



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

FAKULTÄT FÜR CHEMIE

FACHBEREICH ORGANISCHE CHEMIE

Asymmetrische metallkatalysierte Hydroalkoxylierung nicht-aktivierter Alkene am Beispiel der Cyclisierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen

Johannes Schlüter

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Klaus Köhler

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Lukas Hintermann

2. Univ.-Prof. Dr. Tobias A. M. Gulder

Die Dissertation wurde am 18.12.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät Chemie am 05.02.2015 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2011 bis Dezember 2014 unter der Leitung von Prof. Dr. Lukas Hintermann im Fachbereich Organische Chemie an der Technischen Universität München angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden vorab veröffentlicht:

Originalartikel:

J. Schlüter, M. Blazejak, F. Boeck, L. Hintermann, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4086–4089.

J. Schlüter, M. Blazejak, F. Boeck, L. Hintermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4014–4017.

“Asymmetric Hydroalkoxylation of Non-Activated Alkenes: Titanium-Catalyzed Cycloisomerization of Allylphenols at High Temperatures“

J. Schlüter, M. Blazejak, L. Hintermann, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3309–3315.

“Aluminum-Catalyzed Hydroalkoxylation at Elevated Temperatures: Fast and Simple Access to Coumarans and Other Oxygen Heterocycles.“

Vorträge:

J. Schlüter; 248th American Chemical Society National Meeting & Exposition, San Francisco (USA), 10.-14. August 2014

“Asymmetric catalytic hydroalkoxylation of non-activated alkenes.“

Anmerkung:

Einige Resultate des Screenings der aluminiumkatalysierten und titankatalysierten Hydroalkoxylierung, wurden bereits im Zuge der Masterarbeit des Autors (März 2011 – September 2011) erzielt. Um einen möglichst vollständigen Überblick über das Forschungsgebiet gewähren zu können und um die neu gewonnenen Erkenntnisse in einem größeren Kontext diskutieren zu können, sind die Ergebnisse hier nochmals aufgeführt.

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Prof. Dr. Lukas Hintermann für sein Vertrauen, das interessante Forschungsthema und für seine exzellente Betreuung meiner Promotion bedanken.

Außerdem bedanke ich mich bei Andreas Brunner, Max Blazejak, Oleg Maltsev, Matthias Schreyer und Emma Wu für die gute Atmosphäre im Arbeitskreis.

Insbesondere Max Blazejak – meinem direkten Labornachbarn – möchte ich für die gute Zusammenarbeit in all den Jahren danken. Ich weiß, du hattest es nicht immer leicht mit mir...

Ein großes Dankeschön geht an Sabrina Nietsch für ihre großartige Hilfe bei allen bürokratischen Hürden, die der universitäre Alltag mit sich brachte.

Auch bei meinen Praktikanten & Bacheloranten Daniel Weiß, Moritz Mühlhofer, Susanne Herden, Sebastian Helmbrecht, Wen Long Ong, Pauline Fischer und Stefanie Färber möchte ich mich für ihren Einsatz und ihre Unterstützung bei meiner Arbeit bedanken.

Ich danke meinen Band-Kollegen von der *tabtuwab-Big Band* und meinen Theaterfreunden vom *Ikarus-Kollektiv* für die Abwechslung und Freude, die sie in meinen Alltag gebracht haben.

Bei Linus Stegbauer möchte ich mich für die langjährige Freundschaft und die fachliche Unterstützung seit dem 1. Semester bedanken.

Mäx Blauth danke ich für die wunderbare Freundschaft, die uns hoffentlich noch lange verbindet.

Die wichtigsten Personen habe ich mir für den Schluss aufgehoben:

Meinen Eltern danke ich für ihre Liebe und ihre aufopferungsvolle Unterstützung seit nun schon 28 Jahren. Ohne euch wäre ich nie so weit gekommen!

Und meiner Julia danke ich: Für ihre Toleranz und Zuneigung, für ihre Liebe, Unterstützung und die Freude die sie mir jeden Tag bereitet.

Zusammenfassung

Die intramolekulare Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen stellt eine synthetisch wertvolle Methode zur Synthese von Sauerstoffheterocyclen dar.

In der vorliegenden Arbeit werden Metallalkoxide als schwach LEWIS-saure Katalysatoren für die intramolekulare Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol zu 2-Methylcumaranen (2-Methyl-2,3-dihydrobenzofuranen) bei Temperaturen von $> 200\text{ °C}$ vorgestellt. Für das gezielte Erhitzen der Reaktionslösung wurde ein Mikrowellensynthesereaktor verwendet.

Mit $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ als Katalysatorvorläufer konnte so eine große Bandbreite unterschiedlich substituierter 2-Allylphenole cyclisiert werden.

Erstmals gelang es eine asymmetrische Hydroalkoxylierung nicht-aktivierter Alkene zu realisieren. Mit einem *in situ* generierten chiralen Titan-Carboxylatkomplex als Katalysator konnten Enantioselektivitäten von bis zu 87% *ee* erzielt werden. Die chirale Induktion gelang durch die Verwendung von axial-chiralen 2'-Methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäuren als Liganden – Strukturen, die zuvor noch nicht als chirale Liganden verwendet wurden.

Mit Reaktionstemperaturen von $220\text{--}240\text{ °C}$ stellt die asymmetrische titankatalysierte Hydroalkoxylierung die heißeste bekannte asymmetrische Katalyse dar.

Abstract

The intramolecular hydroalkoxylation of non-activated alkenes is a powerful reaction for the synthesis of oxygen-heterocycles.

In this thesis metalalkoxides are introduced as weak LEWIS-acidic catalysts for the cyclization of 2-allylphenols to 2-methylcoumarans (2-methyl-2,3-dihydrobenzofuranes) at elevated temperature levels (> 200 °C). All catalytic cyclization were carried out in a microwave reactor.

The $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ catalyzed cyclization of 2-allylphenols gives access to a broad range of different 2-methylcoumarans in a fast, simple and economic manner.

For the first time an asymmetric hydroalkoxylation of non-activated alkenes was realized. Using a chiral titanium carboxylate complex as catalyst, enantioselectivities up to 87% *ee* were achieved. Chiral induction was accomplished by the use of axial-chiral 2'-methoxy-[1,1'-binaphthalene]-2-carboxylic acids as ligands – structures which were never used before as ligands.

With temperatures of 220–240 °C this asymmetric hydroalkoxylation is the „hottest“ asymmetric catalysis known.

