierung, sowie die hydrogenolytische Entfernung der Keto-Gruppe und die Entschützung der Methoxy-Gruppe am Naphthylrest.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Ein Schwerpunkt dieser Arbeit war die Untersuchung der Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition stabilisierter Heteroarylboronsäurederivate an cyclische Enone. Dafür wurden zunächst verschiedene Triolborate **83** synthetisiert, was ausgehend von den Boronsäuren **28** über die Dioxaborinane **105** erfolgte. Die Triolborate **83a-e** wurden dabei in bis zu 84 % Ausbeute erhalten (Schema 39).^[93,94,95]



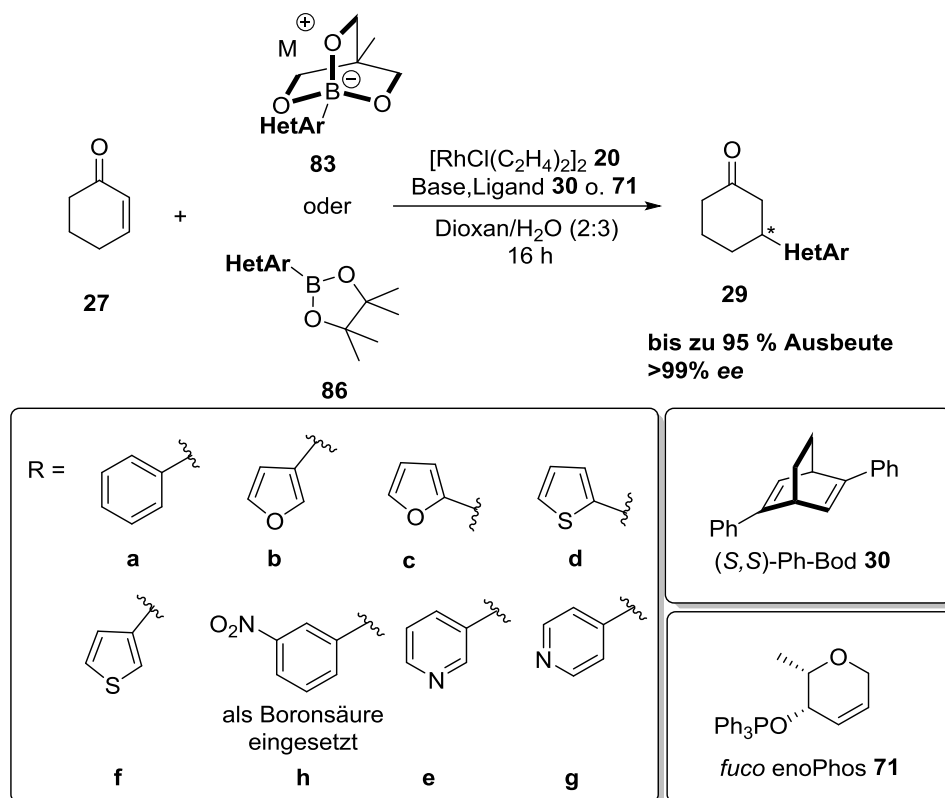
Schema 39: Erfolgreiche Synthese verschiedener Triolborate **83**.

Diese Heteroaryltriolborate **83** sowie kommerziell erhältliche Heteroarylboronsäurepinacolester **86** wurden als Substrate in der 1,4-Addition getestet. Bei der Reaktion wurde der von BOYSEN entwickelte Ligand *fuco* enoPhos **71** zur Stereoinduktion verwendet und mit ihm Enantiomerenüberschüsse von bis zu 93% *ee* erzielt. Ein Problem des *fuco* enoPhos **71** waren die meist moderaten Ausbeuten von 30 % oder weniger. Deswegen wurde in weiteren Experimenten stattdessen der von HAYASHI entwickelte Ligand Ph-Bod **30** eingesetzt. Dieser führte neben sehr guten Ausbeuten von bis zu 95 % auch zu exzellenten Enantioselektivitäten von >99% *ee*.

Zu den eingesetzten Heteroarylboronsäurederivaten zählen solche mit 2-, und 3-Furanyl-, sowie 2-, 3-Thienylresten. Mit diesen Verbindungen wurden in der asymmetrischen 1,4-Addition Ausbeuten von bis zu 95 % und bis zu 95% *ee* erzielen. Mit 3-, und 4-Pyridinyl-substituierten Boronsäurederivaten wurden in der racemischen Variante der 1,4-Addition

Zusammenfassung und Ausblick

Ausbeuten von bis zu 73 % erhalten, unter asymmetrischen Bedingungen gelang dagegen leider keine Umsetzung. Dies könnte an dem sehr elektronenarmen Pyridinylrest liegen, welcher sehr viel schneller zur Protodeborierung neigt als andere Heteroarylboronsäuren. Als weiteres Substrat mit elektronenarmen Substituenten wurde 2-Nitrophenylboronsäure getestet, diese Verbindung lieferte hingegen eine Ausbeute von 61 % Enantioselektivitäten von >99% ee (Schema 40).



Schema 40: Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition mit verschiedenen stabilisierten Heteroarylboronsäurederivaten und 2-Nitrophenylboronsäure.

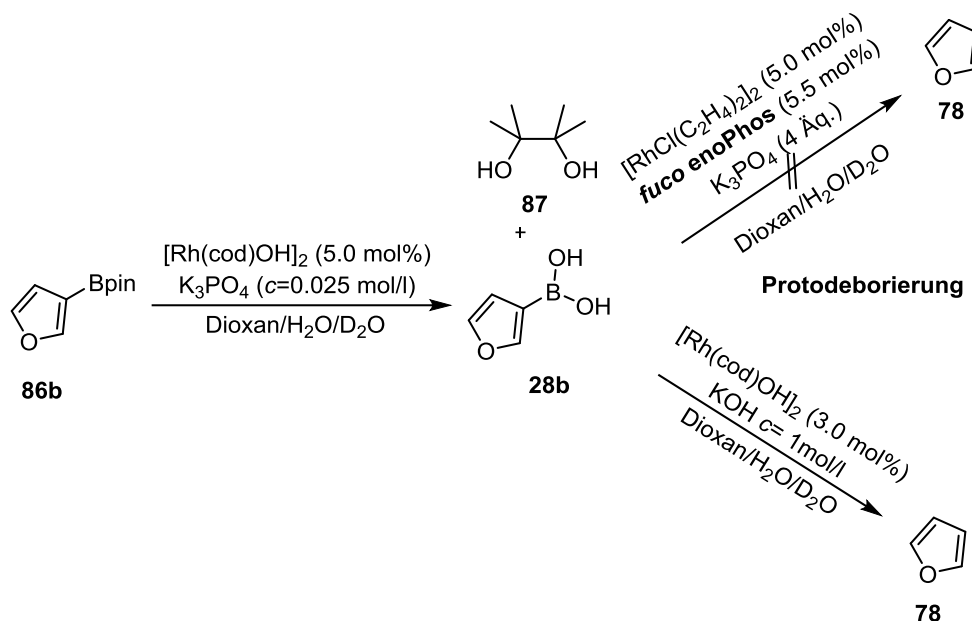
Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass es möglich ist Heteroarylboronsäurederivate in einer 1,4-Addition einzusetzen.^[56] Jedoch gibt es noch einige Probleme bei dieser Reaktion, die behoben werden müssen. Die Ausbeuten der Reaktionen liegen meist im moderaten Bereich, so dass an dieser Stelle besonderen Verbesserungsbedarf gibt. Trotz stabilisierter Heteroarylboronsäurederivate könnte eine zu rasche Freisetzung der Boronsäuren und die damit verbundene Protodeborierung der Boronsäuren für die niedrigen Ausbeuten verantwortlich sein. Hier könnten Experimente mit verschiedenen Basen durchgeführt werden, um spezifische Zerfallsgeschwindigkeiten für stabilisierte Boronsäurederivate

Zusammenfassung und Ausblick

herauszufinden und so die Ausbeute zu steigern. Weiter könnten Experimente mit kontrollierter Zugabe des Substrats durchgeführt werden, damit die Protodeborierung vermieden werden kann. Ein anderes Problem sind die schwankenden Enantiomerenüberschüsse bei Benutzung des *fuco* enoPhos **71**. Ein Grund könnte die Koordinationsfähigkeit des *fuco* enoPhos **71** im Vergleich zu Ph-Bod **30** sein, so dass die Enantioselektivitäten nicht in allen Fällen gleich hoch sind. In der Richtung könnten weitere Forschungen mit anderen Kohlenhydraten angestellt werden und ein besserer Ligand für Heteroaryl-derivate in der 1,4-Addition entwickelt werden.

Um die Ursachen für die geringen Ausbeuten der 1,4-Addition mit Heteroarylboronsäurederivaten zu untersuchen, wurden ^1H -Experimente an Teilreaktionen der Umsetzung durchgeführt. Außerdem wurden ^{31}P -NMR-Studien an den Rhodium-Katalysatorkomplexen durchgeführt, um einen besseren Einblick in den Ablauf des Katalysezyklus der 1,4-Addition, zu erhalten. Diese Versuche wurden mit 3-Furanylboronsäurepinacolester durchgeführt. Zunächst wurde der Zerfall von 3-Furanylboronsäurepinacolester (**86b**) zu 3-Furanylboronsäure (**28b**) mittels ^1H -NMR-Spektroskopie untersucht. Dabei zeigte sich, dass unter Zusatz von Kaliumphosphat als Base lediglich der Zerfall des Boronsäurepinacolesters (**86b**) zu Boronsäure (**28b**) stattfindet, jedoch die Boronsäure nicht unter Protodeborierung zu Furan (**78**) zersetzt wird. Bei Einsatz einer stärkeren Base wie Kaliumhydroxid dagegen fand die Protodeborierung zu Furan (**78**) innerhalb von 8 Stunden komplett statt. Dies lässt den Schluss zu, dass durch schwächere Basen die Protodeborierungsgeschwindigkeit herabgesetzt wird oder die Reaktion gar ganz ausbleibt. Deshalb wurde im weiteren Verlauf dieser Arbeit weiterhin auf Kaliumhydroxid als Base zurückgegriffen (Schema 41), da Kaliumhydroxid trotz höherer Protodeborierungsgeschwindigkeit besser Ausbeuten bei der 1,4-Addition liefert. Außerdem findet der sowieso schon sehr langsame Schritt der Transmetallierung und die Protoderhodierung mit schwächeren Basen nicht oder nur im geringen Maße statt, was die Ausbeuten ebenfalls senkt.

Zusammenfassung und Ausblick



Schema 41: ^1H -NMR-Studie zum Zerfall von 3-Furanylboronsäurepinacolester **86b**.

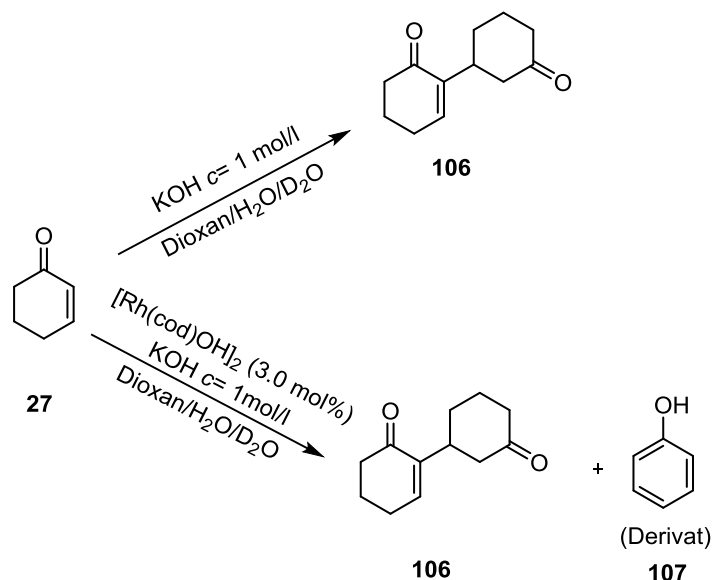
In einem weiteren ^1H -NMR-Experiment wurden mögliche Nebenreaktionen des Cyclohexenons (**27**) während der 1,4-Addition untersucht. In Gegenwart von Kaliumhydroxid wurde Cyclohexenon (**27**) bereits nach weniger als einer Stunde zu dem unerwarteten Nebenprodukt **106** umgesetzt. In Gegenwart von Kaliumhydroxid und des Rhodiumkatalysators $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (**21**) verlief die Reaktion zum unerwünschten Nebenprodukt **106** noch rascher, und außerdem wurde nach einer Stunde das bisher nicht näher identifizierte substituierte aromatische Derivat **107** als weiteres Nebenprodukt beobachtet (Schema 42).

Bei der ^1H -NMR-spektroskopischen Verfolgung einer vollständigen 1,4-Addition mit 3-Furanylboronsäurepinacolester **86b** wurde festgestellt, dass als Hauptreaktion die unerwünschte Protodeborierung des Boronsäurederivats **28b** zu Furan (**78**) stattfindet. Die Bildung des gewünschten 1,4-Additionsprodukts erfolgt nur in untergeordnetem Maß und wird zudem von der Nebenreaktion des Cyclohexenons zu Verbindung **106** begleitet. Die Bildung von dem aromatischen Nebenprodukt **107** findet nur zu einem sehr kleinen Teil statt.

Schlussendlich konnte gezeigt werden, dass die 1,4-Addition zu zwei unerwünschten Nebenreaktionen in Konkurrenz steht. Zum einen wird Verbindung **106** aus Cyclohexenon (**27**) gebildet und zum anderen wird die Protodeborierung der Boronsäure. Damit in zukünftigen

Zusammenfassung und Ausblick

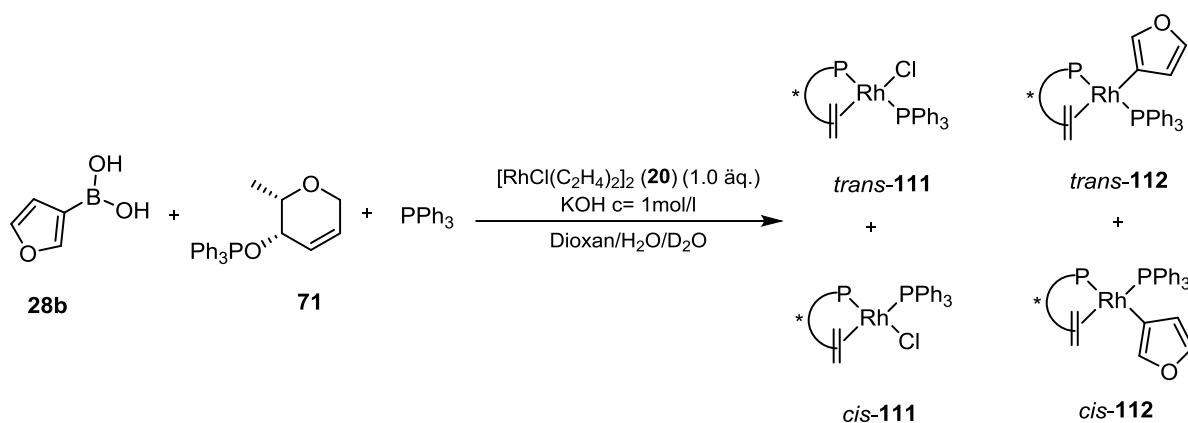
Experimenten die Ausbeute signifikant gesteigert werden kann, müssen diese Nebenreaktionen unterdrückt werden.



Schema 42: Reaktion von Cyclohexenon (**27**) zu den unerwarteten Nebenprodukten **106** und **107**.

In den ³¹P-NMR-Studien zur Bildung und zu Reaktionen des chiralen Rhodiumkatalysators der 1,4-Addition wurden wertvolle Erkenntnisse über die Komplexierung des Rhodium-Katalysators mit dem Liganden *fuco* enoPhos **71** und Triphenylphosphin zur Stabilisierung des Katalysatorkomplexes gewonnen. In dieser Studie war klar zu erkennen, dass während des Komplexierungsprozesses der *trans*-Komplex **108** und ein *cis*-Komplex **108** mit den o.g. Liganden bildet. Dabei bezieht sich *cis* bzw. *trans* auf die Stellung der Phosphoratome am Rhodium. Der *trans*-Komplex ist der gegenüber dem *cis*-Komplex deutlich bevorzugte Komplex.^[82] Nach Zugabe von Boronsäure **28b** traten Signale neuer Rhodiumkomplexe auf, die aber bisher nicht genau identifiziert werden konnten. Eine Annahme ist, dass gemäß Schema 16 eine Transmetallierungsreaktion zwischen Triphenylphosphin und Boronsäure **28b** am Rhodium stattgefunden hat. Zur Bestätigung dieser These sind weitere Studien notwendig (Schema 43). Zum Beispiel könnten andere Liganden oder Moleküle benutzt werden, damit die Signale der gebildeten Komplexe bei anderen chemischen Verschiebungen auftreten und so einwandfrei festgestellt werden kann, wie genau der Katalysezyklus funktioniert und welche Komplexe zu welcher Zeit gebildet werden.

Zusammenfassung und Ausblick



Schema 43: ^{31}P -NMR-Studie zur Bildung der Rhodiumkomplexe **111** und **112**.

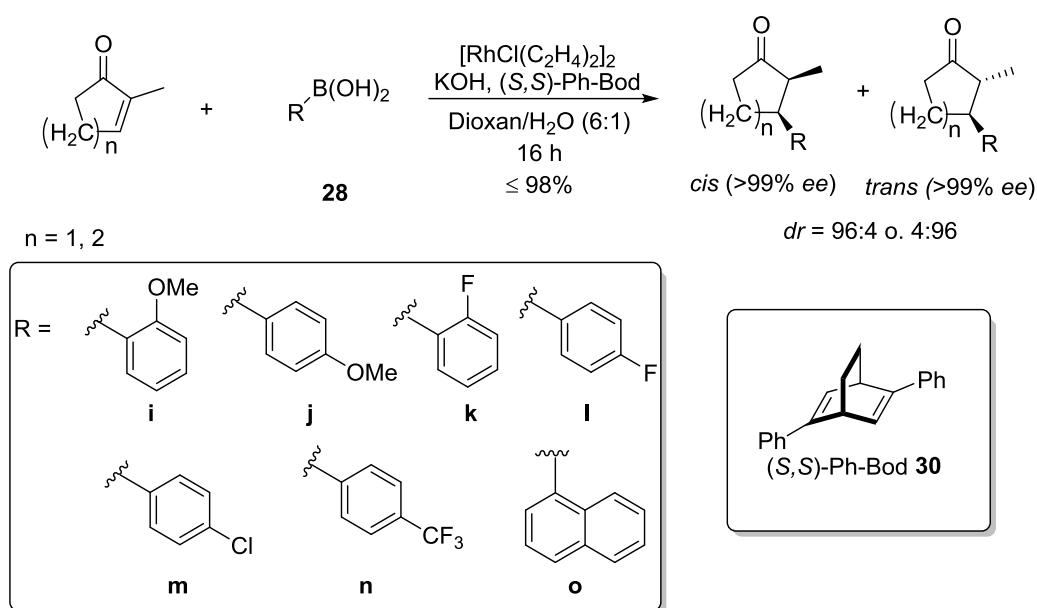
In diesem ^{31}P -NMR-Experiment wurden wichtige Erkenntnisse über die Komplexbildung innerhalb der 1,4-Addition gewonnen. Es wurde festgestellt, dass der *trans*-Komplex **111** bevorzugt gebildet und dass dieser bei Zugabe einer Boronsäure weiterreagiert und durch Transmetallierung wahrscheinlich Komplex **112** entsteht.