FÜR MEINE ELTERN UND JULIA

Wer nichts als Chemie versteht, versteht auch die nicht recht.

GEORG CHRISTOPH LICHTENBERG – Die Aporismen-Bücher

Inhalt

Teil A	Einführung	1
1	Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen	1
1.1	Über die Bedeutung moderner Katalysforschung	1
1.2	Metallkatalysierte Hydroalkoxylierungen von nicht-aktivierten Alkenen	2
2	Verwendung von Mikrowellen in der organischen Chemie	6
2.1	Historische Entwicklung	6
2.2	Physikalische & technische Grundlagen	7
2.3	Mikrowellenunterstützte organische Synthese (MAOS)	9
3	Axial-chirale Biarylliganden	11
3.1	Atropisomerie von Biarylverbindungen	11
3.2	Synthese von Biarylsystemen	12
4	Vorarbeiten & Zielsetzung	16
Teil B	Resultate & Diskussion	17
1	Modellsubstrate für Hydrofunktionalisierungen	17
1.1	Synthese von 2-Allylphenolen	17
1.2	Synthese von 2-Allylanilinen	21
2.1	Cyclisierung von 2-Allylphenolen	22
2.2	Tandem-CLAISEN-Umlagerung-Hydroalkoxylierung	27
2.3	Mechanistische Überlegungen	29
2.4	Studien zur asymmetrischen aluminiumkatalysierten Hydroalkoxylierung	30
2.5	Heterogene Katalyse	32
3	Versuche zur katalytischen Hydroalkoxylierung mit Borverbindungen	34
4	Titankatalysierte asymmetrische Hydroalkoxylierung	40
4.1	Initiale Experimente & Parameter-Screening	40
4.2	Synthese chiraler Liganden	53
4.2.1	Synthese von (<i>S</i>)-2'-Methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure [(a <i>S</i>)- L1]	54
4.2.2	Modifikation an C-2' von L1	56
4.2.3	Modifikation an C-3 von L1	64
4.2.4	Modifikation an C-3' von L1	72
4.2.5	Modifikation an C-6' von L1	77
4.2.6	Synthese von (a <i>S</i>)-3,5-Dichlor-2-(2-methoxynaphthalin-1-yl)benzoesäure	80
4.2.7	Studien zur von Synthese 2-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-3,4,5,6-tetraphenyl-benzoesäure (L1-19)	82
4.2.8	Synthese und Modifikation von (a <i>R</i>)-[1,1'-Binaphthyl]-2,2'-dicarbonsäure [(a <i>R</i>)- L6]	85

4.2.9 Synthese von (aR)-BINOL und (aR)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthalin.....	87
4.2.10 Weitere Ligandstrukturen	88
4.3 Auswirkung der Ligandvariation	91
4.4 Substratspektrum der titankatalysierten Hydroalkoxylierung	98
4.5 Heterogene Katalyse.....	101
4.6 Strukturelle Überlegungen.....	103
4.6.1 Thermische Stabilität des chiralen Liganden	103
4.6.2 Untersuchungen zur Struktur des chiralen Titankomplexes.....	107
5 Weitere potentielle Metallkatalysatoren.....	114
6 Fazit & Ausblick.....	119

Teil C Experimenteller Teil..... 123

1 Geräte & Methoden.....	123
1.1 Lösungsmittel & Reagenzien	123
1.2 Geräte.....	124
1.3 Analytische Methoden	124
1.3.1 Instrumentelle Analytik	124
1.3.2 Quantitative NMR-Analyse (qNMR).....	126
1.3.3 Nicotin-Methode zur <i>ee</i> -Bestimmung chiraler Liganden.....	127
1.3.4 Titration metallorganischer Reagenzien	128
2 Experimentelle Vorschriften und analytische Daten.....	129
2.1 Screening-Vorschriften für die katalytische Hydroalkoxylierung.....	129
2.1.1 Screening-Vorschrift für die metallkatalysierte Hydroalkoxylierung ohne Ligand	129
2.1.2 Screening-Vorschrift für die metallkatalysierte Hydroalkoxylierung mit Ligand	129
2.1.3 Screening-Vorschrift für die titankatalysierte Hydroalkoxylierung.....	130
2.2 Experimentelle Daten für die Substrate der Hydroalkoxylierung.....	131
2.2.1 Synthesevorschrift für die Allylierung von Phenolen (SV 1).....	131
2.2.2 Synthesevorschrift für die CLAISEN-Umlagerung von Allylarylethern (SV 2).....	131
2.2.3 Synthesevorschrift für die aluminiumkatalysierte Hydroalkoxylierung (SV3)	132
2.2.4 Synthesevorschrift für die aluminiumkatalysierte Tandem-CLAISEN-Umlagerung- Hydroalkoxylierung (SV 4)	132
2.2.5 Synthesevorschrift für die titankatalysierte Hydroalkoxylierung (SV 5)	133
2.2.6 Experimentelle Daten der Allylarylether	134
2.2.7 Experimentelle Daten der 2-Allylphenole.....	141
2.2.8 Experimentelle Daten der 2-Methylcumarane	148
2.2.9 Synthese der 2-Allylaniline	158
2.3 Synthese von Diphenylborinsäure.....	162

2.4 Synthese chiraler Liganden.....	164
2.4.1 Synthese von (aS)-2'-Methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure [(aS)- L1].....	164
2.4.2 Modifikation an C-2' von (aS)- L1	168
2.4.3 Modifikation an C-3 von (aS)- L1	185
2.4.4 Modifikation an C-3' von (aS)- L1	191
2.4.5 Modifikation an C-6' von (aS)- L1	196
2.4.6 Synthese von (aS)- L1-18	202
2.4.7 Studien zur Synthese von L1-19	207
2.4.8 Synthese von [1,1'-Binaphthyl]-2,2'-dicarbonsäure (L6).....	212
2.4.9 Synthese & Modifikation von (aR)- L2	218
2.4.10 Modifikation von Carbonsäuren aus dem Pool chiraler Naturstoffe.....	220
2.5 Thermische Stabilität des chiralen Liganden.....	229
2.5.1 Reisolierung des chiralen Liganden nach Erhitzen des Liganden in Toluol.....	229
2.5.2 Reisolierung des chiralen Liganden nach Erhitzen des Titankatalysators in Toluol.....	229
2.5.3 Reisolierung des chiralen Liganden nach katalytischer Reaktion.....	230
2.5.4 Synthese der Nebenprodukte der titankatalysierten Hydroalkoxylierung.....	231
2.6 Untersuchungen zur Struktur der chiralen Titankomplexe.....	233
2.6.1 <i>In situ</i> -NMR-Experimente.....	233
2.6.2 Schrittweise Hydrolyse der Titanspezies.....	233
2.6.2 Isolierung und Charakterisierung der Titanspezies K1	233
2.6.3 Isolierung und Charakterisierung der Titanspezies K2	235
2.6.4 Titankatalysierte Hydroalkoxylierung mit K1 als Katalysator.....	236
Teil D Anhang	237
1 Abkürzungsverzeichnis.....	237
2 Literaturverzeichnis.....	241
3 Temperatur- und Druckprofil der MAOS.....	253
4 FAB-MS-Spektrum von K1	254

Teil A Einführung

1 Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen

1.1 Über die Bedeutung moderner Katalysforschung

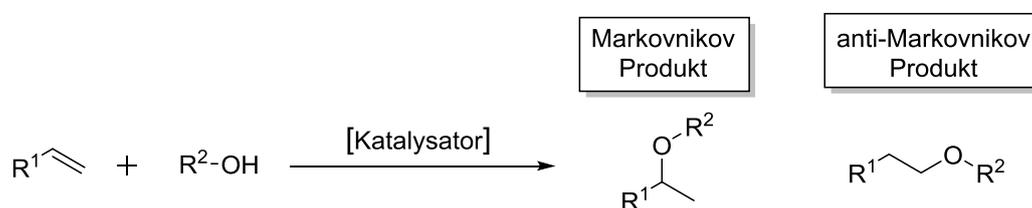
Die moderne Katalysforschung hat in den vergangenen Jahrzehnten immer wieder neue Reaktionen entwickelt, um Transformationen zu realisieren, die zuvor nicht möglich waren. Viele dieser Innovationen – wie palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen oder asymmetrische Hydrierungen – haben sich in vielen Naturstoffsynthesen bewährt.^[1]

Dennoch gibt es weiterhin Transformationen, die mit dem momentanen Repertoire an Reaktionen nicht verwirklicht werden können. Daher ist eine der wichtigsten Aufgaben der modernen organischen Chemie, den Werkzeugkasten der organischen Synthese kontinuierlich zu erweitern. Neben der Etablierung neuartiger Synthesemethoden für die industrielle Produktion gehört die Verbesserung der Effizienz und Selektivität von Katalysatoren zu den größten Herausforderungen der Katalysforschung.

Moderne Katalysforschung ist eine Schlüsseltechnologie für eine nachhaltige und umweltschonende Synthesechemie. Zu den zwölf Prinzipien der „Grünen Chemie“ gehören unter anderem Verbesserung der Energieeffizienz von chemischen Reaktionen, die Verwendung von Katalysatoren anstatt stöchiometrischer Reagenzien und die Entwicklung von Prozessen, die eine hohe Atomökonomie aufweisen.^[2] In all diesen Bereichen lassen sich Verbesserungen durch die Entwicklung moderner Katalysatoren erzielen.

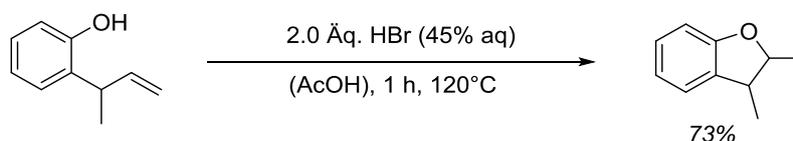
1.2 Metallkatalysierte Hydroalkoxylierungen von nicht-aktivierten Alkenen

Die asymmetrische Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen ist ein Beispiel für eine Reaktion, die sich mit dem existierenden Werkzeugkasten der organischen Chemie nicht realisieren lässt. Unter dem Begriff Hydroalkoxylierung versteht man die Addition eines Alkohols an eine C-C-Mehrfachbindung. Als Produkte dieser Transformation entstehen Ether (Schema 1.1);^[3,4] bei intramolekularen Reaktionen werden Sauerstoffheterocyclen erhalten, welche häufige Struktur motive in Naturstoffen und pharmakologisch aktiven Substanzen sind. Daher wäre eine asymmetrische Hydroalkoxylierung nicht-aktivierter Alkene von großem Interesse. Die Reaktion ist außerdem unter atomökonomischen Gesichtspunkten interessant, da bei der Additionsreaktion keine Abfallprodukte anfallen.



Schema 1.1: Addition eines Alkohols an ein endständiges nicht-aktiviertes Alken. Als Produkte der Hydroalkoxylierung werden Ether erhalten. Wird bei der Reaktion das MARKOVNIKOV-Produkt erhalten, so entsteht ein stereogenes Zentrum.

In der Vergangenheit wurden Hydroalkoxylierungen meist in sehr saurem Milieu durchgeführt.^[5,6,7,8] Bereits 1926 berichteten CLAISEN *et al.* über die intramolekulare Cyclisierung von 2-(But-3-en-2-yl)phenol zu 2,3-Dimethylcumaran unter stark sauren Bedingungen (Schema 1.2).^[5]

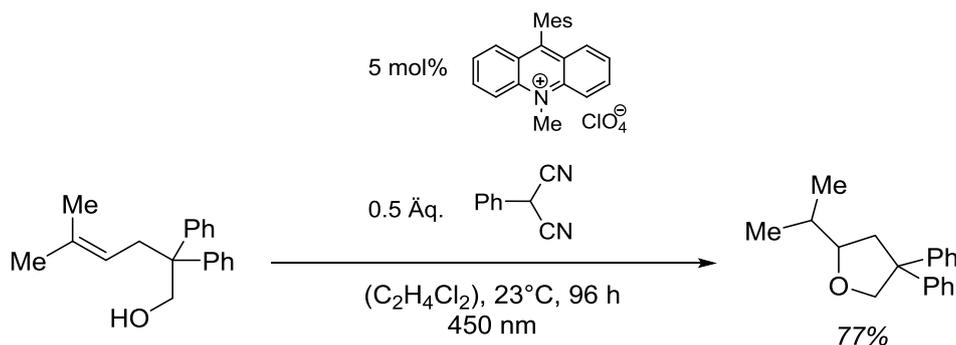


Schema 1.2: Von CLAISEN *et al.* im Jahr 1926 publizierte Hydroalkoxylierung.^[5]