Zur Betrachtung mechanistischer Vorgänge des Katalysezyklus der 1,4-Addition anhand von NMR-Experimenten sind zahlreiche Fragen unbeantwortet, denen nachgegangen werden sollte. Zum Beispiel können verschiedene Basen in NMR-Studien eingesetzt werden, damit kinetische Daten der Zersetzungsgeschwindigkeit erhalten werden. Es könnten auch unterschiedliche Heteroarylboronsäuren untersucht werden, um ihre individuelle Zersetzungsgeschwindigkeiten herauszufinden.

Im Bereich der ^{31}P -NMR-Studien können weitere Untersuchungen zum genauen Ablauf der Komplexbildung und zur Identifikation aller sich bildenden Komplexe durchgeführt werden. Es sollten verschiedene phosphorhaltige Verbindungen eingesetzt werden, um damit die chemische Verschiebung der Rhodiumkomplexe zu verändern und es so zu ermöglichen die noch nicht bestimmten Komplexe zu charakterisieren. Zurückblickend lassen die bisher durchgeführten Experimente den Schluss zu, dass die postulierten Mechanismen von HAYASHI^[83] mit dem BINAP Liganden in ähnlicher Weise auch mit dem *fuco* enoPhos **71** funktionieren.

Zusammenfassung und Ausblick

Im dritten Schwerpunkt dieser Arbeit wurden Versuche zur enantioselektiven Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition mit 2-substituierten cyclischen Enonen als neuen, anspruchsvollen Elektrophilen durchgeführt. Bei dieser Reaktion entstehen Diastereomere, so dass es eine besondere Herausforderung ist, die Diastereoselektivität zu kontrollieren. Unter racemischen und asymmetrischen Reaktionsbedingungen wurden Phenylboronsäure (**28a**) verschiedene substituierte Arylboronsäuren **28i-o** erfolgreich in der o. g. Reaktion eingesetzt (Schema 44, vgl. Tab. 12 u. 15). Während die racemisch geführten Reaktionen die 1,4-Additionsprodukte meist nur in geringer Ausbeute lieferten, fielen die Ausbeuten unter asymmetrischer Reaktionsführung mit bis zu 98 % sehr gut aus. Die Enantioselektivitäten lagen meist im sehr guten bis exzellenten Bereich von >99% *ee* für beide Diastereomere. Bei den Reaktionen bei Raumtemperatur wird meist das kinetische *cis*-Produkt gebildet, während bei höheren Temperaturen das thermodynamische *trans*-Produkt bevorzugt gebildet wurde.

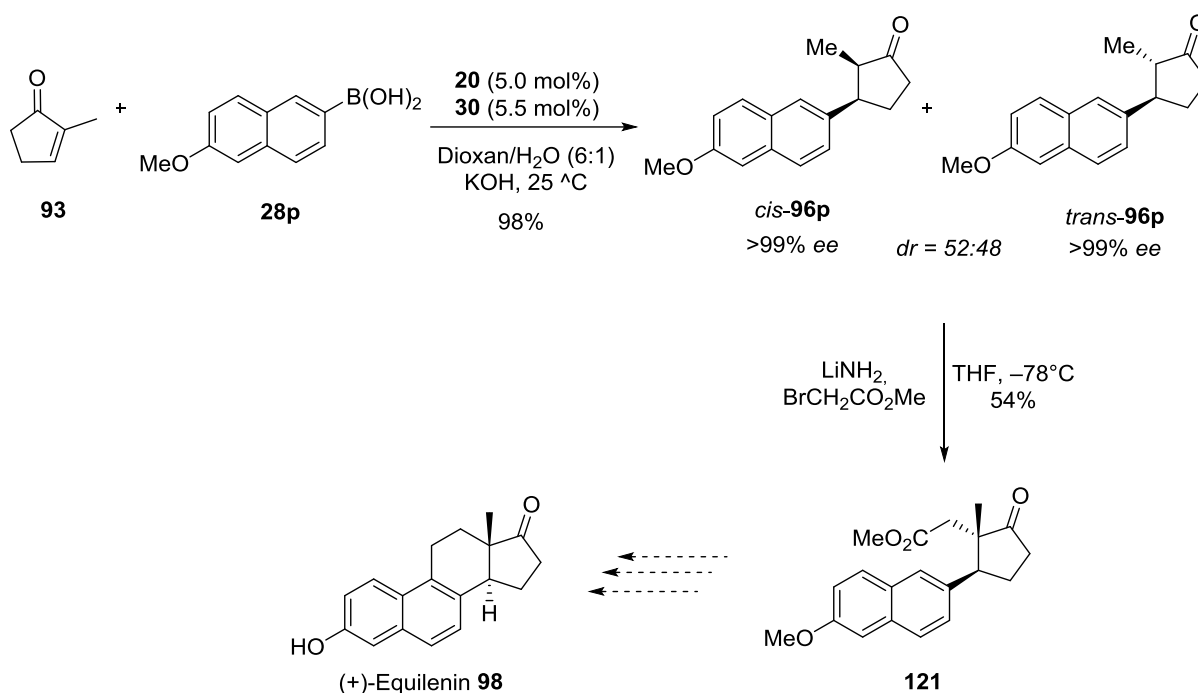


Schema 44: Rh(I)-katalysierte 1,4-Addition an 2-substituierte cyclische Enonen.

Zum Abschluss der methodischen Experimente dieser Arbeit wurde als Anwendungsbeispiel die stereoselektive Synthese des Steroidhormons (+)-Equilenin (**98**) begonnen (Schema 45). Der Aufbau der beiden benachbarten Stereozentren des (+)-Equilenins wurde mit Hilfe der enantioselektiven Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition durchgeführt. Diese Reaktion lieferte die beiden diastereomeren Additionsprodukte *cis*-**96p** und *trans*-**96p** als Schlüsselintermediate in einer Ausbeute von 98 % und in Enantiomerenüberschüssen >99%

Zusammenfassung und Ausblick

ee für beide Diastereomere. Die Diastereoselektivität dieser Reaktion war mit 52:48 für das *cis*-Produkt praktisch nicht vorhanden. Jedoch spielt das für die gewählte Syntheseroute zu (+)-Equilenin (**98**) keine Rolle, da das quartäre Stereozentrum am C-2 Kohlenstoffatom durch eine diastereoselektive Alkylierung eingestellt wird. In dieser Reaktion wurde eine mäßige Ausbeute von 54 % erzielt. Somit wurde der Baustein **121** für die geplante Equileninsynthese in nahezu enantiomerenreiner Form und einer Gesamtausbeute von 53 % über zwei Schritte erhalten.



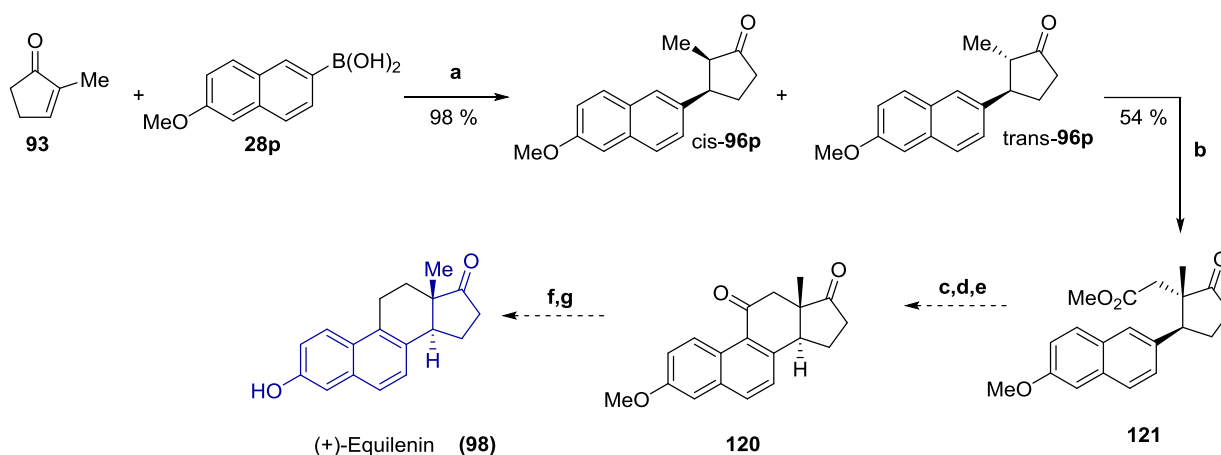
Schema 45: Schlüsselschritte zur enantioselektiven Synthese von (+)-Equilenin (**98**).

Auf dem Feld der Rh(I)-katalysierten 1,4-Addition an 2-substituierten cyclischen Enonen wurden erste gute Ergebnisse gewonnen. So konnten bei den 1,4-Additionen hohe Enantioselektivitäten von bis zu 99% *ee* erreicht werden. Verbesserungsbedarf gibt es jedoch bei den Ausbeuten, die im Allgemeinen mit moderaten Bereich von bis zu 50 % liegen. Die Kontrolle der Diastereoselektivität ist ein ebenfalls bestehendes Problem, da sie bis jetzt kaum kontrollierbar ist. So könnten weitere Basen, wie z.B. Kaliumphosphat, Natriumhydroxid, Triethylamin oder 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin auf ihre Eignung für die Umsetzung untersucht werden. Es könnte auch die Konzentration der Basen variiert werden, um so verbesserte Ausbeuten zu erhalten.

Zusammenfassung und Ausblick

In späteren Arbeiten sollte das Substratspektrum der Reaktion auf weitere substituierte Phenylboronsäuren und, wenn möglich, Heteroarylboronsäuren erweitert werden. Boronsäuren mit Alkenylgruppen sind weitere interessante Substrate.

Nach der erfolgreichen stereoselektiven Synthese des Cyclopentanonderivats mit den beiden Stereozentren des (+)-Equilenins (**98**) muss die Synthesesequenz des Naturstoffs vervollständigt werden. Die nächsten Schritte sind die Zyklisierung zum Sechsring, sowie die Reduktion der Keto-Gruppe, bevor die Entschützung der Methoxygruppe (+)-Equilenin **98** liefert (Schema 46).



Schema 46: Synthese von (+)-Equilenin (**98**) über 1,4-Addition von 2-Naphthylboronsäure (**28p**) an 2-Methylcyclopenten-2-on (**93**). (a) Rh(I) + Ligand **30**; (b) LiNH₂, BrCH₂CO₂, THF; (c) OH-CH₂CH₂-OH, TsOH, Benzol; (d) KOH, MeOH; (e) HF; (f) H₂, Pt/C, PdCl₂; (g) BBr₃, CH₂Cl₂.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

5.1.1 Verwendete Chemikalien

Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss bei Reaktionen: Für Reaktionen wurde die Schenktechnik verwendet.

Wasserfreie Lösungsmittel: Wasserfreie Lösungsmittel wie THF und Methanol wurden von der Firma ACROS ORGANICS bezogen und besitzen eine Reinheit von >99.9 %. Acetonitril wurde getrocknet aus der Lösungsmitteltrocknungsanlage der Firma M. BRAUN des Institutes für Organische Chemie bezogen. Wasserfreies CH₂Cl₂ wurde durch Destillation über Calciumhydrid gewonnen. Außerdem wurde wasserfreies THF durch Destillation über Natrium bis zur Violettfärbung des hinzugegebenen Benzophenons unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Lösungsmittel zur NMR-Analyse: Lösungsmittel wie Chloroform-d₁, Dimethylsulfoxid-d₆, Methanol-d₄, D₂O, Dioxan-d₈ und Benzol-d₆ wurden von der Firma DEUTERO GmbH erworben.

Freeze-pump-thaw-Technik (fpt):^[96] Zur Entgasung von Lösungsmitteln wurde die *fpt*-Methode angewendet. Dazu wurde das entsprechende Lösungsmittel in einem Schlenk-Kolben gefüllt. Der Schlenk-Kolben wurde mit einem Septum verschlossen und das Lösungsmittel in einem Kältebad mit flüssigem Stickstoff eingefroren. Nachdem das Lösungsmittel vollständig gefroren war, wurde der Schlenk-Kolben evakuiert. Nach ca. 5 min wurde der Kolben von der Pumpe getrennt und das Kältebad entfernt. Es wurde gewartet bis das Lösungsmittel vollständig aufgetaut war. Beim Tauvorgang war das Entweichen von Gas aus dem Lösungsmittel zu beobachten. Nach vollständigem Auftauen des Lösungsmittels wurde der Prozess beginnend mit dem Einfrieren so oft wiederholt, bis keine Gasentweichung mehr beim Tauvorgang beobachtet wurde. Der Schlenk-Kolben wurde anschließend mit Schutzgas (Argon oder Stickstoff) geflutet und das entgaste Lösungsmittel konnte danach verwendet werden.

Dünnschichtchromatographie: Chromatographieplatten mit Kieselgel auf Aluminium vom Typ 60 mit Fluoreszenz-Indikator UV₂₅₄ wurden von der Firma MACHERY-Nagel bezogen. Zur Detektion wurde UV-Licht der Wellenlänge 254 nm verwendet. Zusätzlich wurden

Experimenteller Teil

Färbereagenzien wie 1 Gew% Kaliumpermanganat in Wasser mit 8 Gew% K_2CO_3 und 2 Vol% 5%ige NaOH, *p*-Methoxybenzaldehyd in Ethanol mit 20 Vol% Essigsäure und 1 Vol% Schwefelsäure und Cer(IV)-sulfat/Molybdätophosphorsäure in 8%iger Schwefelsäure und anschließendes Erhitzen zur Detektion genutzt.

Flash-Chromatographie:^[97] Die Chromatographie wurde mit Kieselgel der Firma Acros Organics durchgeführt. Es wurde 200 mL Kieselgel und eine Korngröße von 35-70 μm (60 Å) verwendet. Bei der säulenchromatographische Reinigung wurde leichter Überdruck verwendet. Der Säulendurchmesser beträgt (sofern nicht anders angegeben) 4 cm. Das Laufmittelgemisch ist für jede Reaktion separat angegeben.

5.1.2 Instrumentelle Analytik

NMR-Spektroskopie: Die NMR-Spektren wurden mit einem Avance 200-Spektrometer, einem Avance 400-Spektrometer und einem Ascend-400 Spektrometer der Firma BRUKER aufgenommen. Die ^1H Spektren wurden entweder bei einer Frequenz von 200 MHz oder 400 MHz gemessen. Die ^{13}C Spektren wurden mit einer Frequenz von 100 MHz gemessen. Die Signalzuordnung erfolgt über zweidimensionale NMR-Spektroskopie (^1H - ^1H -COSY, HMQC oder HSQC). Räumliche Zuordnungen erfolgten über NOE-Methoden. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm und die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Der Restprotonengehalt der verwendeten deuterierten Lösungsmittel wurde zur Kalibrierung der Spektren verwendet.

Lösungsmittel	^1H -NMR	^{13}C -NMR
Chloroform- d_1	$\delta = 7.24$ ppm	$\delta = 77.00$ ppm
DMSO- d_6	$\delta = 2.50$ ppm	$\delta = 39.70$ ppm
Methanol- d_4	$\delta = 3.31$ ppm	$\delta = 49.15$ ppm
Dioxan- d_8	$\delta = 3.53$ ppm	$\delta = 66.66$ ppm
Benzol- d_6	$\delta = 7.16$ ppm	$\delta = 128.06$ ppm
D $_2$ O	$\delta = 4.79$ ppm	

Experimenteller Teil

Die Signalmultiplizität wird wie folgt angegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. Alle anderen Kombinationen, wie z.B. dd, dt, ddd, etc. der Multiplizitäten ergeben sich aus den oben genannten Signalmultiplizitäten. Die NMR-Spektren wurden, soweit nicht anders vermerkt, bei einer Temperatur von 298 K aufgenommen.

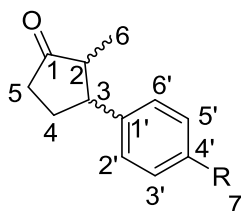
Massenspektrometrie: Massenspektren wurden nach dem Elektrosprayverfahren (ESI) an einem Micromass LCT der Firma WATERS gemessen. Die Injektion erfolgt an einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695) im Loop-Modus. Messungen, die nach dem Elektronenstoßverfahren (EI) vorgenommen wurden, wurden mit einer Ionisierungsenergie von 70 eV an einem GCT Spektrometer der Firma MICROMASS (Direkteinlass HR-EI-MS) gemessen.

Gaschromatographische Analysen: Zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen wurden GC-Analysen mit einem HP 5890 II Gerät der Firma HEWLETT-PACKARD durchgeführt. Es wurde eine Säule mit chiraler stationärer Phase vom Typ Hydrodex- β -6-TBDM (Macharey-Nagel, Länge 25 m, S2 Durchmesser 0.25 mm, Cat. Nr. 723381, Säulen Nr. 20984/62) mit Wasserstoff als Trägergas und einem Flammenionisationsdetektor verwendet. Der Wasserstoffstrom ist während der Messung konstant. Die Messmethoden sind den Versuchsvorschriften zu entnehmen.

Spezifische Drehwerte $[\alpha]_D$: Die Bestimmung der spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D$ wurden mit einem Polarimeter des Typs PERKIN-ELMER 341 bei einer Wellenlänge von 593.3 nm (Natrium-D-Linie) in einer Quarzglaszelle der Länge 1 dm aufgenommen. Lösungsmittel und Probenkonzentrationen c (in g/100 mL) sind den jeweiligen Versuchsbeschreibungen zu entnehmen.

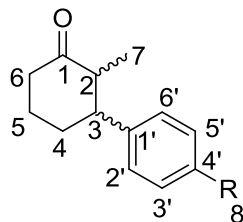
Für die Auswertung der ^1H bzw. ^{13}C Spektren werden die Atome der u.a. Moleküle wie folgt nummeriert:

Allgemeine Nummerierung bei 2,3-disubstituierten Cyclopentanderivaten mit 3-Phenylresten.

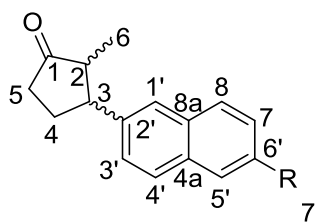


Experimenteller Teil

Allgemeine Nummerierung bei 2,3-disubstituierten Cyclohexanderivaten mit 3-Phenylresten.



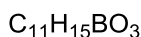
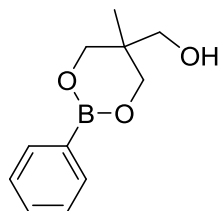
Allgemeine Nummerierung bei 2,3-disubstituierten Cyclopentanderivaten mit 3-Naphthylderivaten.



5.2 Chemische Synthesen

5.2.1 Synthesen der Triolborate

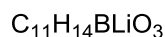
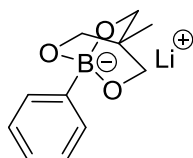
(5-Methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan-5-yl)methanol (105a)^[93]



Molecular Weight: 206.04

Phenylboronsäure (**28a**) (12.19 g, 100.0 mmol 1.0 Äq.) und Tri(hydroxymethyl)ethan (12.02 g, 100.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden in Toluol (200 mL) für 4 h an einem Dean-Stark-Apparat unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Produkt ohne weitere Aufarbeitung für die nächste Reaktion zur Synthese von Triolborat (**Li 83a**) eingesetzt.