Neben starken Säuren sind auch einige heterogene Katalysatoren – wie Al_2O_3 ^[9,10] oder Zeolithe^[11] – für intramolekulare Hydroalkoxylierungen bekannt. Aber auch für diese Reaktionen gilt, dass es sich dabei in erster Linie um säurekatalysierte elektrophile Additionen handelt, die durch die Protonierung des Alkens ausgelöst werden. Für die breite Anwendung in der organischen Synthese sind mildere Reaktionsbedingungen wünschenswert, die durch die

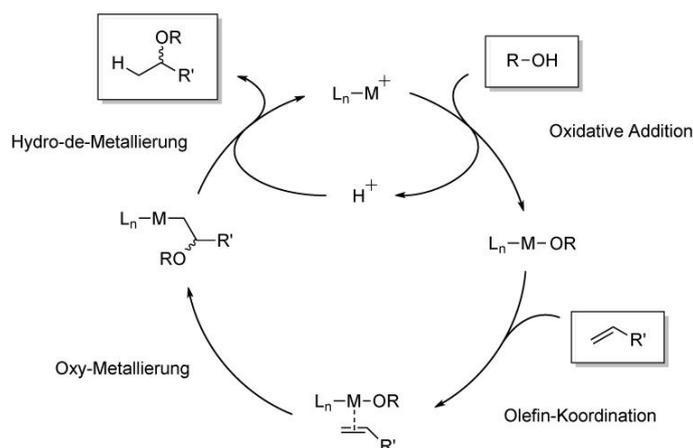
Verwendung selektiver Katalysatoren erreicht werden können. Außerdem ist mit starken Säuren auch keine asymmetrische Reaktionsführung denkbar.

In den letzten Jahren sind daher eine Reihe unterschiedlicher Katalysatoren für die Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen veröffentlicht worden. Darunter sind eine Vielzahl unterschiedlicher Metallkatalysatoren,^[12–24] aber auch neu entwickelte Organokatalysatoren^[25–27] – wie der von NICEWICZ *et al.* entwickelte Photoredoxkatalysator zur intramolekularen *anti*-MARKOVNIKOV selektiven Hydroalkoxylierung (Schema 1.3).^[27]



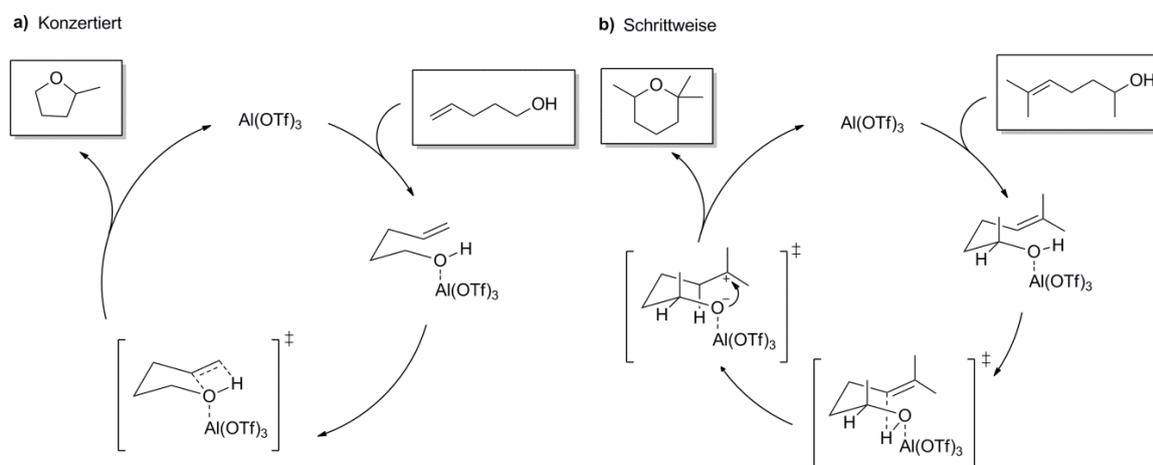
Schema 1.3: Anwendung des von NICEWICZ *et al.* entwickelten Photoredoxkatalysator zur intramolekularen Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen mit *anti*-MARKOVNIKOV Selektivität.^[27]

Die Entwicklung selektiver Metallkatalysatoren für die Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen begann 1998 mit Arbeiten zu Rutheniumtriflats als Katalysatoren.^[12] In allen seither publizierten Beispielen wurden Produkte in MARKOVNIKOV-Selektivität erhalten. Für die Aktivierung der Substrate werden grundsätzlich zwei unterschiedliche Reaktionsmechanismen diskutiert.^[4] Für späte Übergangsmetalle – wie beispielsweise Platin^[28] – ist der in Schema 1.4 erläuterte Mechanismus relevant: Die Selektivität der Reaktion erklärt sich dabei durch die Aktivierung des Nucleophils in einer oxidativen Addition an das Metallzentrum des Katalysators. Nach Koordination des Alkens an den Metallkatalysator folgt die gleichzeitige Insertion des Metalls und des Sauerstoffnucleophils in die C-C-Doppelbindung (Oxy-Metallierung). Nach der abschließenden Protolyse (Hydro-de-Metallierung) wird das Produkt der Hydroalkoxylierung in MARKOVNIKOV-Selektivität erhalten.



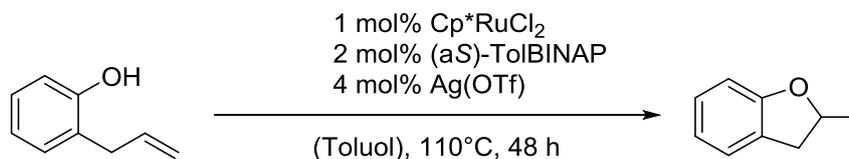
Schema 1.4: Katalysezyklus einer Hydroalkoxylierung via Oxy-Metallierung. Nach abschließender Hydro-de-Metallierung wird das MARKOVNIKOV-Produkt erhalten.

Der zweite Reaktionsmechanismus stützt sich auf semiempirische Berechnungen für Aluminiumtriflat als Katalysator (Schema 1.5).^[17] Dabei wird von einer LEWIS-Säure unterstützten BRÖNSTED-Säurekatalyse ausgegangen (LBA):^[29] Durch die Koordination einer LEWIS-Säure (hier: $\text{Al}(\text{OTf})_3$) wird die Hydroxygruppe sehr stark polarisiert. Dadurch wird sowohl die Acidität des Hydroxy-Protons als auch die Nukleophilie des Hydroxy-Sauerstoffes erhöht. In Folge dessen kommt es zur Protonierung der Doppelbindung und zum nukleophilen Angriff des Sauerstoffes auf die protonierte Doppelbindung. Der Carbeniumion-Charakter des Übergangszustandes erklärt die Selektivität zu Gunsten des MARKOVNIKOV-Produkts. In Abhängigkeit vom jeweils verwendeten Substrat kann die Reaktion konzertiert (Schema 1.5a) oder schrittweise erfolgen (Schema 1.5b).