Lithium-4-methyl-1-phenyl-2,6,7-trioxa-1-bicyclo[2.2.2]octan-1-borat (Li 83a)^[93]



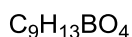
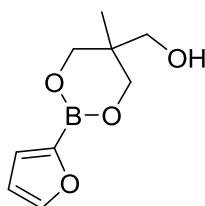
Molecular Weight: 211.98

In einem Rundkolben wurde zu Phenyl-dioxaborinan (**105a**) (6.2 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (80 mL) Lithiumhydroxid (0.72 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch an einem Dean-Stark-Apparat für 4 h unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt wurde als farbloses Pulver (5.80 g, 22.8 mmol, 76 %) erhalten.^[93]

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.59 – 0.30 (m, 3H, CH₃), 3.62 – 3.54 (m, 6H, CH₂), 7.16 – 6.74 (m, 3H, Ar), 7.45 – 7.18 (m, 2H, Ar) ppm.

Experimenteller Teil

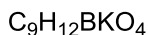
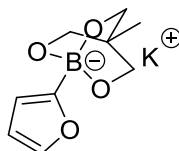
[5-Methyl-2-(2-furanyl)-1,3,2-dioxaborinan-5-yl]methanol (105c)^[94]



Molecular Weight: 196.01

2-Furanylboronsäure (**28c**) (2.00 g, 17.9 mmol, 1.0 Äq.) und Tri(hydroxymethyl)ethan (2.15 g, 17.9 mmol, 1.0 Äq.) wurden in Toluol (50 mL) für 4 h an einem Dean-Stark-Apparat unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Produkt ohne weitere Aufarbeitung für die nächste Reaktion zur Synthese von Triolborat (**K 83c**) eingesetzt.

Kalium-1-(furan-2-yl)-4-methyl-2,6,7-trioxa-1-bicyclo[2.2.2]octan-1-borat (K 83c)^[94]



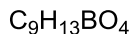
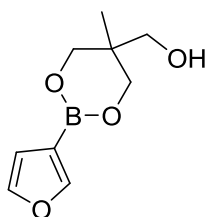
Molecular Weight: 234.10

In einem Rundkolben wurde zu 2-Furandioxaborinan (**105c**) (3.51 g, 17.9 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (50 mL) Kaliumhydroxid (1.00 g, 17.9 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch an einem Dean-Stark-Apparat für 4 h unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt, was das Produkt als farbloses Pulver (2.78 g, 11.9 mmol, 66 %) lieferte.^[94]

¹H NMR (200 MHz, D₂O): δ = 0.77 (s, 3H, CH₃), 3.40 (s, 6H, CH₂), 6.41 – 6.11 (m, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 1H) ppm.

Experimenteller Teil

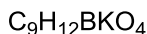
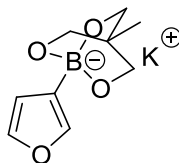
[5-Methyl-2-(3-furanyl)-1,3,2-dioxaborinan-5-yl]methanol (105b)^[94]



Molecular Weight: 196.01

3-Furanylboronsäure (**28b**) (1.00 g, 9.10 mmol, 1.0 Äq.) und Tri(hydroxymethyl)ethan (1.1 g, 9.1 mmol, 1.0 Äq.) wurden in Toluol (20 mL) für 4 h an einem Dean-Stark-Apparat unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Produkt ohne weitere Aufarbeitung für die nächste Reaktion zur Synthese von Triolborat **K 83b** eingesetzt.

Kalium-1-(furan-3-yl)-4-methyl-2,6,7-trioxa-1-bicyclo[2.2.2]octan-1-borat (K 83b)^[94]



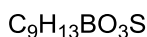
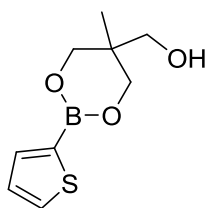
Molecular Weight: 234.10

In einem Rundkolben wurde zu 3-Furanyldioxaborinan **105b** (1.47 g, 7.5 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (20 mL) Kaliumhydroxid (0.43 g, 7.5 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch an einem Dean-Stark-Apparat für 4 h unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt, was das Produkt als farbloses Pulver (1.42 g, 6.1 mmol, 81 %) lieferte.^[94]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.51 (s, 3H, CH₃), 3.53 (s, 6H, CH₂), 6.29 – 6.09 (m, 1H), 7.13 – 6.94 (m, 1H), 7.40 – 7.21 (m, 1H) ppm.

Experimenteller Teil

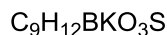
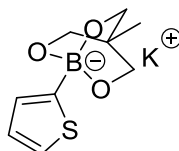
[5-Methyl-2-(3-thienyl)-1,3,2-dioxaborinan-5-yl]methanol (105d)^[95]



Molecular Weight: 212.07

2-Thienylboronsäure (**28d**) (1.00 g, 7.8 mmol, 1.0 Äq.) und Tri(hydroxymethyl)ethan (0.94 g, 7.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Toluol (20 mL) für 4 h an einem Dean-Stark-Apparat unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Produkt ohne weitere Aufarbeitung für die nächste Reaktion zur Synthese von Triolborat (**K83d**) eingesetzt.

Kalium-4-methyl-1-(thien-2-yl)-2,6,7-trioxa-1-bicyclo[2.2.2]octan-1-borat (K 83d)^[95]



Molecular Weight: 250.16

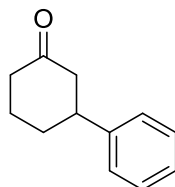
In einem Rundkolben wurde zu 2-Thienyldioxaborinan (**105d**) (1.66 g, 7.8 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (20 mL) Kaliumhydroxid (0.44 g, 7.8 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch an einem Dean-Stark-Apparat für 4 h unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt, was das Produkt als farbloses Pulver (0.73 g, 2.9 mmol, 38 %) lieferte.^[95]

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.47 (s, 3H, CH₃), 3.55 (s, 6H, CH₂), 6.72 (dd, *J* = 3.2, 1.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 4.6, 3.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 4.6, 1.0 Hz, 1H) ppm.

Experimenteller Teil

5.2.2. Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Aryl- und Heteroaryl-Boronsäuren an 2-Cyclohexenon.

3-Phenylcyclohexanon (28a)



C₁₂H₁₄O

Molecular Weight: 174.24

Durchführung unter racemischen Bedingungen, Variante A

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde [Rh(cod)OH]₂ (7.11 mg, 1.5 μmol, 1.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid (*c* = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexenon (**27**) (100.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit einem Boronsäurederivat (Tab. 16) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. DC-Kontrolle: (PE:EtOAc / 2:1). Nach beendeter Reaktion wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulen-chromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) lieferte das Produkt als leicht gelbliches Öl (Tab. 16).

Experimenteller Teil

Tabelle 16: Daten der 1,4-Addition mit Phenylboronsäure an 2-Cyclohexenon unter racemischen Bedingungen.

Eintrag	Boronsäurederivat		Ausbeute
	Derivat	Angaben	
1	NBu ₄ 83a	698.1 mg, 1.6 mmol, 1.5 Äq.	101.0 mg, 0.6 mmol, 56 %
2	K 83a	380.1 mg, 1.6 mmol, 1.5 Äq.	177.2 mg, 1.0 mmol, 98 %
3	86a	268.0 mg, 1.6 mmol, 1.5 Äq.	164.3 mg, 1.0 mmol, 90 %
4	Li 83a	330.7 mg, 1.6 mmol, 1.5 Äq.	155.5 mg, 0.9 mmol, 87 %

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen, Variante A

In einer Glove Box wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (6.06 mg, 1.5 µmol, 1.5 mol%) und Fuco enoPhos (**71**) (10.2 mg, 3.4 µmol, 3.3 mol%) abgewogen, in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid (*c* = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexenon (**27**) (100.0 mg, 1.0 mmol 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit einem Boronsäurederivat (sTab. 17) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. DC-Kontrolle: (PE:EtOAc / 2:1). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erzielte das Produkt als leicht gelbliches Öl (Tab. 17).

Experimenteller Teil

Tabelle 17: Daten der 1,4-Addition mit Phenylboronsäure an 2-Cyclohexenon unter asymmetrischen Bedingungen.

Eintrag	Boronsäurederivat		Ausbeute
	Derivat	Angaben	
1	NBu ₄ 83a	698.1 mg, 1.6 mmol, 1.5 Äq.	23.3 mg, 0.2 mmol, 19 %
2	K 83a	380.1 mg, 1.6 mmol, 1.5 Äq.	15.1 mg, 0.1 mmol, 9 %
3	86a	268.0 mg, 1.6 mmol, 1.5 Äq.	-
4	Li 83a	330.7 mg, 1.6 mmol, 1.5 Äq.	158.7 mg, 0.9 mmol, 87 %

Durchführung unter racemischen Bedingungen, Variante B

Unter Schutzgasatmosphäre wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexenon (**27**) (100.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit Verbindung **83aa** (441.0 mg, 2.1 mmol, 2 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °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 wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als gelbliches Öl (155.0 mg, 0.9 mmol, 86 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen, Variante B

Unter Argonatmosphäre wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Fuco enoPhos (**71**) (17.0 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt.

Experimenteller Teil

2-Cyclohexenon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit einem Boronsäurederivat (Tab. 18) versetzt und für 16 h bei 25 °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 wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als gelbliches Öl (Tab. 18).

Tabelle 18: Daten der 1,4-Addition mit Phenylboronsäure an 2-Cyclohexenon unter asymmetrischen Bedingungen mit veränderten Reaktionsparametern.

Eintrag	Boronsäurederivat		Ausbeute
	Derivat	Angaben	
1	86a	429.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	175.6 mg, 1.0 mmol, 97 %
2	83aa	528.4 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	160.0 mg, 1.0 mmol, 88 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.91–1.69 (m, 2 H), 2.21 – 2.01 (m, 2 H), 2.64 – 2.30 (m, 4 H), 2.99 (tt, 1H, J = 11.7 Hz, J = 4.0 Hz), 7.37 – 7.17 (m, 5H, Ph) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.5 (CH₂), 32.8 (CH₂), 41.2 (CH₂), 44.7 (CH), 48.9 (CH₂), 126.5 (CH, Ar), 126.7 (CH, Ar), 128.7 (CH, Ar), 144.3 (C_q, Ar), 211.0 (C_q, C=O) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₁₂H₁₅O [M + H]⁺ 175.1045; gefunden: 175.1123.

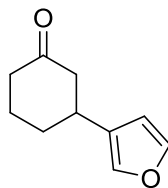
Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

Starttemperatur 50°C, von 50°C bis 100°C Heizrate 2°C/min, von 100°C bis 160°C Heizrate 0.5°C/min. Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac*-**28a**: t_R = 94.93 min und t_R = 96.22 min. Asymmetrisch: t_R = 95.30 min (Hauptkomponente, *R*), t_R = 96.23 min (Nebenkomponente, *S*).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +20.7 (c = 1.0, CHCl₃), 97% *ee*

Experimenteller Teil

3-(3'-Furanyl)cyclohexanon (28b)



C₁₀H₁₂O₂
Molecular Weight: 164.20

Durchführung unter racemischen Bedingungen, Variante A

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde [Rh(cod)OH]₂ (7.11 mg, 1.5 μmol, 1.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid (*c* = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexanon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 3-Furanylboronsäurepinacolester (303.0 mg, 1.6 mmol, 1.5 Äq) versetzt und für 16 h bei 25 °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 wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) lieferte das Produkt als gelbes Öl (35.2 mg, 0.2 mmol, 20 %).

Durchführung unter racemischen Bedingungen, Variante B

Unter Schutzgasatmosphäre wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 2.6 μmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexanon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 3-Furanylboronsäurepinacolester (404.0 mg, 2.0 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °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 wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen

Experimenteller Teil

Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als gelbes Öl (123.7 mg, 0.8 mmol, 72 %).

Durchführung unter racemischen Bedingungen mit CH₂Cl₂ als Lösungsmittel

Unter Schutzgasatmosphäre wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem CH₂Cl₂ (3.2 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid (*c* = 1 mol/L, 0.3 mL, 1.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexenon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol 1.0 Äq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 3-Furanylboronsäurepinacolester (404.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) lieferte das Produkt als gelbes Öl (126.3 mg, 0.8 mmol, 74 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen, Variante B

Unter Schlenkbedingungen wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Ligand (Tab. 19) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat (*c* = 2 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexenon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit einem Boronsäurederivat (Tab. 19) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das

Experimenteller Teil

Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) lieferte das Produkt als gelbes Öl (Tab 19).

Tabelle 19: Daten der 1,4-Addition mit 3-Furanylboronsäure an 2-Cyclohexenon unter asymmetrischen Bedingungen, Variante B

Eintrag	Boronsäurederivat		Ligand		Ausbeute
	Derivat	Angaben	Nr.	Angaben	
1	86b	403.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	71	17.0 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%	63.2 mg, 0.4 mmol, 38 %
2	K 83b	486 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	71	17.0 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%	27.8 mg, 0.2 mmol, 17 %

Durchführung unter racemischen Bedingungen Variante B mit Spritzenpumpe für die Zugabe des Boronsäurederivats

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (11.9 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat ($c = 2.0$ mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexenon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Mit einer Spritzenpumpe wurde 3-Furanylboronsäurepinacolester (404.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.) in Dioxan (1.4 mL) über 8 h hinzugegeben und die Mischung für weitere 8 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als gelbes Öl (120.7 mg, 0.7 mmol, 71 %).

Experimenteller Teil

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen Variante B mit Spritzenpumpe für die Zugabe des Boronsäurederivats

Unter Argonatmosphäre wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (10.1 mg, 2.6 μmol , 2.5 mol%) und (*S,S*)-Ph-Bod **30** (13.4 mg, 5.6 μmol , 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat ($c = 2.0 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexanon (**27**) (100 mg, 1.04 mmol 1.0 Äq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Mit einer Spritzenpumpe wurde 3-Furanylboronsäure-pinacolester (404.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.) in Dioxan (1.4 mL) über 8 h hinzugegeben und die Mischung für weitere 8 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als gelbes Öl (163.3 mg, 1.0 mmol, 95 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.79 - 1.68$ (m, 2H), 2.13 – 2.00 (m, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 3H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.97 (tt, $J = 10.6 \text{ Hz}$, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.31 – 6.24 (m, 1H, Ar), 7.21 (d, 1H, $J = 1.3 \text{ Hz}$, Ar), 7.39 – 7.31 (m, 1H, Ar), ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.8$ (CH_2), 31.7 (CH_2), 35.2 (CH), 41.2 (CH_2), 47.9 (CH_2), 109.1 (CH, Ar), 128.4 (C_q , Ar), 138.1 (CH, Ar), 143.1 (CH, Ar), 210.7 (C_q , C=O), ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 165.0837; gefunden: 165.0916.

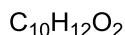
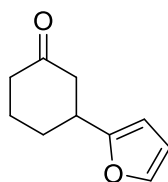
Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

Starttemperatur 50°C, von 50°C bis 100°C Heizrate 2°C/min, von 100°C bis 160°C Heizrate 0.5 °C/min. Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac*-**28b**: $t_R = 67.46 \text{ min}$ und $t_R = 69.09 \text{ min}$. Asymmetrisch (*fuco* enoPhos (**71**)): $t_R = 67.04 \text{ min}$ (Hauptkomponente, *R*), $t_R = 69.11 \text{ min}$ (Nebenkompente, *S*). Asymmetrisch (*galacto* enoPhos (**74**)): $t_R = 67.47 \text{ min}$ (Nebenkompente, *R*) $t_R = 68.67 \text{ min}$ (Hauptkomponente, *S*).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +3.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3), 89% *ee* mit Ligand **71**.

Experimenteller Teil

3-(2'-Furanyl)cyclohexanon (28c)



Molecular Weight: 164.20

Durchführung unter racemischen Bedingungen, Variante B

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (11.9 mg, 2.6 μmol , 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat ($c = 2 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexanon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol 1.0 Äq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss einem Boronsäurederivat (Tab. 20) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als bräunliches Öl (Tab. 20).

Tabelle 20: Daten der 1,4-Addition mit 2-Furanylboronsäure an 2-Cyclohexanon unter racemischen Bedingungen, Variante B.

Eintrag	Boronsäurederivat		Ausbeute
	Derivat	Angaben	
1	86c	400.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	23.2 mg, 0.1 mmol, 13 %
2	83cc	440.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	47.2 mg, 0.3 mmol, 28 %

Experimenteller Teil

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen, Variante B

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (10.1 mg, 2.6 μmol , 2.5 mol%) und Ligand (Tab. 21) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat ($c = 2.0 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexenon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss einem Boronsäurederivat (Tab. 21) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als bräunliches Öl (Tab. 21).

Tabelle 21: Daten der 1,4-Addition mit 2-Furanylboronsäure an 2-Cyclohexenon unter asymmetrischen Bedingungen, Variante B

Eintrag	Boronsäurederivat		Ligand		Ausbeute
	Derivat	Angaben	Nr.	Angaben	
1	86c	400.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	71	17.0 mg, 5.6 μmol , 5.5 mol%	16.9 mg, 0.1 mmol, 10 %
2	83cc	400.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	71	17.0 mg, 5.6 μmol , 5.5 mol%	24.1 mg, 0.2 mmol, 15 %
3	86c	400.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	30	13.4 mg, 5.6 μmol , 5.5 mol%	53.8 mg, 0.3 mmol, 32 %
4	83cc	400.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	30	13.4 mg, 5.6 μmol , 5.5 mol%	44 mg, 0.3 mmol, 26 %

Experimenteller Teil

Durchführung unter racemischen Bedingungen, Variante B mit Spritzenpumpe für die Zugabe des Boronsäurederivats

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (11.9 mg, 2.6 μmol , 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat ($c = 2.0 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zu der Reaktionslösung gegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexenon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Mit einer Spritzenpumpe wurde 2-Furanylboronsäure-pinacolester (404.0 mg, 2.1 mmol, 1.4 mL, 2.0 Äq.) in Dioxan (1.4 mL) über 8 h hinzugegeben und die Mischung für weitere 8 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als bräunliches Öl (34.6 mg, 0.2 mmol, 21 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen, Variante B mit Spritzenpumpe für die Zugabe des Boronsäurederivats

Unter Argonatmosphäre wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (10.1 mg, 2.6 μmol , 2.5 mol%) und Ligand (Tab. 22) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat ($c = 2.0 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexenon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol 1.0 Äq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Mit einer Spritzenpumpe wurde 2-Furanylboronsäurepinacolester (404.0 mg, 2.1 mmol, 8 h, 2.0 Äq.) in Dioxan (1.4 mL) über 8 h hinzugegeben und die Mischung für weitere 8 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde

Experimenteller Teil

in vacuo entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als bräunliches Öl (Tab. 22).

Tabelle 22: Daten der 1,4-Addition mit 2-Furanylboronsäure an 2-Cyclohexenon unter asymmetrischen Bedingungen, Variante B mit Spritzenpumpe.