Schema 1.5: Reaktionsmechanismus einer LEWIS-Säure unterstützten BRÖNSTED-Säurekatalysierten Hydroalkoxylierung nicht-aktivierter Alkene mit $\text{Al}(\text{OTf})_3$ als Katalysator. In Abhängigkeit des verwendeten Substrats kann ein konzertierter **(a)** oder ein schrittweiser Reaktionsmechanismus **(b)** postuliert werden.^[17]

Bei der Betrachtung des Reaktionsmechanismus ist dabei eine Tatsache lange Zeit vernachlässigt worden: Viele der in den letzten Jahren vorgestellten Metallkatalysatoren sind Metalltriflate, welche zu Trifluormethansulfonsäure hydrolysiert werden können.^[12–23] Trifluormethansulfonsäure selbst ist ein exzellenter Katalysator für Hydroalkoxylierungen.^[8,30] In den vergangenen Jahren konnte zudem belegt werden, dass viele Metalltriflate unter den gegebenen bei Hydroalkoxylierungsreaktionen vorherrschenden Reaktionsbedingungen tatsächlich Trifluormethansulfonsäure bilden.^[31,32] Viele Autoren haben die Möglichkeit einer „versteckten BRØNSTED-Säurekatalyse“ mit Trifluormethansulfonsäure als eigentlichem Katalysator nicht ausgeräumt, sodass in vielen Fällen vermutlich nicht von einer metallkatalysierten Reaktion ausgegangen werden kann. Ein Beispiel hierfür ist eine von OHTA *et al.* publizierte intramolekulare Hydroalkoxylierung mit einem chiralen Rutheniumkomplex als Katalysator und Silbertriflat als Cokatalysator (Schema 1.6).^[13] Die Autoren behaupteten, einen enantioselektiven Katalysator für die Hydroalkoxylierung nicht-aktivierter Alkene gefunden zu haben. HINTERMANN *et al.* konnten allerdings beweisen, dass die katalytische Aktivität auf der Bildung von Trifluormethansulfonsäure beruht und somit keine enantioselektive Katalyse vorliegt.^[32]



Schema 1.6: Hydroalkoxylierung nach OHTA *et al.*^[13] HINTERMANN *et al.* konnten zeigen, dass die katalytische Aktivität auf der Bildung von Trifluormethansulfonsäure beruht.^[32]

Insbesondere für die Entwicklung einer asymmetrischen metallkatalysierten Hydroalkoxylierung ist es problematisch, dass häufig eine BRØNSTED-Säurekatalyse nicht ausgeschlossen werden kann. Im Gegensatz zur asymmetrischen Hydroaminierung^[33,34] und zur asymmetrischen Hydroalkoxylierung von Allenen^[35] gibt es für die Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen bislang kein generelles Konzept. In einem kürzlich von HARTWIG *et al.* veröffentlichtem Artikel wurden durch eine intermolekulare iridiumkatalysierte Hydroalkoxylierung nur moderate Enantiomerenüberschüsse von maximal 36% erhalten.^[36] Auch mit photokatalytischen Systemen konnten bislang nur geringe Enantioselektivitäten erzielt werden.^[25,26]

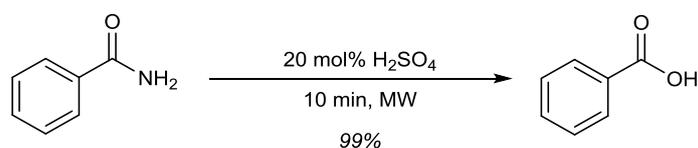
Eine asymmetrische Hydroalkoxylierung nicht-aktivierter Alkene wäre daher eine äußerst wünschenswerte Entwicklung; gleichwohl stellt die Realisierung eines solchen enantioselektiven Katalysators eine große Herausforderung dar.

2 Verwendung von Mikrowellen in der organischen Chemie

2.1 Historische Entwicklung

Für die Aktivierung von chemischen Reaktionen ist das gezielte Erwärmen seit jeher das bedeutendste Mittel um die Reaktionspartner zu stimulieren. Chemische Innovationen sind daher stark mit der Entwicklung der Heiztechnik verbunden. Während die Alchemisten des 17. und 18. Jahrhunderts offenes Feuer als Wärmequelle verwendeten, konnte erst mit der Erfindung des BUNSEN-Brenners 1855 Feuer zielgerichtet für chemische Reaktionen verwendet werden. Dennoch konnte auch mit dem BUNSEN-Brenner die Temperatur der Reaktion nur indirekt über den Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels kontrolliert werden. Heutzutage haben sich Heizpilze und Silikonölbäder, deren Temperatur durch Kontaktthermometer überwacht und gesteuert werden kann, als Wärmequellen etabliert und den BUNSEN-Brenner abgelöst.

Eine weitere Innovation zum gezielten Erhitzen von chemischen Reaktionen stellen Mikrowellensynthesereaktoren dar. Ein großer Vorteil gegenüber konventionellem Erhitzen mit dem Ölbad liegt im sehr schnellen Aufheizen und der direkten Temperaturkontrolle der Reaktionslösung. Obwohl bereits im Jahr 1954 das erste Haushaltsmikrowellengerät kommerziell erhältlich war, begannen synthetische Chemiker erst mehr als 30 Jahre später die neue Technologie für sich zu nutzen. Im Jahre 1986 publizierten GEDYE *et al.*^[37] und GIGUERE *et al.*^[38] erstmals eine Reihe von organischen Reaktionen, welche Mikrowellenstrahlung als Wärmequelle verwendeten. Bereits in diesen ersten Publikationen erwiesen sich die kurzen Reaktionszeiten im Vergleich zum konventionellen Erhitzen als großer Vorteil.