Eintrag	Ligand		Ausbeute
	Nr.	Angaben	
1	30	13.4 mg, 5.6 μmol , 5.5 mol%	40.6 mg, 0.3 mmol, 25 %
2	70	17.0 mg, 5.6 μmol , 5.5 mol%	33.1 mg, 0.2 mmol, 20 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.91 – 1.67 (m, 2H), 2.20 – 1.95 (m, 2H), 2.53 – 2.31 (m, 3H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 3.17 (tt, 1H, J = 10.0 Hz, J = 4.3 Hz), 5.99 (d, 1H, J = 3.2 Hz, Ar), 6.26 (dd, 1H, J = 3.1 Hz, J = 1.9 Hz, Ar), 7.30 (d, 1H, J = 1.9 Hz, Ar), ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.4 (CH_2), 29.9 (CH_2), 37.5 (CH), 41.2 (CH_2), 45.6 (CH_2), 104.4 (CH, Ar), 110.0 (CH, Ar), 141.3 (CH, Ar), 157.1 (C_q , Ar), 210.2 (C_q , C=O), ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 165.0837; gefunden: 165.0916.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

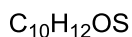
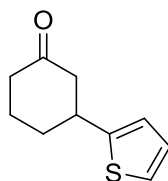
Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2 °C/min, von 100 °C bis 160 °C Heizrate 0.5 °C/min. Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac*-**28c**: t_R = 54.69 min und t_R = 57.35 min. Asymmetrisch (*fuco* enoPhos) (**71**): t_R = 54.66 min (Hauptkomponente, *R*), t_R = 57.56 min (Nebenkomponente, *S*). Asymmetrisch (*S,S* Phenyl-Bod) (**30**): t_R = 54.96 min (Nebenkomponente, *R*), t_R = 57.58 min (Hauptkomponente, *S*).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -21.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3), 71% *ee* mit Ligand **30**.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 17.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3), 86% *ee* mit Ligand **71**.

Experimenteller Teil

3-(2'-Thienyl)cyclohexanon (28d)



Molecular Weight: 180.27

Durchführung unter racemischen Bedingungen, Variante B mit Spritzenpumpe für die Zugabe des Boronsäurederivats

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (11.9 mg, 2.6 μmol , 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat ($c = 2.0 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexanon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Mit einer Spritzenpumpe wurde 2-Thienylboronsäurepinacolester (440.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.) in Dioxan (1.4 mL) über 8 h hinzugegeben und die Mischung für weitere 8 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als farbloses Öl (72.4 mg, 0.4 mmol, 40 %).

Durchführung unter racemischen Bedingungen, Variante B

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (11.9 mg, 2.6 μmol , 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat ($c = 2.0 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexanon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit einem Boronsäurederivat (Tab. 23) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit

Experimenteller Teil

gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als farbloses Öl (Tab. 23).

Tabelle 23: Daten der 1,4-Addition mit 2-Thienylboronsäure an 2-Cyclohexenon unter racemischen Bedingungen, Variante B.

Eintrag	Boronsäurederivat		Ausbeute
	Derivat	Angaben	
1	86d	440.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	54.2 mg, 0.3 mmol, 30 %
2	K 83d	440.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	33.6 mg, 0.2 mmol, 18 %

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen, Variante B

Unter Schutzgas wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Ligand (Tab. 24) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexenon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit einem Boronsäurederivat (Tab. 24) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als farbloses Öl (Tab. 24).

Experimenteller Teil

Tabelle 24: Daten der 1,4-Addition mit 2-Thienylboronsäure an 2-Cyclohexenon bei asymmetrischen Bedingungen, Variante B.

Eintrag	Boronsäurederivat		Ligand		Ausbeute
	Derivat	Angaben	Nr.	Angaben	
1	86d	440.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	71	17.0 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%	19.5 mg, 0.1 mmol, 11 %
2	K 83d	440.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	71	17.0 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%	6.2 mg, 0.03 mmol, 3 %
3	86d	440.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	30	13.4 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%	70.4 mg, 0.3 mmol 32 %
4	K 83d	440.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.	30	13.4 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%	64.6 mg, 0.3 mmol 30 %

Durchführung unter racemischen Bedingungen, Variante B mit Spritzenpumpe für die Zugabe des Boronsäurederivats

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (11.9 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat ($c = 2.0 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexenon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Mit einer Spritzenpumpe wurde 2-Thienylboronsäurepinacolester (440.0 mg, 2.08 mmol, 2.0 Äq.) in Dioxan (1.4 mL) über 8 h hinzugegeben und die Mischung für weitere 8 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als farbloses Öl (72.4 mg, 0.4 mmol, 40 %).

Experimenteller Teil

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen, Variante B mit Spritzenpumpe für die Zugabe des Boronsäurederivats

Unter Argonatmosphäre wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (10.1 mg, 2.6 μmol , 2.5 mol%) und (*S,S*)-Ph-Bod **30** (13.4 mg, 5.6 μmol , 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat ($c = 2 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexenon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol 1.0 Äq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Mit Spritzenpumpe wurde 2-Thienylboronsäurepinacolester (404.0 mg, 2.1 mmol, 8 h, 2.0 Äq.) in Dioxan (1.4 mL) hinzugegeben und die Mischung für weitere 8 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als gelbliches Öl (50.0 mg, 0.3 mmol, 28 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.92 - 1.69$ (m, 2H), 2.56 – 2.08 (m, 5H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 3.32 (tt, 1H, $J = 11.0 \text{ Hz}$, $J = 3.7 \text{ Hz}$), 6.81 (d, 1H, $J = 3.5 \text{ Hz}$, Ar), 6.92 (dd, 1H, $J = 5.1 \text{ Hz}$, $J = 3.5 \text{ Hz}$, Ar), 7.16 (d, 1H, $J = 5.1 \text{ Hz}$, Ar) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.9$ (CH_2), 33.8 (CH_2), 39.7 (CH), 41.1 (CH_2), 49.4 (CH_2), 122.8 (CH, Ar), 123.3 (CH, Ar), 126.7 (CH, Ar), 148.3 (C_q , Ar), 210.0 (C_q , C=O), ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_1\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 181.0609; gefunden: 181.0687.

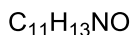
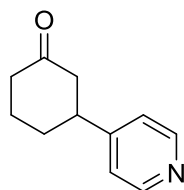
Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2 °C/min, von 100 °C bis 160 °C Heizrate 0.5 °C/min. Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac*-**28d**: $t_R = 90.86.69 \text{ min}$ und $t_R = 91.80 \text{ min}$. Asymmetrisch (*fuco enoPhos*) (**71**): $t_R = 90.61 \text{ min}$ (Hauptkomponente, *R*), $t_R = 91.89 \text{ min}$ (Nebenkomponente, *S*). Asymmetrisch (*S,S*-Phenyl-Bod) (**30**): $t_R = 91.13 \text{ min}$ (Nebenkomponente, *R*), $t_R = 91.89 \text{ min}$ (Hauptkomponente, *S*).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -9.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3), 93% *ee* mit Ligand **71**.

Experimenteller Teil

3-(4'-Pyridinyl)cyclohexanon (28g)



Molecular Weight: 175.23

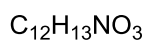
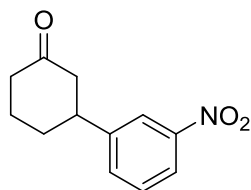
Durchführung unter racemischen Bedingungen, Variante B

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (11.9 mg, 2.6 μmol , 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat ($c = 2.0 \text{ mol/L}$, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexanon (**27**) (100 mg, 1.04 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 4-Pyridinylboronsäurepinacolester (489.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als braunes Öl (56.8 mg, 0.32 mmol, 31 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.90 - 1.69$, (m, 2 H), 2.63 – 2.29 (m, 4 H), 3.00 (tt, 1H, $J = 11.5 \text{ Hz}$, $J = 3.9 \text{ Hz}$), 7.13 (d, 2H, $J = 6.1 \text{ Hz}$, Ar), 8.53 (d, 2H, $J = 6.1 \text{ Hz}$, Ar) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.2$ (CH_2), 31.8 (CH_2), 41.0 (CH_2), 43.7 (CH), 47.6 (CH_2), 122.0 (CH, Ar), 149.9 (CH, Ar), 153.0 (C_q , Ar), 209.7 (C_q , C=O), ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 176.0997; gefunden: 176.1075.

Experimenteller Teil

3-(3'-Nitrophenyl)cyclohexanon (28h)



Molecular Weight: 219.24

Durchführung unter racemischen Bedingungen, Variante B

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (7.11 mg, 1.5 μmol , 1.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexanon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 3-Nitrophenylboronsäure (260.0 mg, 1.6 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (201.0 mg, 0.9 mmol, 89 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen, Variante A

In einer Glove Box wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (6.06 mg, 1.5 μmol , 1.5 mol%) und Fuco enoPhos (**71**) (10.2 mg, 3.4 μmol , 3.3 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexanon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung

Experimenteller Teil

für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 3-Nitrophenylboronsäure (260.0 mg, 1.5 mmol, 1.5 Äq) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (138.7 mg, 0.6 mmol, 61 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.96 – 1.72 (m, 2H), 2.22 – 2.06 (m, 2H), 2.66 – 2.32 (m, 4H), 3.17 – 3.05 (m, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 8.11 – 8.07 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 209.6 (C_q, CO), 25.3 (CH₂), 32.5 (CH), 41.0 (CH₂), 44.3 (CH₂), 48.5 (CH₂), 121.5 (CH, Ar), 121.9 (CH, Ar), 129.7 (CH, Ar), 133.0 (CH, Ar), 146.2 (C_q, Ar), 148.6 (C_q, Ar) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₁₂H₁₃NO₃ [M + Na]⁺ 242.0793; gefunden: 242.0795.

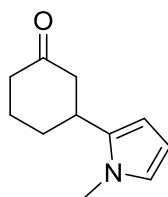
Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2 °C/min, von 100 °C bis 160 °C Heizrate 0.5 °C/min. Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac*-**28h**: t_R = 181.30 min und t_R = 191.66 min. Asymmetrisch (*fuco* enoPhos) (**71**): t_R = 191.63 min (Hauptkomponente, *R*), Nebenkomponente unterhalb der Nachweisgrenze.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +7.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃), >99% *ee* mit Ligand **71**.

Experimenteller Teil

3-(*N*-Methyl-2'-pyrrolyl)cyclohexanon (**28g**)



C₁₁H₁₅NO

Molecular Weight: 177.25

Durchführung unter racemischen Bedingungen, Variante B

Unter Schutzgasatmosphäre wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 2.6 μmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexanon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 1-*N*-Methyl-2-pyrrolyl-boronsäurepinacolester (440.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als gelbliches Öl (184.4 mg, 1.0 mmol, 99 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen, Variante B

Unter Argonatmosphäre wurden [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 μmol, 2.5 mol%) und Fuco enoPhos (**71**) (17.0 mg, 5.6 μmol, 5.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat (*c* = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexanon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 1-*N*-Methyl-2-pyrrolyl-boronsäurepinacolester (440.0 mg, 2.1 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit

Experimenteller Teil

gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als gelbliches Öl (150.0 mg, 0.9 mmol, 82 %).

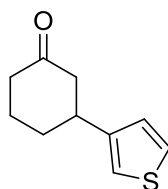
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.84 – 1.67 (m, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 2H), 2.51 – 2.30 (m, 3H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 3.11 – 2.94 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 5.92 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, J = 1.8 Hz, Ar), 6.06 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, J = 2.7 Hz, Ar), 6.53 (dd, 1H, J = 2.7 Hz, J = 1.8 Hz, Ar) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.0 (CH₂), 31.6 (CH₂), 36.1 (CH), 41.2 (CH₂), 48.0 (CH₂), 109.9 (CH, Ar), 104.46 (CH, Ar), 106.8 (C_q, Ar), 121.7 (CH, Ar), 135.5 (CH, Ar), 210.7 (C_q, C=O) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₁₁H₁₆NO₂ [M + H]⁺ 178.1154; gefunden: 178.1232.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2 °C/min, von 100 °C bis 160 °C Heizrate 0.5 °C/min. Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *rac*-**28q**: t_R = 100.76 min und t_R = 104.86 min. Asymmetrisch (*fuco* enoPhos) (**71**): t_R = 100.55 min (Hauptkomponente, *R*), t_R = 105.20 min (Nebenkomponente, *S*).

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +10.3 (c = 1.0, CHCl₃), >82% *ee* mit Ligand **71**.

3-(3'-Thienyl)cyclohexanon (28f)



C₁₀H₁₂OS

Molecular Weight: 180.27

Unter Schutzgasatmosphäre wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 2.6 μ mol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (1.4 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumphosphat (c = 2.0 mol/L, 2.1 mL, 4.2 mmol) wurde zugegeben, und es

Experimenteller Teil

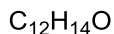
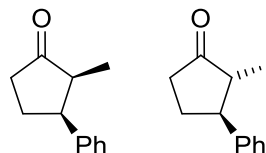
wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Cyclohexenon (**27**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Mit Spritzenpumpe wurde 3-Thienylboronsäure-pinacolester (440.0 mg, 2.1 mmol, 8 h, 2.0 Äq.) in Dioxan (1.4 mL) zugegeben und die Mischung für weitere 8 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 2:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 8:1) erbrachte das Produkt als farbloses Öl (132.1 mg, 0.7 mmol, 73 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.88 – 1.67 (m, 2H), 2.20 – 2.00 (m, 2H), 2.54 – 2.27 (m, 3H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 3.14 (tt, 1H, J = 11.0 Hz, J = 4.0 Hz), 7.03 – 6.89 (m, 2H, Ar), 7.37 – 7.17 (m, 1H, Ar) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.0 (CH₂), 32.3 (CH₂), 39.8 (CH), 41.2 (CH₂), 48.5 (CH₂), 119.5 (CH, Ar), 125.9 (CH, Ar), 126.4 (CH, Ar), 145.3 (C_q, Ar), 210.8 (C_q, C=O) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₁₀H₁₃O₁S₁ [M + H]⁺ 181.0609; gefunden: 181.0687.

Experimenteller Teil

5.2.3 Asymmetrische Rhodium(I)-katalysierte 1,4-Addition von Arylboronsäuren an substituierte Enone

rac-cis- und trans-2-Methyl-3-phenylcyclopentanon (rac-96a)



Molecular Weight: 174.24

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 25 °C

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (11.9 mg, 2.6 μmol , 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit Phenylboronsäure (**28a**) (317.1 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (50.9 mg, 0.7 mmol, *cis:trans* = 59:41, 66 %).

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 60 °C

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (11.9 mg, 2.6 μmol , 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit Phenylboronsäure (**28a**) (317.1 mg, 2.6 mmol,

Experimenteller Teil

2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (5.0 mg, 2.9 µmol, *cis:trans* = 62:38, 3 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen mit (S,S)-Bod **30** bei 25 °C

In einer Glove Box wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Ligand **30** (14.5 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser (*c* = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde Phenylboronsäure (**28a**) (317.1 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (140.1 mg, 0.8 mmol, *cis:trans* = 67:33, 78 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen mit *fuco*-enoPhos **71** bei 25 °C

Unter Argonatmosphäre wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Ligand **71** (17.0 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser (*c* = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die

Experimenteller Teil

Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde Phenylboronsäure (**28a**) (317.1 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (15.0 mg, 8.6 µmol, *cis:trans* = 59:41, 8 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen mit Ligand **120** bei 25 °C

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Ligand **120** (12.3 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde Phenylboronsäure (**28a**) (317.1 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (53.1 mg, 0.3 mmol, *cis:trans* = 50:50, 29 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen mit (*S,S*)-Bod **30** bei 60°C

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Ligand **30** (14.5 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere

Experimenteller Teil

15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde Phenylboronsäure (**28a**) (317.1 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (135.7 mg, 0.8 mmol, *cis:trans* = 67:33, 77 %).

Die Diastereomere konnten nicht getrennt werden. Die spektroskopischen Daten umfassen beide Diastereomere.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (d, 3H *trans*, J = 6.9 Hz, H-6, CH₃), 1.88 – 1.78 (m, 1H, 5b-H *trans*), 2.32 – 2.04 (m, 6H, 4b-H, 5a-H, 5b-H *cis*, 4a-H, 4b-H, 5a-H *trans*), 2.63 – 2.43 (m, 3H, 2-H, 4a-H *cis*, 2-H *trans*), 2.84 – 2.71 (m, 1H *trans*, 3-H), 0.66 (d, 3H *cis*, J = 7.4 Hz, 3H *cis*, H-6, CH₃), 3.57 (q, 1H *cis*, J = 7.8 Hz, 3-H), 7.15 – 7.04 (m, 1H *cis*, 1H *trans*, Ar), 7.35 – 7.18 (m, 3H *cis*, 3H *trans* Ar) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.8 (CH₃, C-6, C-2, *cis*), 12.2 (CH₃, CHCH₃, C-2, *trans*), 25.6 (CH, C-4, *trans*), 29.6 (CH, C-4, *cis*), 36.9 (CH, C-5, *trans*), 37.4 (CH, C-5, *cis*), 45.8 (CH, C-3, *trans*), 47.9 (CH, C-2, *trans*), 51.0 (CH, C-3, *cis*), 51.4 (CH, C-2, *cis*), 126.5 (CH, Ar, *trans*), 126.9 (CH, Ar, *trans*), 127.1 (CH, Ar, *cis*), 127.6 (CH, Ar, *trans*), 127.9 (CH, Ar, *cis*), 128.3 (CH, Ar, *cis*), 128.5 (CH, Ar, *trans*), 128.7 (CH, Ar, *cis*), 128.7 (CH, Ar, *trans*), 129.2 (CH, Ar, *cis*), 140.8 C_q, (C-1', Ar, *trans*), 142.3 (C_q, C-1', *cis*), 220.2 (C_q, CO, *trans*), 221.6 (C_q, CO, *cis*) ppm. **HMRS (EI, C₁₂H₁₄O)** berechnet: 174.1045, gefunden: 174.1044.

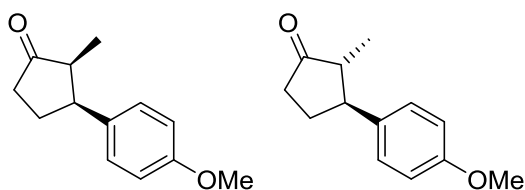
Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

Der Enantiomerenüberschuss wurde direkt aus dem Diastereomerengemisch *cis*-**96a** und *trans*-**96a** bestimmt. Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2 °C/min, von 100 °C bis 160 °C Heizrate 0.5 °C/min. Retentionszeiten: *cis*-**96a**: Racemisches Gemisch *rac-cis*-**96a**: t_R = 78.69 min und t_R = 81.26 min. Asymmetrisch: t_R = 81.01 min (Hauptkomponente), Nebenkomponekte nicht detektierbar.

trans-**96a**: Racemisches Gemisch *rac-trans*-**96a**: t_R = 71.48 min und t_R = 74.98 min. Asymmetrisch: t_R = 71.53 min (Hauptkomponente), Nebenkomponekte nicht detektierbar.

Experimenteller Teil

rac-cis- und *trans*-3-(4'-Methoxyphenyl)-2-methylcyclopentanon (*rac*-96i)



$C_{13}H_{16}O_2$
Molecular Weight: 204.26

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 25 °C

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde $[Rh(cod)OH]_2$ (11.9 mg, 2.6 μ mol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentanon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 4-Methoxyphenylboronsäure (**28i**) (395.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (56.4 mg, 0.3 mmol, *cis/trans* = 65:35, 27 %).

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 60 °C

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde $[Rh(cod)OH]_2$ (11.9 mg, 2.6 μ mol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentanon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 2-Methoxyphenylboronsäure (**28i**) (395.0 mg,

Experimenteller Teil

2.6 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (19.1 mg, 9.0 µmol, *cis:trans* = 5:95, 9 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 25 °C

In einer Glove Box wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Ligand **30** (14.5 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid (*c* = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 4-Methoxyphenyl-boronsäure (**28i**) (395.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (158.9 mg, 0.8 mmol, *cis:trans* = 45:55, 78 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 60 °C

In einer Glove Box wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Ligand **30** (14.5 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser (*c* = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung

Experimenteller Teil

für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 2-Methoxyphenyl-boronsäure (**28i**) (395.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (111.9 mg, 0.5 mmol, *cis:trans* = 40:60, 53 %).