Schema 2.1: Hydrolyse von Benzamid zu Benzoesäure – Das erste Beispiel einer mikrowellenunterstützten organischen Synthese aus dem Jahr 1986.^[37]

Seither haben sich Mikrowellengeräte als Wärmequelle in der organischen Synthese etabliert.^[39–44] Insbesondere unter dem Gesichtspunkt einer nachhaltigen Synthese ist der Einsatz von Mikrowellen als energiesparende Alternative zum konventionellen Erhitzen mittels Ölbad oder Heizpilz interessant.

2.2 Physikalische & technische Grundlagen

Mikrowellenstrahlung ist eine elektromagnetische Strahlung, deren Frequenzbereich zwischen 0.3 – 300 GHz liegt; dies entspricht einem Wellenlängenbereich von 1 mm – 1 m. Der Bereich der Mikrowellenstrahlung liegt damit zwischen der Infrarotstrahlung (IR) und Radiowellen (Abbildung 2.1). Sowohl gewöhnliche Haushaltsmikrowellengeräte als auch alle gängigen Mikrowellensynthesereaktoren verwenden eine Frequenz von 2.45 GHz, was einer Wellenlänge von 12.25 cm entspricht.

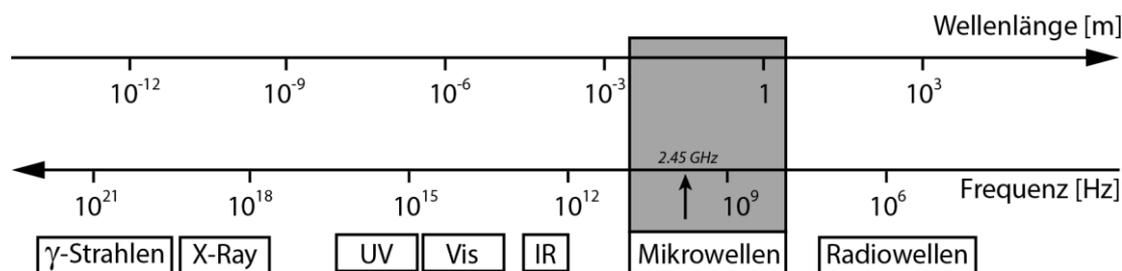


Abbildung 2.1: Das elektromagnetische Spektrum. Grau markiert ist der Mikrowellenbereich.

Die Energie eines Mikrowellenphotons mit einer Frequenz von 2.45 GHz beträgt ungefähr 10^{-5} eV. Damit reicht die Energie nicht aus, um eine chemische Bindung zu brechen. Es ist daher nicht möglich mit Mikrowellen direkt eine chemische Reaktion zu „induzieren“, wie es beispielsweise bei fotochemischen Reaktionen durch Absorption von elektromagnetischer Strahlung im UV oder sichtbaren Bereich möglich ist.^[39–41] Das Prinzip der Beschleunigung chemischer Reaktionen durch Mikrowellen beruht alleine auf der Erwärmung des Reaktionsmediums durch die Mikrowellenstrahlung. Dabei wird die Rotation von Molekülen mit einem permanenten Dipolmoment angeregt; Auf das Molekül wirkt ein Drehmoment und es vollzieht eine Drehbewegung. Auch benachbarte Moleküle erfahren ein Drehmoment und drehen sich ebenfalls. Infolgedessen reiben sich die Moleküle aneinander und durch die Reibungswärme heizt sich das Reaktionsmedium immer weiter auf. Um ein effektives Aufheizen des Reaktionsmediums zu gewährleisten, werden Lösungsmittel oder Reaktanden benötigt, die Mikrowellenstrahlung absorbieren können – also über ein permanentes Dipolmoment verfügen. Die Aufheizcharakteristik eines bestimmten Lösungsmittels hängt dabei vom dielektrischen Verlustfaktor $\tan\delta$ ab. Er ist ein Maß für die Fähigkeit eines bestimmten Stoffes, elektromagnetische Energie bei einer bestimmten Frequenz und Temperatur in Wärme umzuwandeln. Dabei wird in stark ($\tan\delta > 0.5$), mittel ($0.1 < \tan\delta < 0.5$) und schwach ($\tan\delta < 0.1$) mikrowellenabsorbierend unterschieden. Tabelle 2.1 zeigt die Werte für $\tan\delta$ einiger ausgewählter Lösungsmittel.^[42,43]

Tabelle 2.1: Dielektrische Verlustfaktoren $\tan\delta$ ausgewählter Lösungsmittel ^{a)}

Eintrag	Lösungsmittel	$\tan\delta$	Eintrag	Lösungsmittel	$\tan\delta$
1	Ethanol	0.941	10	Chlorbenzol	0.101
2	DMSO	0.825	11	Chloroform	0.091
3	Ameisensäure	0.722	12	Acetonitril	0.062
4	Methanol	0.659	13	Ethylacetat	0.059
5	1,2-Dichlorbenzol	0.280	14	Aceton	0.054
6	NMP	0.275	15	THF	0.047
7	Essigsäure	0.174	16	Dichlormethan	0.042
8	DMF	0.161	17	Toluol	0.040
9	Wasser	0.123	18	Hexan	0.020

^{a)} Frequenz: 2.45 GHz, Temperatur: 20 °C

Wurden chemische Reaktionen anfangs noch in konventionellen Haushaltsmikrowellengeräten durchgeführt, so haben sich mittlerweile spezielle Mikrowellensynthesereaktoren etabliert. Die Vorteile dieser Geräte liegen in der besseren Reproduzierbarkeit und Temperaturkontrolle der durchgeführten Reaktionen. Die Temperatur des Reaktionsmediums kann in modernen Synthesereaktoren direkt durch ein IR-Thermometer oder einen faseroptischen Sensor überwacht werden. Die Leistung des Gerätes wird entsprechend an die Zieltemperatur angepasst. Dennoch ergab eine Studie aus dem Jahr 2007, dass weiterhin etwa 30% aller publizierten mikrowellenunterstützten organischen Synthesen noch in Haushaltsmikrowellengeräten durchgeführt werden.^[45]

Der Hauptunterschied zwischen einem Haushaltsmikrowellengerät und einem modernen Mikrowellensynthesereaktor liegt in der unterschiedlichen Bauweise der Geräte (Abbildung 2.2). Haushaltsmikrowellengeräte basieren auf dem sogenannten Multimodus-Bauprinzip. Dabei wird die von einer Mikrowellenquelle (Magnetron) erzeugte Strahlung im Inneren des Gerätes immer wieder reflektiert. Somit wird das gesamte Reaktionsmedium erhitzt. Synthesemikrowellengeräte hingegen beruhen auf dem Monomodus-Bauprinzip: Die erzeugte Mikrowellenstrahlung wird durch einen Wellenleiter direkt auf die Probe fokussiert, wodurch ein gezieltes Aufheizen des Reaktionsmediums gewährleistet wird.^[46] Um eine homogene Temperaturverteilung innerhalb des Reaktionsgefäß zu gewährleisten, ist es allerdings zwingend notwendig, dass mikrowellenunterstützte Reaktionen stets gut gerührt werden.^[45,47]