Die Diastereomere konnten nicht getrennt werden. Die spektroskopischen Daten umfassen beide Diastereomere.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆). δ = 0.73 (d, 3H, *J* = 7.5 Hz, 6-H *cis*), 1.00 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, 6-H *trans*), 1.47 – 1.28 (m, 4b-H *trans*, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 4H, 4a-H 5b-H *trans*, 4a-H, 4b-H *cis*), 2.01 – 1.84 (m, 1H, 2-H *trans*), 2.19 – 2.06 (m, 3H, 2-H *trans*, 2-H, 5a-H *cis*), 2.24 (td, 1H, *J* = 12.1 Hz, *J* = 5.8, Hz 3-H *trans*), 2.97 (q, 1H, *J* = 7.5 Hz, 3-H *cis*), 3.33 (s, 3H, 7-H *cis*), 3.36 (s, 3H, 7-H *trans*), 6.88 – 6.70 (m, 4H *cis*, 4H *trans*, Ar ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆): δ = 10.6 (CH₃, C-6 *cis*, CH₃), 12.1 (CH₃, C-6 *trans*, CH₃), 25.8 (CH₂, C-4 *cis*), 29.6 (CH₂, C-4 *trans*), 36.3 (CH₂, C-5 *cis*), 37.2 (CH₂, C-5 *trans*), 44.9 (CH, C-3 *cis*), 47.5 (CH, C-2 *cis*), 50.1 (CH, C-3 *trans*), 51.1 (CH, C-2 *trans*), 54.5 (CH₃, C-7 *cis*), 54.6 (CH₃, C-7 *trans*), 113.9 (CH, C-3' + C-5' *cis*), 114.1 (CH, C-3' + C-5' *trans*), 128.0 (CH, C-2' + C-6' *trans*), 128.8 (CH, C-2' + C-6' *cis*), 133.1 (C_q, C-1' *cis*), 134.6 (C_q, C-1' *trans*), 158.5 (C_q, C-4' *cis*), 158.8 (C_q, C-4' *trans*), 216.6 (C_q, CO, *trans*), 218.0 (C_q, CO, *cis*) ppm. **HMRS** (EI, C₁₃H₁₆O₂) berechnet: 204.1150, gefunden: 204.1050.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

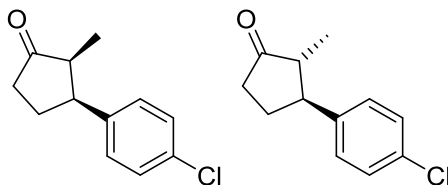
Der Enantiomerenüberschuss wurde direkt an dem Diastereomerengemisch *cis-96i* und *trans-96i* bestimmt. Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2 °C/min, von 100 °C bis 190 °C Heizrate 0.3 °C/min. Retentionszeiten: *cis-96i*: Racemisches Gemisch *rac-cis-96i*: t_R = 120.43 min und t_R = 123.91 min. Asymmetrisch: t_R = 119.97 min (Hauptkomponente), t_R = 124.05 min (Nebenkomponente).

trans-96i: Racemisches Gemisch *rac-trans-96i*: t_R = 126.84 min und t_R = 127.71 min.

Asymmetrisch: t_R = 127.08 min (Hauptkomponente), t_R = 126.73 min (Nebenkomponente).

Experimenteller Teil

rac-cis- und *trans*-3-(4'-Chlorophenyl)-2-methylcyclopentanon (*rac*-96m)



C₁₂H₁₃ClO
Molecular Weight: 208.69

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 25 °C

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 2.6 μmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 4-Chlorphenylboronsäure (**28m**) (406.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (23.4 mg, 0.1 mmol, *cis:trans* = 56:44, 11 %).

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 60 °C

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 2.6 μmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol,

Experimenteller Teil

1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 4-Chlorphenylboronsäure (**28m**) (406.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (21.5 mg, 7.0 µmol, *cis:trans* = 96:4, 7 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 25 °C

In einer Glove Box wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Ligand **30** (14.5 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser (*c* = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben und für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben, und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 4-Chlorphenylboronsäure (**28m**) (406.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (57.80 mg, 0.3 mmol, *cis:trans* = 77:23, 27 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 60 °C

In einer Glove Box wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Ligand **30** (14.5 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser (*c* = 1.0 mol/L, 0.5 mL,

Experimenteller Teil

0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.04 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 4-Chlorphenylboronsäure (**28m**) (406.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (139.6 mg, 0.7 mmol, *cis:trans* = 52:48, 64 %).

Die Diastereomere konnten nicht getrennt werden. Die spektroskopischen Daten umfassen beide Diastereomere.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆). δ = 0.58 (d, 3H, J = 7.4 Hz, H-6 *cis*), 0.88 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H-6 *trans*), 1.26 – 1.14 (m, 1H, 4b-H *trans*), 1.67 – 1.46 (m, 4H, 2-H, 4a-H *trans*, 4a-H, 4b-H *cis*), 1.79 – 1.67 (m, 1H, 5b-H *trans*), 1.91 – 1.79 (m, 1H, 5b-H *cis*), 2.11 – 1.97 (m, 4H, 3-H, 5a-H *trans*, 2-H, 5a-H *cis*), 2.76 (q, 1H, J = 7.7 Hz, 3-H *cis*), 6.55 – 6.50 (m, 2H *cis*, Ar), 6.60 – 6.56 (m, 2H *trans*, Ar), 7.08 – 7.03 (m, 2H *cis*, Ar), 7.13 – 7.09 (m, 2H *trans*, Ar) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆): δ = 10.6 (CH₃, C-6 *cis*, CH₃), 12.0 (CH₃, C-6 *trans*, CH₃), 25.2 (CH₂, C-4 *cis*), 29.2 (CH₂, C-4 *trans*), 36.2 (CH₂, C-5 *cis*), 37.0 (CH₂, C-5 *trans*), 44.8 (CH, C-3 *cis*), 47.0 (CH, C-2 *cis*), 49.9 (CH, C-3 *trans*), 50.7 (CH, C-2 *trans*), 128.4 (CH, C-2' + C-6' *trans*), 128.5 (CH, C-2' + C-6' *cis*), 128.0 (CH, C-3' + C-5' *trans*), 129.2 (CH, C-3' + C-5' *cis*), 132.2 (C_q, C-4' *cis*), 132.4 (C_q, C-4' *trans*), 139.5 (C_q, C-1' *cis*), 141.1 (C_q, C-1' *trans*), 215.8 (C_q, CO, *trans*), 217.3 (C_q, CO, *cis*) ppm. **HMRS (EI, C₁₂H₁₃ClO)** berechnet: 208.0655, gefunden: 208.0655.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

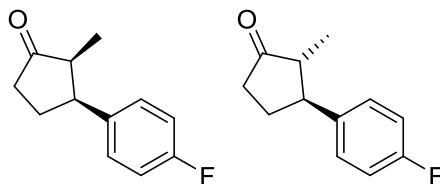
Der Enantiomerenüberschuss wurde direkt an dem Diastereomeregemisch *cis*-**96m** und *trans*-**96m** bestimmt. Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2 °C/min, von 100 °C bis 190 °C Heizrate 0.3 °C/min. Retentionszeiten: *cis*-**96m**: Racemisches Gemisch *rac-cis*-**96m**: t_R = 168.70 min und t_R = 170.28 min. Asymmetrisch: t_R = 170.49 min (Hauptkomponente), Nebenkomponekte nicht detektierbar.

trans-**96m**: Racemisches Gemisch *rac-trans*-**96m**: t_R = 154.29 min und t_R = 160.07 min.

Experimenteller Teil

Asymmetrisch: $t_R = 154.89$ min (Hauptkomponente), Nebenkomponente nicht detektierbar.

rac-cis- und trans-3-(4'-Fluorphenyl)-2-methylcyclopentanon (rac-96l)



$C_{12}H_{13}FO$
Molecular Weight: 192.23

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 25 °C

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde $[Rh(cod)OH]_2$ (11.9 mg, 2.6 μ mol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 4-Fluorphenylboronsäure (**28l**) (363.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (24.0 mg, 0.13mmol, *cis:trans* = 4:96, 12 %).

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 60 °C

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde $[Rh(cod)OH]_2$ (11.9 mg, 2.6 μ mol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol,

Experimenteller Teil

1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 4-Fluorphenylboronsäure (**28I**) (363.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (30.6 mg, 0.2 mmol, *cis:trans* = 4:96, 15 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 25 °C

In einer Glove Box wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Ligand **30** (14.5 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser (*c* = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 4-Fluorphenylboronsäure (**28I**) (363.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (156.3 mg, 0.8 mmol, *cis:trans* = 59:41, 78 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 60 °C

In einer Glove Box wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Ligand **30** (14.5 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser (*c* = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung

Experimenteller Teil

für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 4-Fluorphenylboronsäure (**28I**) (363.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (63.8 mg, 0.4 mmol, *cis:trans* = 56:44, 35 %).

Die Diastereomere konnten nicht getrennt werden. Die spektroskopischen Daten umfassen beide Diastereomere.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.61 (d, 3H, J = 7.4 Hz, 6-H *cis*), 0.90 (d, 3H, J = 6.9 Hz, 6-H *trans*), 1.36 – 1.19 (m, 1H, 4b-H *trans*), 1.68 – 1.52 (m, 4H, 2-H, 4a-H *trans*, 4a-H, 4b-H *cis*), 1.81 – 1.68 (m, 1H, 5b-H *trans*), 1.93 – 1.81 (m, 1H, 5b-H *cis*), 2.17 – 1.99 (m, 4H, 3-H, 5a-H *trans*, 2-H, 5a-H *cis*), 2.83 (q, 1H, J = 7.6 Hz, 3-H *cis*), 6.62 – 6.55 (m, 2H *cis*, Ar), 6.71 – 6.62 (m, 2H *trans*, Ar), 6.85 – 6.72 (m, 2H *trans*, 2H *cis*, Ar), ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆): δ = 10.4 (CH₃, C-6 *cis*, CH₂), 11.9 (CH₃, C-6 *trans*, CH₃), 25.3 (CH₂, C-4 *cis*), 29.3 (CH₂, C-4 *trans*), 36.1 (CH₂, C-5 *cis*), 37.0 (CH₂, C-5 *trans*), 44.6 (CH, C-3 *cis*), 47.1 (CH, C-2 *cis*), 49.7 (CH, C-3 *trans*), 50.8 (CH, C-2 *trans*), 115.0 (CH, ² $J_{C,F}$ = 21.08 Hz, C-3' + C-5' *cis*), 115.2 (CH, ² $J_{C,F}$ = 21.12 Hz, C-3' + C-5' *trans*), 128.4 (CH, ³ $J_{C,F}$ J = 7.71 Hz, C-2' + C-6' *trans*), 129.2 (CH, ³ $J_{C,F}$ = 7.67 Hz, C-2' + C-6' *cis*), 136.6 (C_q, C-1' *cis*), 138.2 (C_q, C-1' *trans*), 161.6 (C_q, ¹ $J_{C,F}$ = 244.1, C-4' *cis*), 161.88 (C_q, ¹ $J_{C,F}$ = 244.2 Hz, C-4' *trans*), 215.9 (C_q, CO, *trans*), 217.4 (C_q, CO, *cis*) ppm. **¹⁹F-NMR** (400 MHz, C₆D₆): δ = -117.3 (tt, J = 8.6, 5.4 Hz, *cis* F), -117.5 (tt, J = 8.7, 5.3 Hz, *trans* F). **HMRS (EI, C₁₂H₁₃FO)** berechnet: 192.0950, gefunden: 192.0950.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

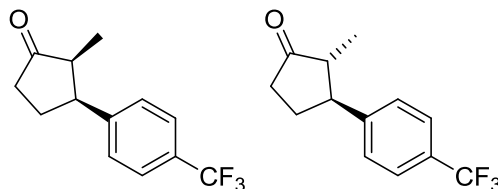
Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels Diastereomerengemisch *cis*-**96I** und *trans*-**96I** bestimmt. Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2 °C/min, von 100 °C bis 160 °C Heizrate 0.5 °C/min. Retentionszeiten: *cis*-**96I**: Racemisches Gemisch *rac-cis*-**96I**: t_R = 127.39 min und t_R = 133.85 min. Asymmetrisch: t_R = 132.75 min (Hauptkomponente), Nebenkomponekte nicht detektierbar.

trans-**96I**: Racemisches Gemisch *rac-trans*-**96I**: t_R = 108.22 min und t_R = 116.35 min.

Experimenteller Teil

Asymmetrisch: $t_R = 108.76$ min (Hauptkomponente), Nebenkomponente nicht detektierbar.

rac-cis- und *trans*-2-Methyl-3-(4'-trifluormethylphenyl)cyclopentanon (*rac*-96n)



$C_{13}H_{13}F_3O$
Molecular Weight: 242.24

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 60 °C

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde $[Rh(cod)OH]_2$ (11.9 mg, 2.6 μ mol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 4-Trifluorphenylboronsäure (**28n**) (494.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (19.7 mg, 0.1 mmol, *cis:trans* = 6:94, 8 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 25 °C

In einer Glove Box wurde $[RhCl(C_2H_4)_2]_2$ (10.1 mg, 2.6 μ mol, 2.5 mol%) und Ligand **30** (14.5 mg, 5.6 μ mol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-

Experimenteller Teil

2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 4-Trifluormethylphenylboronsäure (**28n**) (494.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (54.5 mg, 0.2 mmol, *cis:trans* = 41:59), 22 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 60 °C

In einer Glove Box wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Ligand **30** (14.5 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser (*c* = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 4-Trifluormethylphenylboronsäure (**28n**) (494.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (141.6 mg, 0.6 mmol, *cis:trans* = 13:87, 56 %).

Die Diastereomere konnten nicht getrennt werden. Die spektroskopischen Daten umfassen beide Diastereomere.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆). δ = 0.85 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, 6-H *trans*), 1.27 – 1.12 (m, 1H, 4b-H *trans*), 1.70 – 1.50 (m, 4H, 2-H 4a-H *trans*, 4a-H, 4b-H *cis*), 1.80 – 1.70 (m, 1H, 5b-H *trans*), 0.53 (d, 3H, *J* = 7.4 Hz, 6-H *cis*), 1.94 – 1.81 (m, 1H, 5b-H *cis*), 2.19 – 1.99 (m, 4H, 3-H, 5a-H *trans*, 2-H, 5-H *cis*), 2.82 – 2.72 (m, 1H, 3-H, *cis*), 6.64 – 6.60 (m, 2H *cis*, Ar), 6.72 – 6.67 (m, 2H *trans*, Ar),

Experimenteller Teil

7.31 – 7.27 (m, 2H *cis*, Ar), 7.38 – 7.34 (m, 2H *trans*, Ar), ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ = 10.4 (CH_3 , C-6 *cis*, CH_3), 11,9 (CH_3 , C-6 *trans*, CH_3), 25.8 (CH_2 , C-4 *cis*), 28.9 (CH_2 , C-4 *trans*), 36.0 (CH_2 , C-5 *cis*), 36.8 (CH_2 , C-5 *trans*), 45.1 (CH , C-3 *cis*), 46.8 (CH , C-2 *cis*), 50.1 (CH , C-3 *trans*), 50.5 (CH , C-2 *trans*), 124.7 (CH , q, $^1J_{\text{C,F}} = 271.7$ Hz, C-4' *trans*), 125.3 (CH , q, $^3J_{\text{C,F}} = 7.6$ Hz, C-3' + C-5' *trans*), 125.1 (CH , q, $^3J_{\text{C,F}} = 7.8$ Hz, C-3' + C-5' *cis*), 127.3 (CH , C-2' + C-6' *trans*), 127.6 (CH , C-2' + C-6' *cis*), 128.8 (C_q , q, $^2J_{\text{C,F}} = 32.4$ Hz, C-4' *trans*), 145.1 (C_q , C-4' *cis*), 146.7 (C_q , C-1' *trans*), 215.3 (C_q , CO, *trans*), 216.8 (C_q , CO, *cis*) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = -63.03 (s, *cis* CF_3), -63.1 (s, *trans* CF_3). **HMRS (EI, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}$)** berechnet: 242.0918, gefunden: 242.0918.

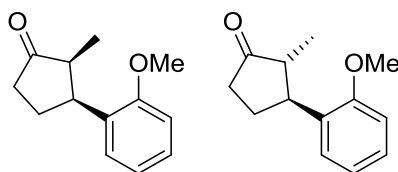
Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

Der Enantiomerenüberschuss wurde direkt am Diastereomerenmisch *cis-96n* und *trans-96n* bestimmt. Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2°C/min, von 100 °C bis 190 °C Heizrate 0.3 °C/min. Retentionszeiten: *cis-96n*: Racemisches Gemisch *rac-cis-96n*: $t_R = 115.07$ min und $t_R = 121.85$ min. Asymmetrisch: $t_R = 114.44$ min (Hauptkomponente), $t_R = 122.89$ min (Nebenkomponekte).

trans-96n: Racemisches Gemisch *rac-trans-96n*: $t_R = 127.39$ min und $t_R = 129.41$ min.

Asymmetrisch: $t_R = 129.29$ min (Hauptkomponente), Nebenkomponekte nicht detektierbar.

rac-cis- und *trans-3-(2'-Methoxyphenyl)-2-methylcyclopentanon (rac-96j)*



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$
Molecular Weight: 204.26

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei Raumtemperatur

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (11.9 mg, 2.6 μmol , 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentanon (**93**) (100

Experimenteller Teil

mg, 1.04 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 2-Methoxyphenylboronsäure (**28j**) (395.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (13.3 mg, 6.0 µmol, *cis:trans*, 15:85, 6 %).

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 60 °C

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde [Rh(cod)OH]₂ (11.9 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser (*c* = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.04 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 2-Methoxyphenylboronsäure (**28j**) (395.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (21.2 mg, 0.1 mmol, *cis:trans* = 90:10, 10 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 25 °C

In einer Glove Box wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Ligand **30** (14.5 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch entgastem Wasser und Kaliumhydroxid (*c* = 1.0 mol/L, 0.5 mL,

Experimenteller Teil

0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 2-Methoxyphenylboronsäure (**28j**) (395.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (113.9 mg, 0.6 mmol, *cis:trans* = 26:73, 54 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 60 °C

In einer Glove Box wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (10.1 mg, 2.6 µmol, 2.5 mol%) und Ligand **30** (14.5 mg, 5.6 µmol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser (*c* = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.52 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 2-Methoxyphenylboronsäure (**28j**) (395.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (126.8 mg, 0.6 mmol, *cis:trans* = 77:23, 60 %).

Die Diastereomere konnten nicht getrennt werden. Die spektroskopischen Daten umfassen beide Diastereomere.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆). δ = 0.73 (d, 3H, *J* = 7.5 Hz, 6-H *cis*), 1.06 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, 6-H *trans*), 1.46 – 1.40 (m, 1H, 4b-H *trans*), 1.65 – 1.59 (m, 1H, 5b-H *trans*), 1.84 – 1.66 (m, 3H, 5b-H *trans*, 4a-H, 4b-H *cis*), 2.01 – 1.84 (m, 2H, 4b-H *trans*, 5b-H *cis*), 2.22 – 2.15 (m, 2H, 2-H *trans*, 5a-H

Experimenteller Teil

cis), 2.62 – 2.50 (m, 2H, 2-H *trans*, 5a-H *cis*), 3.16 – 3.09 (m, 1H, 3-H *trans*, 1H), 3.24 (s, 3H, 7-H *cis*), 3.27 (s, 3H, 7-H *trans*), 3.55 (td, 1H, $J = 8.4, 7.0$ Hz, 3-H *cis*), 6.49 (dd, 1H *cis*, $J = 8.2, 1.1$ Hz, Ar), 6.55 (dd, 1H *trans*, $J = 8.2, 1.1$ Hz, Ar), 6.83 (m, 1H *cis*, 1H *trans*, Ar), 6.95 – 6.87 (m, 1H *cis*, 1H *trans*, Ar), 7.12 – 7.03 (m, 1H *cis*, 1H *trans*, Ar) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 10.6$ (CH_3 , C-6 *cis*, CH_3), 12.3 (CH_3 , C-6 *trans*, CH_3), 24.7 (CH_2 , C-4 *cis*), 27.9 (CH_2 , C-4 *trans*), 36.5 (CH_2 , C-5 *cis*), 37.1 (CH_2 , C-5 *trans*), 40.6 (CH, C-3 *cis*), 44.1 (CH, C-3 *trans*), 45.6 (CH, C-2 *cis*), 49.1 (CH, C-2 *trans*), 54.2 (CH_3 , C-7 *cis*), 54.5 (CH_3 , C-7 *trans*), 109.9 (CH, C-4' *cis*, Ar), 110.5 (CH, C-4' *trans*), 120.3 (CH, C-3' *cis*), 120.7 (CH, C-3' *trans*), 127.3 (CH, C-2' *trans*), 127.4 (CH, C-2' *cis*), 128.1 (C_q , C-5' *cis*), 129.5 (C_q , C-5' *trans*), 129.8 (C_q , C-1' *cis*), 130.6 (C_q , C-1' *trans*), 157.4 (C_q , C-6' *cis*), 157.7 (C_q , C-6' *trans*), 217.1 (C_q , CO, *trans*), 218.3 (C_q , CO, *cis*) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 227.1048; gefunden: 227.1047.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

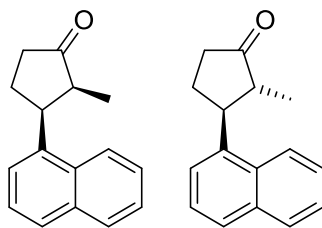
Der Enantiomerenüberschuss wurde direkt am Diastereomerenmischung *cis-96j* und *trans-96j* bestimmt. Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2°C/min, von 100 °C bis 190 °C Heizrate 0.3°C/min. Retentionszeiten: *cis-96j*: Racemisches Gemisch *rac-cis-96j*: $t_R = 121.92$ min und $t_R = 124.88$ min. Asymmetrisch: $t_R = 121.62$ min (Hauptkomponente), $t_R = 125.19$ min (Nebenkompente).

trans-96j: Racemisches Gemisch *rac-trans-96j*: $t_R = 119.02$ min und $t_R = 123.54$ min.

Asymmetrisch: $t_R = 118.77$ min (Hauptkomponente), $t_R = 123.65$ min (Nebenkompente).

rac-cis-* und *trans-2-Methyl-3-(naphth-1'-yl)cyclopentanon (rac-96o)

Experimenteller Teil



$C_{16}H_{16}O$
Molecular Weight: 224.30

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 25 °C

Unter Argonatmosphäre wurde $[Rh(cod)OH]_2$ (11.9 mg, 2.6 μ mol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 1-Naphthylboronsäure (**28o**) (447.0 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (16.3 mg, 7.3 μ mol, *cis:trans* = 72:28, 7 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 25 °C

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde $[RhCl(C_2H_4)_2]_2$ (10.1 mg, 2.6 μ mol, 2.5 mol%) und Ligand **30** (14.5 mg, 5.6 μ mol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 1-Naphthylboronsäure

Experimenteller Teil

(28o) (447.0 mg, 2.60 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (104.1 mg, 0.5 mmol, *cis:trans* = 78:22, 45 %).

Die Diastereomere konnten nicht getrennt werden. Die spektroskopischen Daten konnte das *trans* Isomer zum Teil nicht identifiziert werden.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.71 – 7.65 (m, 2H *cis*, Ar), 7.59 – 7.54 (m, 1H *cis*, Ar), 7.35 – 7.27 (m, 2H *cis*, Ar), 7.24 – 7.18 (m, 1H *cis*, Ar), 7.03 – 6.98 (m, 1H *cis*, Ar), 3.69 (ddd, 1H, J = 9.7, 7.9, 5.7 Hz, 3-H *cis*), 3.29 – 3.19 (m, 1H, 3-H *trans*), 2.58 – 2.47 (m, 1H, 2-H *cis*), 2.20 – 2.10 (m, 2H, 4a-H *cis*, 2-H *trans*), 2.02 – 1.81 (m, 4H, 4b-H, 5a-H *cis*, 4a-H, 5a-H *trans*), 1.70 – 1.60 (m, 1H, 5b-H *trans*), 1.39 – 1.24 (m, 1H, 4b-H *trans*), 1.00 (d, 3H, J = 6.9 Hz, 6-H *trans*), 0.51 (d, 3H, J = 7.6 Hz, 6-H *cis*) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆): δ = 12.2 (CH₃, C-6 *trans*, CH₃), 24.7 (CH₂, C-4 *cis*), 29.7 (CH₂, C-4 *trans*), 36.9 (CH₂, C-5 *cis*), 37.0 (CH₂, C-5 *trans*), 41.4 (CH, C-3 *cis*), 45.0 (CH, C-3 *trans*), 46.5 (CH, C-2 *cis*), 49.4 (CH, C-2 *trans*), 121.8 (CH, C-5' oder C-8' *trans*), 123.1 (CH, C-4' *trans*), 123.3 (CH, C-5' oder C-8' *cis*), 123.8 (CH, C-4' *cis*), 125.5 (CH, C-6' oder C-7' *trans*), 125.6 (CH, C-6' oder C-7' *trans*), 125.8 (CH, C-6' oder C-7' *trans*, Ar), 125.9 (CH, C-6' oder C-7' *cis*, Ar), 127.0 (CH, C-2' *trans*), 127.1 (CH, C-2' *cis*), 128.9 (CH, C-5' oder C-8' *cis*), 129.0 (CH, C-5' oder C-8' *trans*), 132.4 (C_q, C-8a' *cis*), 132.4 (C_q, C-8a' *trans*), 10.6 (CH₃, C-6 *cis*, CH₃), 134.0 (C_q, C-4a' *cis*), 134.3 (C_q, C-4a' *trans*), 216.2 (C_q, CO, *trans*), 217.8 (C_q, CO, *cis*) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₁₆H₁₆O [M + Na]⁺ 247.1099; gefunden: 247.1100.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

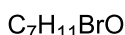
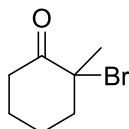
Der Enantiomerenüberschuss wurde direkt am Diastereomerengemisch *cis-28o* und *trans-28o* bestimmt. Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2 °C/min, von 100 °C bis 160 °C Heizrate 0.5 °C/min. Retentionszeiten: *cis-28o*: Racemisches Gemisch *rac-cis-28o*: t_R = 143.23 min. Asymmetrisch: t_R = 142.79 min (Hauptkomponente), Nebenkomponekte nicht detektierbar.

trans-28o: Racemisches Gemisch *rac-trans-28o*: t_R = 139.32 min und t_R = 140.71 min.

Experimenteller Teil

Asymmetrisch: $t_R = 138.97$ min (Hauptkomponente), Nebenkomponente nicht detektierbar.

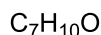
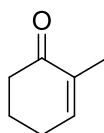
2-Brom-2-methylcyclohexan-1-on (121)



Molecular Weight: 191.06

2-Methylcyclohexanon (10.82 mL, 89.3 mmol, 1.0 Äq.) und NBS (15.8 g, 89.3 mmol, 1.0 Äq) wurden in CH_2Cl_2 (100 mL) gelöst und bei 50 °C für 16 h erhitzt. Nach DC-Kontrolle (PE:EtOAc / 8:1) wurde über Celite filtriert und der Rückstand mit EtOAc (150 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung für die Synthese von 2-Methylcyclohex-2-enon (**94**) eingesetzt.^[98]

2-Methylcyclohex-2-enon (94)



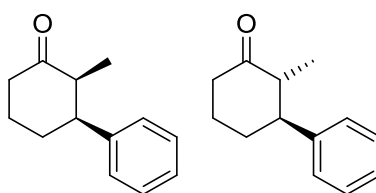
Molecular Weight: 110.15

Das Produkt aus der vorigen Reaktion wurde in 100 mL wasserfreiem DMF gelöst und mit Li_2CO_3 (17.9 g, 266.9 mmol, 3.0 Äq.) und LiBr (23.2 g, 266.9 mmol, 3.0 Äq) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung für 4 h auf 130 °C erhitzt und danach auf 25 °C abgekühlt. Nach DC-Kontrolle (PE:EtOAc / 5:1) wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser (300 mL) gegeben und mit EtOAc (2 x 200 mL, 1 x 150 mL) extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Abschließende Vakuumdestillation (65 °C, 0 mbar) erbrachte das Produkt als farblose Flüssigkeit (7.10 g, 64.3 mmol, 99 %).^[98]

Experimenteller Teil

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.98 – 1.89 (m, 2H), 2.27 (ddq, 2H, J = 8.1, 4.1, 2.0 Hz), 2.39 – 2.34 (m, 2H), 1.72 (q, 3H, J = 1.8 Hz), 6.69 (ddt, 1H, J = 4.3, 2.8, 1.4 Hz) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (CH₃), 23.3 (CH₂), 26.0 (CH₂), 38.3 (CH₂), 135.7 (CH, Ar), 145.6 (CH, Ar), 199.9 (C, CO), ppm. **HMRS (ESI+)** berechnet für C₁₄H₁₈O₂ [M + Na]⁺ 133.0629; gefunden: 133.0629.

rac-cis- und trans-2-Methyl-3-phenylcyclohexanon (rac-97a)



C₁₃H₁₆O
Molecular Weight: 188.27

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 25 °C

Unter Schutzgasatmosphäre wurde [Rh(cod)OH]₂ (10.4 mg, 2.3 μ mol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser (c = 1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit Phenylboronsäure (**28a**) (276.7 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (155.1 mg, 0.8 mmol, *cis:trans* = 82:18, 91 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 25 °C

Unter Luft- und Sauerstoffausschluss wurde [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (8.8 mg, 2.3 μ mol, 2.5 mol%) und Ligand **30** (12.9 mg, 5.0 μ mol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser (c =

Experimenteller Teil

1 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde Phenylboronsäure (**28a**) (276.7 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (148.5 mg, 0.8 mmol, *cis:trans* = 86:14, 87 %).

Die Diastereomere konnten nicht getrennt werden. Die spektroskopischen Daten umfassen beide Diastereomere.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (d, 3H, J = 6.3 Hz, H-7 *trans*), 1.81 – 1.69 (m, 6b-H *cis*, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 3H, 4a-H, 4b-H, 6a-H *cis*), 2.39 – 2.29 (m, 1H, 5b-H *cis*), 2.59 – 2.46 (m, 1H, 5a-H *cis*), 2.72 (ddd, 1H, J = 7.0, 5.4, 1.5 Hz, 3-H *cis*), 3.36 – 3.29 (m, 2H *cis*, Ar), 7.22 – 7.07 (m, 1H *cis* Ar), 7.33 – 7.25 (m, 2H *cis*, Ar) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.3 (CH₃, C-7 *trans*, CH₃), 23.8 (CH, C-4, *cis*), 26.5 (CH, C-4, *trans*), 27.4 (CH, C-6, *cis*), 34.5 (CH, C-6, *trans*), 38.9 (CH, C-5, *cis*), 41.9 (CH, C-5, *trans*), 47.8 (CH, C-3, *cis*), 49.7 (CH, C-2, *cis*), 50.6 (CH, C-3, *trans*), 53.2 (CH, C-2, *trans*), 128.5, 128.3, 128.0, 127.2, 126.6, 126.4 (CH, C-2', C-3', C-4', C-5', C-6' *cis*, C-2', C-3', C-4', C-5', C-6' *trans*), 12.1 (CH₃, C-7 *cis*, CH₃), 141.9 (C_q, C-1' *cis*), 143.9 (C_q, C-1' *trans*, Ar), 212.5 (C_q, CO, *trans*), 214.8 (C_q, CO, *cis*) ppm. **HMRS (EI, C₁₃H₁₆O)** berechnet: 188.1201, gefunden: 188.1201.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

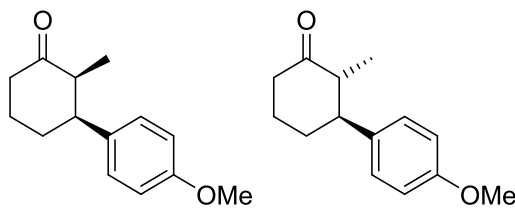
Der Enantiomerenüberschuss wurde direkt am Diastereomerengemisch *cis-97a* und *trans-97a* bestimmt. Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2 °C/min, von 100 °C bis 190 °C Heizrate 0.3 °C/min. Retentionszeiten: *cis-97a*: Racemisches Gemisch *rac-cis-97a*: t_R = 86.82 min und t_R = 88.11 min. Asymmetrisch: t_R = 86.92 min (Hauptkomponente), t_R = 88.42 min (Nebenkompente).

trans-97a: Racemisches Gemisch *rac-trans-97a*: t_R = 82.55 min. Gemisch nicht trennbar.

Experimenteller Teil

Asymmetrisch: $t_R = 82.52$ min (Hauptkomponente), Nebenkomponente nicht detektierbar.

rac-cis- und *trans*-3-(4'-Methoxyphenyl)-2-methylcyclohexan-1-on (*rac-97i*)



$C_{14}H_{18}O_2$
Molecular Weight: 218.29

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 25 °C

Unter Argonatmosphäre wurde $[Rh(cod)OH]_2$ (10.4 mg, 2.3 μ mol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 4-Methoxyphenylboronsäure (**28i**) (344.3 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (57.0 mg, 0.4 mmol, *cis:trans* = 29:71, 45 %).

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 60 °C

In einem ausgeheizten Schlenk Kolben wurde $[Rh(cod)OH]_2$ (10.4 mg, 2.3 μ mol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus frisch

Experimenteller Teil

entgastem Wasser und Kaliumhydroxid ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 4-Methoxyphenylboronsäure (**28i**) (344.3 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (11.8 mg, 5.4 μmol , *cis:trans* = 15:85, 6 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 25 °C

In einer Glove Box wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (8.8 mg, 2.3 μmol , 2.5 mol%) und Ligand **30** (12.9 mg, 5.0 μmol , 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 4-Methoxyphenylboronsäure (**28i**) (344.3 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (75.4 mg, 0.4 mmol, *cis:trans* = 20:80, 38 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 60 °C

Experimenteller Teil

Unter Luft- und Sauerstoffausschluss wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (8.8 mg, 2.3 μmol , 2.5 mol%) und Ligand **30** (12.9 mg, 5.0 μmol , 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 4-Methoxyphenylboronsäure (**28i**) (344.3 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (92.0 mg, 0.4 mmol, *cis:trans* = 19:81, 46 %).

Die Diastereomere konnten nicht getrennt werden. Die spektroskopischen Daten umfassen beide Diastereomere.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.73$ (d, 3H, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 7-H *trans*), 0.96 (d, 3H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 7-H *cis*), 1.42 – 1.30 (m, 1H, 6-H *trans*), 1.69 – 1.49 (m, 3H, 4a-H, 4b-H, 6a-H *trans*), 2.49 – 2.42 (m, 1H, 2-H *trans*), 2.96 – 2.92 (m, 1H, 3-H *trans*, 1H), 3.31 (s, 3H 8-H *trans*), 3.35 (s, 3H, 8-H *cis*), 6.87 – 6.80 (m, 4H *cis*, 4H *trans*, Ar) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 12.1$ (CH_3 , C-7 *trans*, CH_3), 12.3 (CH_3 , C-7 *cis* CH_3), 23.2 (CH_2 , C-4 *trans*), 28.6 (CH_2 , C-6 *trans*), 39.2 (CH_2 , C-5 *trans*), 47.1 (CH , C-3 *trans*), 49.3 (CH , C-2 *trans*), 54.5 (CH_3 , C-8 *trans*), 54.6 (CH_3 , C-8 *cis*), 113.8 (CH , C-3', C-5' *trans*), 129.1 (CH , C-2' C-6' *trans*), 134.0 (C_q , C-1' *trans*), 158.5 (C_q , C-4' *trans*), 211.7 (C_q , CO, *trans*) ppm. **HMRS (ESI+)** berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 241.1204; gefunden: 241.1203.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

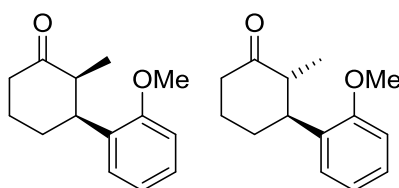
Der Enantiomerenüberschuss wurde direkt am Diastereomeregemisch *cis-97i* und *trans-97i* bestimmt. Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 120 °C Heizrate 3 °C/min, von 120 °C bis 125 °C Heizrate 0.1 °C/min, von 125 °C bis 150 °C Heizrate 0.06 °C/min. Retentionszeiten: *cis-97i*: Racemisches Gemisch *rac-cis-97i*: $t_R = 177.95 \text{ min}$ und $t_R = 180.40 \text{ min}$. Asymmetrisch: $t_R = 178.42 \text{ min}$ (Hauptkomponente), $t_R = 181.22 \text{ min}$ (Nebenkomponekte).

trans-97i: Racemisches Gemisch *rac-trans-97i*: $t_R = 189.01 \text{ min}$ und $t_R = 195.11 \text{ min}$.

Experimenteller Teil

Asymmetrisch: $t_R = 190.47$ min (Hauptkomponente), $t_R = 197.84$ min (Nebenkomponente).

rac-cis- und *trans*-3-(2'-Methoxyphenyl)-2-methylcyclohexanon (*rac*-97j)



$C_{14}H_{18}O_2$
Molecular Weight: 218.30

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei Raumtemperatur

Unter Argonatmosphäre wurde $[Rh(cod)OH]_2$ (10.4 mg, 2.3 μ mol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexen-1-on (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 2-Methoxyphenylboronsäure (**28j**) (344.3 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (57.0 mg, 0.3 mmol, *cis:trans* = 13:87, 29 %).

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 60 °C

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $[Rh(cod)OH]_2$ (10.4 mg, 2.3 μ mol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in

Experimenteller Teil

frisch entgastem Wasser ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexen-1-on (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 2-Methoxyphenylboronsäure (**28j**) (344.3 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (60.7 mg, 0.3 mmol, *cis:trans* = 23:77, 31 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 25 °C

In einer Glove Box wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (8.8 mg, 2.3 μmol , 2.5 mol%) und Ligand **30** (12.9 mg, 5.0 μmol , 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexenon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 2-Methoxyphenylboronsäure (**28j**) (344.3 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (100.1 mg, 0.5 mmol, *cis:trans* = 67:33, 51 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 60 °C

Experimenteller Teil

Unter Luft- und Sauerstoffausschluss wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (8.8 mg, 2.3 μmol , 2.5 mol%) und Ligand **30** (12.9 mg, 5.0 μmol , 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.45 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 2-Methoxyphenylboronsäure (**28j**) (344.3 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (69.2 mg, 0.3 mmol, *cis:trans* = 9:91, 35 %).