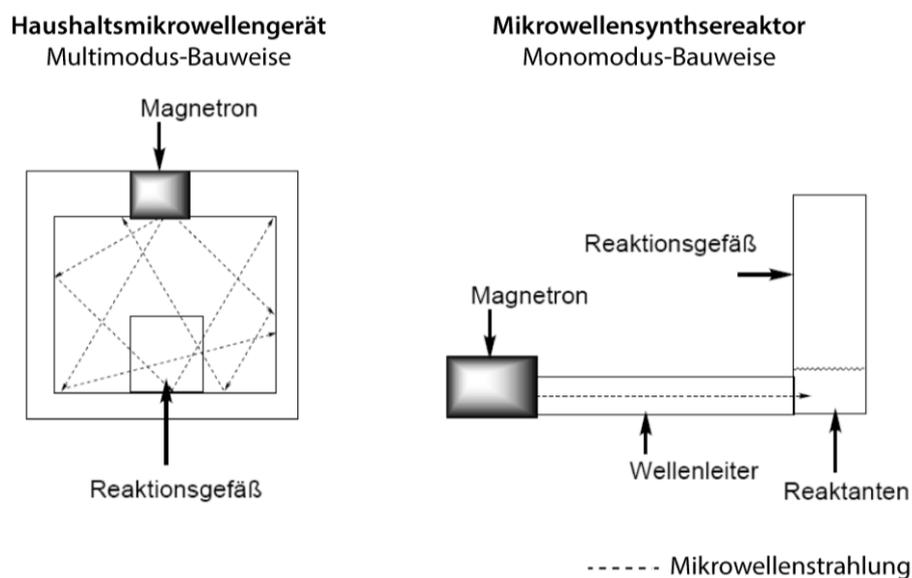


Abbildung 2.2: Schematischer Aufbau eines Haushaltsmikrowellengeräts in Multimodus-Bauweise (links) und eines Mikrowellensynthesereaktors in Monomodus-Bauweise (rechts).^[46]

2.3 Mikrowellenunterstützte organische Synthese (MAOS)

Mikrowellen als Wärmequellen für chemische Reaktionen finden mittlerweile in allen Bereichen der synthetischen Chemie ihre Anwendung.^[39–41] Die Vorteile der mikrowellenunterstützten organischen Synthese (*microwave-assisted organic synthesis* – MAOS) liegen dabei auf der Hand: Im Vergleich zu Reaktionen, die konventionell erhitzt werden, sind durch das gezielte Erhitzen im Mikrowellensynthesereaktor wesentlich kürzere Reaktionszeiten möglich. Dieses Zeitersparnis stellt insbesondere für Screening-Experimente in der Katalysatorforschung eine große Vereinfachung dar. Ursache für die größere Reaktionsgeschwindigkeit ist, dass beim konventionellen Erhitzen durch ein Ölbad, die Erwärmung des Reaktionsmediums nur indirekt über den Kontakt mit der Gefäßwand und den anschließenden Wärmetransport erfolgt. Diese Form der Energieübertragung ist vergleichsweise langsam und ineffizient. Bei mikrowellenunterstützten Reaktionen hingegen erfolgt die Erwärmung direkt durch Absorption der Mikrowellenstrahlen durch das Reaktionsmedium. Außerdem ist durch die Verwendung geschlossener Reaktionsgefäße die Durchführung von Reaktionen bei hohen Drücken, trotz Verwendung konventioneller organischer Lösungsmittel, möglich.

Dennoch wird seit Jahren kontrovers diskutiert, ob der Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeiten tatsächlich ausschließlich auf thermische Effekte zurückzuführen ist oder

ob auch andere, „spezielle“ oder „nichtthermische Mikrowelleneffekte“ für die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit mitverantwortlich sind.^[46,48] KAPPE *et al.* zeigten allerdings, dass die Spekulationen über „nichtthermische Mikrowelleneffekte“ jeglicher wissenschaftlicher Grundlage entbehren.^[47,49] Bei exakter Kontrolle und Übereinstimmung der Reaktionstemperatur konnte kein Unterschied zwischen konventionellem Erhitzen und dem Erwärmen durch Mikrowellenstrahlung festgestellt werden – nur lässt sich ein ebenso rasches Aufheizen des Reaktionsmediums wie im Mikrowellenreaktor durch konventionelles Erhitzen kaum realisieren. Die Beschleunigung mikrowellenunterstützter Reaktionen kann also durch rein thermische und kinetische Effekte erklärt werden. Dazu gehört der Überhitzungseffekt von Lösungsmitteln bei Raumdruck durch Mikrowellenbestrahlung^[50] sowie die Beseitigung von Wandeffekten, da die Wärmeübertragung in mikrowellenunterstützten Reaktionen nicht über die warme Gefäßwand, sondern direkt an das Reaktionsmedium erfolgt. Außerdem besteht durch Mikrowellenstrahlung die Möglichkeit des selektiven Erhitzens bestimmter mikrowellenabsorbierender Stoffe, z.B. heterogener Katalysatoren.^[51]

Für diese Arbeit ist die Anwendung der MAOS auf dem Gebiet der Übergangsmetallkatalyse,^[52,53] insbesondere der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse,^[53] bedeutend. Die Verwendung von Mikrowellenreaktoren hat sich dabei besonders bei palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen bewährt.^[52] Allerdings stellt die Verwendung von Mikrowellen und die damit verbundenen hohen Temperaturen besondere Ansprüche an die thermische Stabilität der Übergangsmetallkomplexe.