Die Diastereomere konnten nicht getrennt werden. Die spektroskopischen Daten des *cis* Isomers konnten zum Teil nicht identifiziert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.90$ (d, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 7-H *trans*), 1.04 (d, 3H, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 7-H *cis*), 1.42 – 1.26 (m, 1H, 6b-H *trans*), 1.68 – 1.45 (m, 2H, 4b-H, 6-H *trans*), 1.85 – 1.71 (m, 1H, 4a-H *trans*), 2.32 – 2.00 (m, 2H, 5a-H, 5b-H *trans*), 2.77 – 2.65 (m, 1H, 2-H *trans*), 3.26 (s, 3H, 8-H *trans*), 3.26 (s, 3H, 8-H *cis*), 3.77 – 3.68 (m, 1H, 3-H *trans*, 1H), 6.51 (dd, 1H *trans*, $J = 8.6, 1.1 \text{ Hz}$, Ar), 6.82 (td, 1H *trans*, $J = 7.5, 1.2 \text{ Hz}$, Ar), 7.07 – 7.01 (m, 2H *trans*, Ar) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 12.3$ (CH_3 , C-7 *trans*, CH_3), 23.6 (CH_2 , C-4 *trans*), 27.2 (CH_2 , C-6 *trans*), 39.1 (CH_2 , C-5 *trans*), 41.1 (CH, C-3 *trans*), 47.4 (CH, C-2 *trans*), 54.4 (CH_3 , C-8 *trans*), 110.54 (CH, C-5', *trans*), 120.2 (CH, C-4', *trans*), 127.3 (CH, C-3' *trans*), 128.7 (CH, C-2' *trans*), 130.2 (C_q , C-1' *cis*), 157.0 (C_q , C-6' *trans*), 211.8 (C_q , CO, *trans*) ppm. **HMRS (ESI+)** berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 241.1204; gefunden: 241.1197 ppm.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

Der Enantiomerenüberschuss wurde direkt am Diastereomerengemisch *cis-97j* und *trans-97j* bestimmt. Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2 °C/min, von 100 °C bis 190 °C Heizrate 0.3 °C/min. Retentionszeiten: *cis-97j*: Racemisches Gemisch *rac-cis-97j*: $t_{\text{R}} = 131.73$

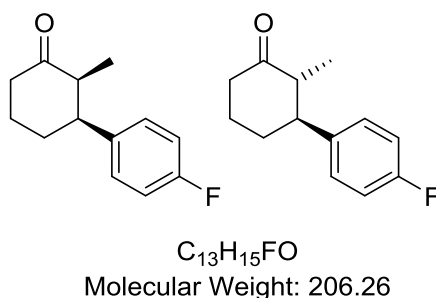
Experimenteller Teil

min und $t_R = 133.83$ min. Asymmetrisch: $t_R = 131.76$ min (Nebenkomponente), $t_R = 133.82$ min (Hauptkomponente).

trans-**97j**: Racemisches Gemisch *rac-trans*-**97j**: $t_R = 139.54$ min und $t_R = 142.71$ min.

Asymmetrisch: $t_R = 139.31$ min (Hauptkomponente), $t_R = 142.81$ min (Nebenkomponente).

rac-cis- und *trans*-3-(2-Fluorphenyl)-2-methylcyclohexanon (*rac*-**97l**)



Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 25 °C

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde $[Rh(cod)OH]_2$ (10.4 mg, 2.3 μ mol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 4-Fluorphenylboronsäure (**28l**) (317.6 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (31.7 mg, 0.2 mmol, *cis:trans* = 42:58, 17 %).

Experimenteller Teil

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 60 °C

In einer Glove Box wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (10.4 mg, 2.3 μmol , 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 4-Fluorphenylboronsäure (**28I**) (317.6 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (47.5 mg, 0.2 mmol, *cis:trans* = 58:42, 25 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 25 °C

Unter Argonatmosphäre wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (8.8 mg, 2.3 μmol , 2.5 mol%) und Ligand **30** (12.9 mg, 5.0 μmol , 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 4-Fluorphenylboronsäure (**28I**) (317.6 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (33.4 mg, 0.2 mmol, *cis:trans* = 20:80, 18 %).

Experimenteller Teil

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 60 °C

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (8.8 mg, 2.3 μmol , 2.5 mol%) und Ligand **30** (12.9 mg, 5.0 μmol , 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 4-Fluorphenylboronsäure (**28I**) (317.6 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (58.2 mg, 0.3 mmol, *cis:trans* = 21:79, 31 %).

Die Diastereomere konnten nicht getrennt werden. Das *cis* Isomer konnte nicht identifiziert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 6.82 - 6.59$ (m, 4H *cis*, 4H *trans*, Ar), 2.78 (dt, 1H, $J = 7.8, 4.9$ Hz, 3-H *trans*), 2.47 – 2.29 (m, 1H, 2-H *trans*), 2.23 – 2.13 (m, 1H, 5-H *trans*), 2.06 – 1.94 (m, 1H, 5b-H *trans*), 1.58 – 1.45 (m, 1H, 6a-H *trans*), 1.45 – 1.34 (m, 2H, 4a-H, 4b-H *trans*), 1.34 – 1.20 (m, 1H, 6b-H *trans*), 0.84 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, 7-H *cis*, 3H), 0.73 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, 7-H *trans*) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 11.8$ (CH_3 , C-7 *trans*, CH_3), 12.3 (CH_3 , C-7 *cis*, CH_3), 23.2 (CH_2 , C-4 *trans*), 27.9 (CH_2 , C-6 *trans*), 38.8 (CH_2 , C-5 *trans*), 46.9 (CH, C-3 *trans*), 49.2 (CH, C-2 *trans*), 114.9 (CH, C-3' oder C-5' *trans*), 115.1 (CH, C-3' oder C-5' *trans*), 129.4 (CH, C-2' oder C-6' *trans*), 129.5 (CH, C-2' oder C-6' *trans*), 137.7 (C_q , C-1' *trans*), 162.9 (C_q , C-4' *trans*), 211.2 (C_q , CO, *trans*) ppm. **$^{19}\text{F-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6): $\delta = -117.4$ (tt, $J = 8.7, 5.4$ Hz, *cis* F), -117.6 (tt, $J = 8.7, 5.4$ Hz, *trans* F). **HMRS (EI, $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}$)** berechnet: 206.1107, gefunden: 206.1107.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

Der Enantiomerenüberschuss wurde direkt am Diastereomerengemisch *cis-97I* und *trans-97I* bestimmt. Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2°C/min, von 100 °C bis 190 °C Heizrate 0.3 °C/min. Retentionszeiten: *cis-97I*: Racemisches Gemisch *rac-cis-97I*: $t_R = 126.25$

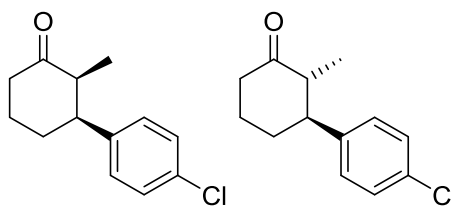
Experimenteller Teil

min und $t_R = 128.03$ min. Asymmetrisch: $t_R = 125.52$ min (Nebenkomponente), $t_R = 127.79$ min (Hauptkomponente).

trans-**97l**: Racemisches Gemisch *rac-trans*-**97l**: $t_R = 122.17$ min und $t_R = 123.23$ min.

Asymmetrisch: $t_R = 121.51$ min (Hauptkomponente), Nebenkomponente nicht detektierbar.

rac-cis- und *trans*-3-(2-Chlorphenyl)-2-methylcyclohexan-1-on (*rac*-**97m**)



$C_{13}H_{15}ClO$
Molecular Weight: 222.71

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 25 °C

Unter Argonatmosphäre wurde $[Rh(cod)OH]_2$ (10.4 mg, 2.3 μ mol, 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 4-Chlorphenylboronsäure (**28m**) (355.0 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (27.6 mg, 0.1 mmol, *cis:trans* = 23:77, 14 %).

Experimenteller Teil

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 60 °C

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (10.4 mg, 2.3 μmol , 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 4-Chlorphenylboronsäure (**28m**) (355.0 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (40.5 mg, 0.2 mmol, *cis:trans* = 59:41, 20 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 25 °C

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (8.8 mg, 2.3 μmol , 2.5 mol%) und Ligand **30** (12.9 mg, 5.0 μmol , 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 4-Chlorphenylboronsäure (**28l**) (355.0 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (35.6 mg, 0.2 mmol, *cis:trans* = 21:79, 18 %).

Experimenteller Teil

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 60 °C

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (8.8 mg, 2.3 μmol , 2.5 mol%) und Ligand **30** (12.9 mg, 5.0 μmol , 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 4-Chlorphenylboronsäure (**28m**) (355.0 mg, 2.3 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (82.7 mg, 0.4 mmol, *cis:trans* = 28:72, 41 %).

Die Diastereomere konnten nicht getrennt werden. Die spektroskopischen Daten umfassen beide Diastereomere.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6). $\delta = 0.70$ (d, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 7-H *trans*), 0.82 (d, 3H, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 7-H *cis*), 1.29 – 1.22 (m, 1H, 6b-H *trans*), 1.45 – 1.30 (m, 2H, 4a-H, 4b-H, *trans*), 1.53 – 1.45 (m, 1H, 6a-H *trans*), 2.09 – 1.95 (m, 1H, 5b-H *trans*), 2.21 – 2.14 (m, 1H, 5a-H *trans*), 2.42 – 2.28 (m, 1H, 2-H *trans*), 2.78 – 2.69 (m, 1H, 3-H *trans*), 6.57 – 6.53 (m, 2H *cis*, Ar), 6.63 – 6.58 (m, 2H *trans*, Ar), 7.08 – 7.02 (m, 2H, *trans*, Ar), 7.11 – 7.09 (m, 2H *cis*, Ar) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 11.8$ (CH_3 , C-7 *trans*, CH_3), 12.3 (CH_3 , C-7 *cis*, CH_3), 23.1 (CH_2 , C-6 *trans*), 27.6 (CH_2 , C-4 *trans*), 38.8 (CH_2 , C-5 *trans*), 46.9 (CH, C-3 *trans*), 49.0 (CH, C-2 *trans*), 127.9 (CH, C-3', C-5' *trans*), 128.4 (CH, C-2' C-6' *trans*), 129.4 (C_q , C-1' *trans*), 140.5 (C_q , C-4' *trans*), 211.2 (C_q , CO, *trans*), ppm. **HMRS** (EI, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClO}$) berechnet: 222.0811, gefunden: 222.0809.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

Der Enantiomerenüberschuss wurde direkt am Diastereomerengemisch *cis-97m* und *trans-97m* bestimmt. Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 120 °C Heizrate 3 °C/min, von 120 °C bis 125 °C Heizrate 0.1 °C/min, von 125 °C bis 150 °C Heizrate 0.06 °C/min. Retentionszeiten: *cis-*

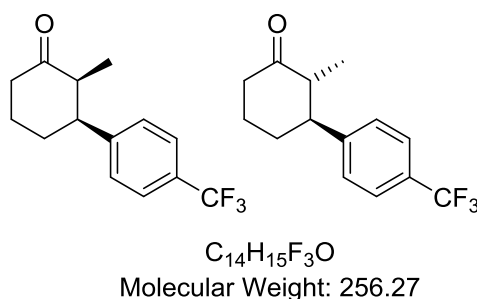
Experimenteller Teil

97m: Racemisches Gemisch *rac-cis-97m*: $t_R = 177.44$ min und $t_R = 182.84$ min. Asymmetrisch: $t_R = 183.13$ min (Hauptkomponente), Nebenkomponekte nicht detektierbar.

trans-97m: Racemisches Gemisch *rac-trans-97m*: $t_R = 190.61$ min und $t_R = 194.47$ min.

Asymmetrisch: $t_R = 190.81$ min (Hauptkomponente), $t_R = 195.44$ min (Nebenkomponekte).

rac-cis- und *trans-*2-Methyl-3-(4'-trifluormethylphenyl)cyclohexanon (*rac-97n*)



Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 60 °C

In einer Glove Box wurde $[RhCl(C_2H_4)_2]_2$ (8.8 mg, 2.3 μ mol, 2.5 mol%) und Ligand **30** (12.9 mg, 5.0 μ mol, 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0$ mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclohexanon (**94**) (100 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 4-Trifluormethylphenylboronsäure (**28n**) (431.1 mg, 2.6 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (35.7 mg, 0.1 mmol, *cis:trans* = 25:75, 15 %).

Die Diastereomere konnten nicht getrennt werden. Die spektroskopischen Daten des *cis* Isomers konnten zum Teil nicht identifiziert werden

Experimenteller Teil

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.66 (d, 3H, J = 7.1 Hz, 7-H *trans*), 0.76 (d, 3H, J = 6.2 Hz, H-7 *cis*), 1.51 – 1.17 (m, 4H, 4a-H, 4b-H, 6a-H, 6b-H *trans*), 2.12 – 1.95 (m, 1H, 5b-H *trans*), 2.21 – 1.14 (m, 1H, 5a-H *trans*), 2.38 – 2.28 (m, 1H, 2-H *trans*), 2.81 – 2.70 (m, 1H, 3-H *trans*), 6.74 – 6.57 (m, 2H *cis*, 2H *trans*, Ar), 7.29 – 7.24 (m, 2H, *trans*, Ar), 7.37 – 7.33 (m, 2H, *cis*, Ar) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 11.8 (CH₃, C-7 *trans*, CH₃), 12.3 (CH₃, C-7 *cis*, CH₃), 23.1 (CH₂, C-4 *trans*), 27.5 (CH₂, C-6 *trans*), 38.8 (CH₂, C-5 *trans*), 47.3 (CH, C-3 *trans*), 48.7 (CH, C-2 *trans*), 123.5 (CH, C-3', C-5' *trans*), 125.47 (CF₃, $^3J_{C,F}$ = 3.77 Hz, C-8 *trans*), 128.4 (CH, C-2' C-6' *trans*), 128.7 (C_q, C-1' *trans*), 146.2 (C_q, C-4' *trans*), 210.9 (C_q, CO, *trans*) ppm.

¹⁹F-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = -62.9 (s, *cis* CF₃), -63.2 (s, *trans* CF₃). **HMRS (EI, C₁₃H₁₃F₃O)** berechnet: 256.1075, gefunden: 256.1074.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

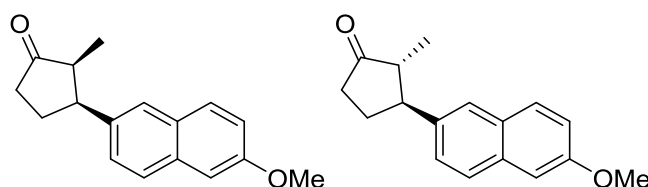
Der Enantiomerenüberschuss wurde direkt am Diastereomergemisch *cis*-**97n** und *trans*-**97m** bestimmt. Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2 °C/min, von 100 °C bis 190 °C Heizrate 0.3 °C/min. Retentionszeiten: *cis*-**97m**: Asymmetrisch: t_R = 127.40 min (Hauptkomponente), t_R = 129.35 min (Nebenkompente).

trans-**97m**:

Asymmetrisch: t_R = 133.90 min (Hauptkomponente), t_R = 136.75 min (Nebenkompente).

5.2.4 Synthesen zu (+)-Equilenin

cis- und *trans*-3-(6'-Methoxynaphth-2'-yl)-2-methylcyclopentanon (96p)



C₁₇H₁₈O₂
Molecular Weight: 254.32

Experimenteller Teil

Durchführung unter racemischen Bedingungen bei 25 °C

Unter Argonatmosphäre wurde $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (11.9 mg, 2.6 μmol , 2.5 mol%) in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Schluss mit 6-Methoxy-2-naphthylboronsäure (**28p**) (315.0 mg, 1.6 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (41.0 mg, 0.2 mmol, *cis:trans* = 64:36, 15 %).

Durchführung unter asymmetrischen Bedingungen bei 25 °C

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (10.1 mg, 2.6 μmol , 2.5 mol%) und Ligand **30** (14.5 mg, 5.6 μmol , 5.5 mol%) abgewogen und in frisch entgastem 1,4-Dioxan (3 mL) für 15 min bei 25 °C gerührt. Eine Lösung aus Kaliumhydroxid in frisch entgastem Wasser ($c = 1.0 \text{ mol/L}$, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde zugegeben, und es wurde für weitere 15 min gerührt. 2-Methyl-2-cyclopentenon (**93**) (100 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Zum Schluss wurde 6-Methoxy-2-naphthylboronsäure (**28p**) (315.0 mg, 1.6 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach beendeter der Reaktion (DC-Kontrolle, PE:EtOAc / 8:1) wurde das Gemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt als leicht gelbliches Öl (267.3 mg, 1.0 mmol, *cis:trans* = 54:48, 98 %).

Experimenteller Teil

Die Diastereomere konnten nicht getrennt werden. Die spektroskopischen Daten umfassen beide Diastereomere.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.75 (d, 3H *cis*, J = 7.45 Hz, 6-H), 1.02 (d, 3H *trans*, J = 6.88 Hz, 6-H), 1.55 – 1.45 (m, 1H, 4b-H *cis*), 1.89 – 1.72 (m, 4H, 4a-H *cis*, 4b-H, 5a-H, 5b-H *trans*), 2.03 – 1.89 (m, 2H, 2-H *cis*, 5a-H *trans*), 2.33 – 2.12 (m, 2H, 2-H, 4a-H *cis*), 2.46 – 2.40 (m, 1H *trans*, 2-H), 3.14 (ddd, 1H *cis*, J = 7.58 Hz, 3-H), 3.41 (s, 1H *cis*, 7-H), 3.43 (s, 1H *trans*, 7-H), 7.03 – 6.97 (m, 2H *cis*, 1H *trans*, Ar), 7.08 (dd, 1H *trans*, $J_{3'-4'} = 8.46, 1.84$ Hz, Ar), 7.25 (dd, 1H *cis*, $J = 8.92, 2.55$ Hz, Ar), 7.33-7.27 (m, 1H *cis*, Ar), 7.39 – 7.33 (m, 1H *trans*, Ar), 7.49-7.43 (m, 1H *cis*, Ar), 7.54 – 7.49 (m, 1H *cis*, 1H *trans*, Ar), 7.62 (dd, 1H *trans*, $J = 8.92, 2.53$ Hz, Ar), 7.62 (d, 1H, $J_{3a-4a} = 8.45$ Hz, Ar) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.8 (CH₃, C-6, *cis*, CH₃), 12.3 (CH₃, C-6, *trans*, CH₃), 25.5 (CH, C-5, *trans*), 29.5 (CH, C-5, *cis*), 36.5 (CH, C-4, *trans*), 37.3 (CH, C-4, *cis*), 45.6 (CH, C-3, *cis*), 47.4 (CH, C-2, *cis*), 50.8 (CH, C-3, *trans*), 50.9 (CH, C-2, *trans*), 54.6 (CH, C-7, *cis*), 54.6 (CH, C-7, *trans*), 105.7 (CH, C-5' *cis*), 105.8 (CH, C-5' *trans*), 119.2 (CH, C-7' *cis*), 119.2 (CH, C-7' *trans*), 125.8 (CH, C-1' *cis*), 125.8 (CH, C-1' *trans*), 126.1 (CH, C-1' *cis*), 127.0 (CH, C-1' *trans*), 127.1 (CH, C-4' *cis*), 127.3 (CH, C-4' *trans*), 129.3 (CH, C-8' *trans*), 129.3 (C, C4a' *trans*), 129.3 (CH, C-8' *cis*), 129.5 (C_q, C-4a' *cis*), 133.7 (C_q, C-8' *cis*), 134.1 (C_q, C-8' *trans*), 136.4 (C_q, C-2' *cis*), 137.8 (C_q, C-2' *trans*), 157.9 (C_q, C-6' *trans*), 157.9 (C_q, C-6', Ar, *cis*), 216. (C_q, CO, *trans*), 218.1 (C, CO, *cis*) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₁₇H₁₈O₂ [M + Na]⁺ 277.1204; gefunden: 247.1102.

Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler Gaschromatographie:

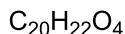
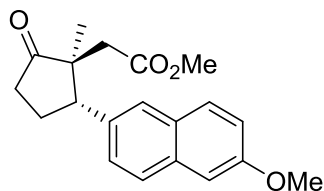
Der Enantiomerenüberschuss wurde direkt am Diastereomerengemisch *cis*-**96p** und *trans*-**96p** bestimmt. Starttemperatur 50 °C, von 50 °C bis 100 °C Heizrate 2 °C/min, von 100 °C bis 190 °C Heizrate 0.3 °C/min. Retentionszeiten: *cis*-**96p**: Racemisches Gemisch *rac-cis*-**96p**: $t_R = 168.70$ min und $t_R = 170.28$ min. Asymmetrisch: $t_R = 168.48$ min (Hauptkomponente), Nebenkomponente nicht detektierbar.

trans-**96p**: Racemisches Gemisch *rac-trans*-**96p**: $t_R = 170.74$ min und $t_R = 173.21$ min.

Experimenteller Teil

Asymmetrisch: $t_R = 172.57$ min (Hauptkomponente), Nebenkomponente nicht detektierbar.

Methyl 2-[(1S,2S)-5-(6-methoxynaphth-2-yl)-1-ethyl-2-oxocyclopentyl]acetat (121)



Molecular Weight: 326.39

1,4-Addukt **96p** (1.0 g, 3.93 mmol, 1.0 Äq.) wurde in wasserfreiem THF (5 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. LiNH₂ (180.0 mg, 7.9 mmol, 2.0 Äq.) wurde unter Argon-Rückstrom zugegeben und für 10 min gerührt bis alles gelöst war. Die Reaktionsmischung wurde auf 90 °C erhitzt und für 4 h bei 90 °C gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf auf -78 °C gekühlt. Bromacetat (1.19 mL, 11.8 mmol, 3.0 Äq) in THF (5 mL) wurde langsam zugetropft und für 16 h bei -78 °C gerührt. Nach Erwärmung auf 25 °C erfolgte eine DC-Kontrolle (PE:EE / 8:1). Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. wässriger NH₄Cl-Lösung (10 mL) beendet und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3 x 10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung PE:EtOAc / 20:1) erbrachte das Produkt (691.9 mg, 2.1 mmol, 54%) als gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = 0.47$ (s, 3H, 6-H), 1.99 – 1.77 (m, 2H, 4a-H u. 4b-H), 2.33 – 2.25 (m, 1H, 5b-H), 2.36 (d, 1H, $J_{8a-8b} = 17.2$ Hz, 8b-H), 2.49 (ddd, 1H, $J = 18.4, 12.1, 9.1$ Hz, 5a-H), 2.79 (d, 1H, $J_{8a-8b} = -17.2$ Hz, 8a-H), 3.31 (s, 3H, 10-H), 3.41 (s, 3H, 7-H), 3.84 (dd, 1H, $J = 12.5, 6.3$ Hz, 3-H), 6.97 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, Ar), 7.25 – 7.18 (m, 2H, Ar), 7.48 – 7.45 (m, 1H, Ar), 7.51 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, Ar), 7.59 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, Ar) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆): $\delta = 18.4$ (CH₃, C-6, CH₃), 23.7 (CH₂, C-4), 36.9 (CH₂, C-5), 39.9 (CH₂, C-8), 48.1 (CH, C-3), 50.1 (C_q, C-2), 51.0 (CH₃, C-10, COCH₃), 54.6 (CH₃, C-7, COCH₃), 105.6 (CH, C-5'), 119.3 (CH, C-7'), 126.7 (CH, C-3'), 127.2 (CH, C-1'), 127.7 (CH, C-4'), 129.2 (C_q, C-4a'), 129.4 (CH, C-8), 134.1 (C_q, C-8a'), 134.4 (C_q, C-2'), 158.0 (C_q, C-6'), 171.6 (C_q, C-9), 217.8 (C_q, CO, C-1) ppm.

6 Literaturverzeichnis

- [1] http://www.chemie.uni-regensburg.de/Anorganische_Chemie/Brunner/saeulen.htm, **2016**.
- [2] L. Pasteur, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1848**, *26*, 535.
- [3] H. D. Flack, *Acta Cryst. A* **2009**, *65*, 371–389.
- [4] G. Ohloff, *Düfte. Signale der Gefühlswelt*, Verl. Helvetica Chimica Acta, Zürich, **2004**.
- [5] M. Laska, *Chem. Senses* **1999**, *24*, 161–170.
- [6] W. M. Weigert, H. Offermanns, P. Scherberich, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 372–378; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 330–336.
- [7] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
- [8] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.
- [9] D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4261–4263.
- [10] B. D. Roth, C. J. Blankley, A. W. Chucholowski, E. Ferguson, M. L. Höfle, D. F. Ortwine, R. S. Newton, C. S. Sekerke, D. R. Sliskovic, M. Wilson, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 357–366.
- [11] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.
- [12] H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 486–487.
- [13] H. C. Brown, J. V. Kanth, M. Zaidlewicz, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5991–6000.
- [14] H. C. Brown, M. C. Desai, P. K. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5065–5069.
- [15] J. L. F. Wöhler, *Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249–255.
- [16] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [17] S. C. Pan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1374–1384.
- [18] F. Boeck, M. Blazejak, M. R. Anneser, L. Hintermann, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1630–1636.
- [19] H. Schedel, K. Kan, Y. Ueda, K. Mishiro, K. Yoshida, T. Furuta, T. Kawabata, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1778–1787.
- [20] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
- [21] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691–1693.
- [22] A. Robinson, H.-Y. Li, J. Feaster, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8321–8324.
- [23] W. C. Zeise, *Ann. Phys.* **1827**, *9*, 632.
- [24] R. A. Love, T. F. Koetzle, G. J. B. Williams, L. C. Andrews, R. Bau, *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2653–2657.
- [25] C. Defieber, H. Grützmaker, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4558–4579; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4482–4502.
- [26] T. Hayashi, K. Ueyama, N. Tokunaga, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508–11509.
- [27] C. Fischer, C. Defieber, T. Suzuki, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1628–1629.
- [28] a) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829–2844; b) H. J. Edwards, J. D. Hargrave, S. D. Penrose, C. G. Frost, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2093–2105; c) P. Tian, H.-Q. Dong, G.-Q. Lin, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 95–119.
- [29] Y. Otomaru, K. Okamoto, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2503–2508.
- [30] C. Defieber, J.-F. Paquin, S. Serna, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3873–3876.
- [31] K. Okamoto, T. Hayashi, V. H. Rawal, *Chem. Commun.* **2009**, 4815–4817.
- [32] T. Nishimura, M. Nagaosa, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 860–861.
- [33] a) R. Shintani, Y. Tsutsumi, M. Nagaosa, T. Nishimura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13588–13589; b) R. Shintani, M. Takeda, T. Nishimura, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4061–4063; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3969–3971.
- [34] a) P. Maire, S. Deblon, F. Breher, J. Geier, C. Bohler, H. Ruegger, H. Schonberg, H. Grützmaker, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4198–4205; b) E. Piras, F. Lang, H. Ruegger, D. Stein, M. Worle, H. Grützmaker, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5849–5858.
- [35] R. Shintani, W.-L. Duan, T. Nagano, A. Okada, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4687–4690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4611–4614.
- [36] P. Kasák, V. B. Arion, M. Widhalm, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3084–3090.
- [37] C. Defieber, M. A. Ariger, P. Moriel, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3200–3204; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3139–3143.
- [38] P. Štěpnička, M. Lamač, I. Čiřáková, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 446–456.
- [39] R. Stemmler, C. Bolm, *Synlett* **2007**, *2007*, 1365–1370.

- [40] T. Thaler, L.-N. Guo, A. K. Steib, M. Raducan, K. Karaghiosoff, P. Mayer, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3182–3185.
- [41] X. Feng, Y. Wang, B. Wei, J. Yang, H. Du, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3300–3303.
- [42] a) J.W.-Y. Qi, T.-S. Zhu, M.-H. Xu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3410–3413; b) S.-S. Jin, H. Wang, T.-S. Zhu, M.-H. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1764–1768.
- [43] a) M. M. K. Boysen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8648–8659; b) M. M. K. Boysen, *Carbohydrates - Tools for Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH Verl., Weinheim, **2013**; c) T. Lehnert, G. Özüdüru, H. Grugel, F. Albrecht, S. Telligmann, M. Boysen, *Synthesis* **2011**, *2011*, 2685–2708; d) S. Woodward, M. Diéguez, O. Pàmies, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2007–2030.
- [44] W. R. Cullen, Y. Sugi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1635–1636.
- [45] R. Jackson, D. J. Thompson, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *159*, C29–C31.
- [46] R. Selke, *React Kinet Catal Lett* **1979**, *10*, 135–138.
- [47] D. Sinou, G. Descotes, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1980**, *14*, 463–466.
- [48] R. Selke, *J. Prakt. Chem.* **1987**, *329*, 717–724.
- [49] a) H. Kunz, W. Pfrengle, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5487–5494; b) H. Kunz, W. Pfrengle, W. Sager, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4109–4110; c) H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 595–597; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 557–559; d) H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649–654; e) H. Kunz, W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651–652.
- [50] B. Gläser, H. Kunz, *Synlett* **1998**, 53–54.
- [51] M. Irmak, A. Groschner, M. M. K. Boysen, *Chem. Commun.* **2007**, 177–179.
- [52] a) T. Minuth, M. Boysen, *Synlett* **2008**, *2008*, 1483–1486; b) T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 23; c) T. Minuth, M. Irmak, A. Groschner, T. Lehnert, M. M. K. Boysen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 997–1008; d) G. Ozuduru, T. Schubach, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4990–4993;
- [53] T. Minuth, M. Boysen, *Synthesis* **2010**, *2010*, 2799–2803.
- [54] T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4212–4215.
- [55] a) H. Grugel, T. Minuth, M. Boysen, *Synthesis* **2010**, *2010*, 3248–3258; b) H. Grugel, F. Albrecht, T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3780–3783; c) H. Grugel, F. Albrecht, M. M. K. Boysen, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3289–3294.
- [56] F. Albrecht, O. Sowada, M. Fistikci, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5212–5215.
- [57] E. Tyrrell, P. Brookes, *Synthesis* **2003**, *2003*, 469–483.
- [58] a) K. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358–3366; b) S. Nave, R. P. Sonawane, T. G. Elford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17096–17098.
- [59] D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6961–6963.
- [60] a) S. Darses, J.-P. Genet, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288–325; b) S. Darses, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313–4327.
- [61] R. A. Batey, A. N. Thadani, D. V. Smil, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1683–1686.
- [62] a) M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6155–6157; b) M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3552–3557; c) M. Pucheault, V. Michaut, S. Darses, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4729–4732; 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*, 8045–8052; e) T. Gendrineau, J.-P. Genet, S. Darses, *Organic Lett.* **2009**, *11*, 3486–3489; f) L. Navarre, M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4247–4250.
- [63] Y. Yamamoto, M. Takizawa, X.-Q. Yu, N. Miyaura, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 942–945; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 928–931.
- [64] a) N. Miyaura, Y. Yamamoto, M. Takizawa, X.-Q. Yu, *Heterocycles* **2010**, *80*, 359; b) X.-Q. Yu, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Synlett* **2009**, *2009*, 994–998.
- [65] a) P. B. Hodgson, F. H. Salingue, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 685–687; b) A. Bouillon, J.-C. Lancelot, J. Sopkova de Oliveira Santos, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10043–10049.
- [66] a) C. Gütz, A. Lützen, *Synthesis* **2010**, *2010*, 85–90; b) N. A. Jones, J. W. Antoon, A. L. Bowie, J. B. Borak, E. P. Stevens, *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 363–367.
- [67] D. R. Fandrick, J. T. Reeves, Z. Tan, H. Lee, J. J. Song, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5458–5461.
- [68] a) E. P. Gillis, M. D. Burke, *Aldrichim. Acta.* **2009**, *42*, 17–29; b) S. J. Lee, T. M. Anderson, M. D. Burke, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9044–9047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8860–8863; c) J. R. Struble, S. J. Lee, M. D. Burke, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4710–4718; d) G. R. Dick, D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke, *Org. Lett.* **2010**,

Literaturverzeichnis

- 12, 2314–2317; e) G. R. Dick, E. M. Woerly, M. D. Burke, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 2721–2726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2667–2672.
- [69] K. Brak, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3147–3150.
- [70] G. Pattison, G. Piraux, H. W. Lam, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14373–14375.
- [71] a) Y. Nagashima, R. Takita, K. Yoshida, K. Hirano, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 18730–18733; b) J. W. Clary, T. J. Rettenmaier, R. Snelling, W. Bryks, J. Banwell, W. T. Wipke, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9602–9610.
- [72] a) V. Pascanu, Q. Yao, A. Bermejo Gomez, M. Gustafsson, Y. Yun, W. Wan, L. Samain, X. Zou, B. Martin-Matute, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 17483–17493; b) E. Steeples, A. Kelling, U. Schilde, D. Esposito, *New J. Chem.* **2016**, 40, 4922–4930; c) Y. Kitamura, A. Sakurai, T. Udzu, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2007**, 63, 10596–10602.
- [73] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5052–5058.
- [74] G. de La Herran, M. Mba, M. C. Murcia, J. Plumet, A. G. Csaky, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1669–1671.
- [75] M.A. Fritz, L. Speroff, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Wolter Kluwer, Alphen aan den Rijn, **2011**.
- [76] M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, 16, 4229–4231.
- [77] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5579–5580.
- [78] F. Albrecht, M.M.K. Boysen, *Unveröffentlichte Ergebnisse*, **2014**.
- [79] G.-Q. Li, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Synlett* **2011**, 2011, 1769–1773.
- [80] G. Platzner, M. Okon, L. P. McIntosh, *Joc. Biomol. NMR* **2014**, 60, 109–115.
- [81] a) A. Gradillas, E. Belmonte, R. F. da Silva, J. Pérez-Castells, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 1935. b) D. B. Ramachary, R. Mondal, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7689–7693; c) R. Ceccarelli, S. Insogna, M. Bella, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4281–4284.
- [82] a) T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5052; b) W.-L. Duan, H. Iwamura, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2130.
- [83] T. Hayashi, T. Senda, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10716.
- [84] W. J. Dziechciejewski, R. Weber, O. Sowada, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4132.
- [85] F. G. Bordwell, K.-C. Yee, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5939.
- [86] V. D. Trinh, *Bachelorarbeit, Leibniz Universität Hannover*, **2016**.
- [87] W. E. Bachmann, A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2084.
- [88] C. M. Lentz, G. H. Posner, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3769.
- [89] S. Takano, K. Inomata, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1544.
- [90] M. Yoshida, M. Abdel-Hamid Ismail, H. Nemoto, M. Ihara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2629.
- [91] G. H. Posner, M. J. Chapdelaine, C. M. Lentz, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3661.
- [92] P. Magnus, R. Littich, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3938.
- [93] S. Sakashita, M. Takizawa, J. Sugai, H. Ito, Y. Yamamoto, *Organic letters* **2013**, 15, 4308–4311.
- [94] Y.-J. Chen, Z. Cui, C.-G. Feng, G.-Q. Lin, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2815–2820.
- [95] N. Miyaura, Y. Yamamoto, M. Takizawa, X.-Q. Yu, *HETEROCYCLES* **2010**, 80, 359.
- [96] J. A. Riddick, W. B. Bunger, T. K. Sakano, *Organic solvents. Phys. properties and methods of purification*, Wiley, New York, **1986**.
- [97] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923–2925.
- [98] D. H. Hua, Y. Chen, H.-S. Sin, M. J. Maroto, P. D. Robinson, S. W. Newell, E. M. Perchellet, J. B. Ladesich, J. A. Freeman, J.-P. Perchellet et al., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6888–6896.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Oliver Sowada
Geburtsdaten: 06.03.1986, Gehrden/Hannover
Familienstand: ledig

Wissenschaftlicher Werdegang

November 2013 – Juni 2015 Promotionsstudium an der Leibniz Universität Hannover im Fach Organische Chemie.
Betreuung: Prof. Dr. Mike M. K. Boysen Thema: *Challenging Nucleophiles in Rh(I)-catalysed 1,4 Addition*

seit Juli 2015 Promotionsstudium an der Leibniz Universität Hannover im Fach Organische Chemie.
Betreuung: Prof. Dr. Holger Butenschön Thema: *Challenging Nucleophiles in Rh(I)-catalysed 1,4 Addition*

Veröffentlichungen

Heteroarylboronates in rhodium-catalysed 1,4-addition to enones F. Albrecht, O. Sowada, M. Fistikci, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5212. highlighted in *Synfacts* **2015**, 191.

Cycloalkene Carbontrile in Rhodium-Catalyzed 1,4-Addition and Formal Synthesis of Vabicaserin, W. J. Dziechciejewski, R. Weber, O. Sowada, M.M.K. Boysen, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4132.

Hochschulausbildung

Oktober 2011 – September 2013 Studium an Leibniz Universität Hannover.
Studiengang: Wirk- und Naturstoffchemie
Masterarbeit, Betreuung: Prof. Dr. Mike M. K. Boysen, Thema: *Asymmetrische Cyclopropanierung von α -Angelicalacton und 3-funktionalisierte Indolderivate*
Abschlussnote: gut

Oktober 2007 – März 2011 Studium an der Leibniz Universität Hannover.
Studiengang: Chemie

Bachelorarbeit, Betreuung: Prof. Dr. Markus Kalesse. Thema: *Das C1-C7-Fragment des Maltepolid E*
Abschlussnote: gut

Oktober 2006 – September 2007

Studium an der Leibniz Universität Hannover
Studiengang: Angewandte Informatik

Zivildienst

August 2005 - April 2006

Zivildienst im Seniorenheim Ronnenberg als Hausmeister

Schulischer Werdegang

2003 - 2005
Juli 2005

Gymnasium Marie-Curie-Schule Ronnenberg
Abitur, Note 2,7

Weitere Kenntnisse

Sprachen:

Deutsch (Muttersprache)

Englisch (fließend)

Instrumentelle Analytik:

NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie, Gaschromatographie und HPLC an chiralen stationären Phasen

EDV:

Computerbeauftragter für Soft- und Hardware im Arbeitskreis Boysen

chemiespezifische Datenbanken

Reaxys, SciFinder

Textverarbeitung

MS-Office

chemische Zeichenprogramme

ChemBioDraw

NMR-spektroskopische Software

MestreNova, TopSpin