3 Axial-chirale Biarylliganden

3.1 Atropisomerie von Biarylverbindungen

Die Reaktivität und Selektivität von Metallkatalysatoren lässt sich durch die Koordination von Liganden an das katalytisch aktive Metallzentrum beeinflussen. Daher gehört zur Entwicklung effektiver Metallkatalysatoren in der asymmetrischen Katalyse das Design spezieller chiraler Liganden, um diese chirale Information auf das Produkt der Katalyse zu übertragen. Zu den am häufigsten verwendeten Strukturmotiven chiraler Liganden gehören Biarylsysteme, wie BINAP oder BINOL (Abbildung 3.1).^[54–56]

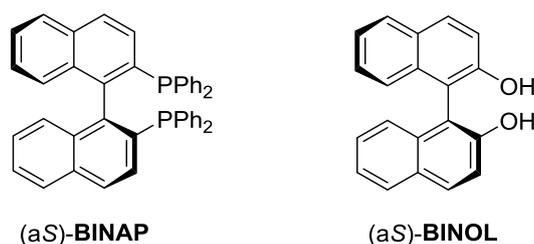


Abbildung 3.1: (aS)-BINAP und (aS)-BINOL als Beispiele für axial-chirale Biarylliganden.

Derartige Strukturen weisen eine chirale Achse zwischen den Arylsystemen auf, wodurch Stereoisomere entstehen. In Abbildung 3.2 ist ein mögliches Substitutionsmuster dargestellt, welches dazu führt, dass die Rotation um die Aryl-Aryl-Verbindungsachse gehindert wird.

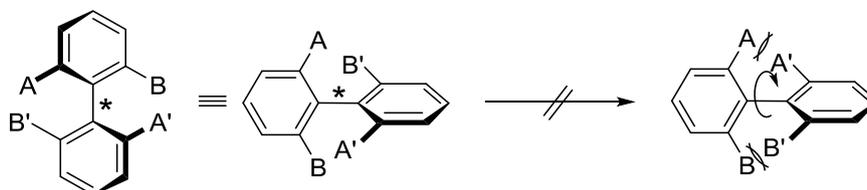


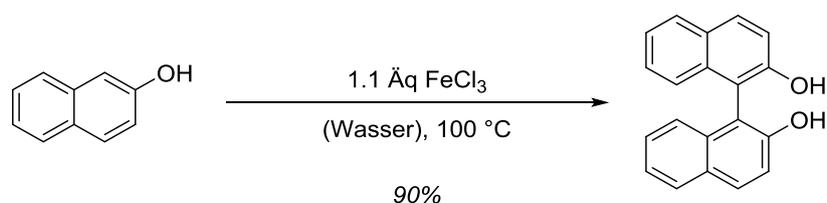
Abbildung 3.2: Eingeschränkte Rotationsfähigkeit von tetra-substituierten Biarylsystemen durch axiale Chiralität.

Falls $A \neq B$ und $A' \neq B'$, liegen aufgrund der eingeschränkten Rotation chirale Verbindungen vor. Dabei nimmt die Stabilität der chiralen Verbindungen und somit die Einschränkung der Rotationsfähigkeit mit dem sterischen Anspruch der Substituenten zu. Di-*ortho*-substituierte Biarylsysteme bilden noch keine Atropisomere, wohingegen viele tri- und annähernd alle tetra-*ortho*-substituierten Biaryle sterisch derart gehindert sind, dass keine Rotation mehr möglich ist.

3.2 Synthese von Biarylsystemen

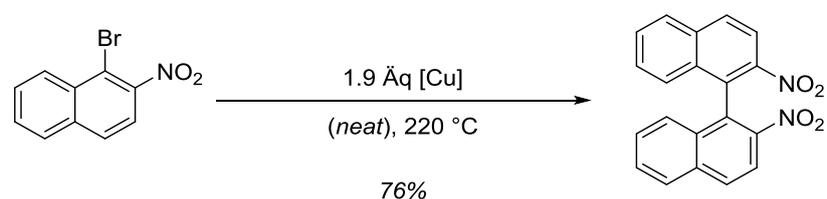
Die Synthese von Biarylsystemen erfolgt entweder über die Ausbildung einer Aryl-Aryl-Bindung oder über den Ringschluss eines zweiten aromatischen Rings an ein bereits vorher existierendes Arylsystem. In diesem Kapitel soll ein kleiner Überblick über einige gebräuchliche Methoden zur Synthese von Biarylverbindungen gegeben werden. Der Fokus liegt dabei auf Synthesen, welche Ihre Anwendung im Rahmen dieser Arbeit gefunden haben, sowie auf einigen neueren Beispielen aus der Literatur.

Zur Knüpfung eines Biarylgerüsts können prinzipiell alle denkbaren Aryl-Aryl-Kupplungsreaktionen verwendet werden.^[57] Eines der ältesten Beispiele ist die oxidative Kupplung zur Bildung von 1,1'-Bi-2-naphthol (BINOL) ausgehend von 2-Naphthol mit überstöchiometrischen Mengen Eisen(III)chlorid als Mediator (Schema 3.1), welche erstmals 1873 erwähnt wurde.^[58,59] Seither ist die Synthese von BINOL mit einer Vielzahl an unterschiedlichen Metallkatalysatoren durchgeführt worden.^[56]



Schema 3.1: Klassische Synthese von 1,1'-Bi-2-naphthol (BINOL) ausgehend von 2-Naphthol und mit überstöchiometrischen Mengen an FeCl_3 als Mediator.^[59]

Ein weiteres historisches Beispiel, welches noch heute Anwendung in der Synthese von Biarylverbindungen findet, ist die 1901 erstmals angewendete reduktive ULLMANN-Kupplung.^[60] Dabei werden Arylhalogenide mit elementarem Kupfer zu Biarylen umgesetzt.

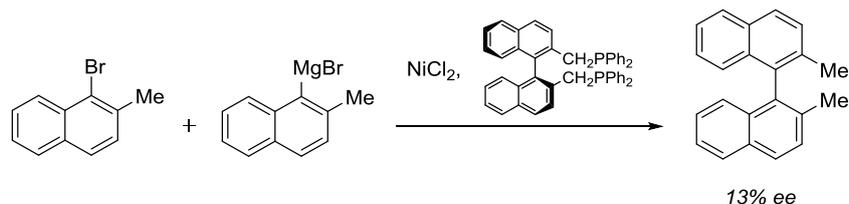


Schema 3.2: Kupfervermittelte Synthese von 2,2'-Dinitro-1,1'-binaphthalin nach ULLMANN *et al.*^[60]

Der Nachteil dieser historischen Methoden zur Synthese von Biarylverbindungen besteht darin, dass stets beide Atropisomere erhalten werden. Für die Verwendung als chirale Liganden sind allerdings enantiomerenreine Verbindungen erforderlich. Daher ist die asymmetrische Synthese von Biarylverbindungen von großem wissenschaftlichem Interesse.

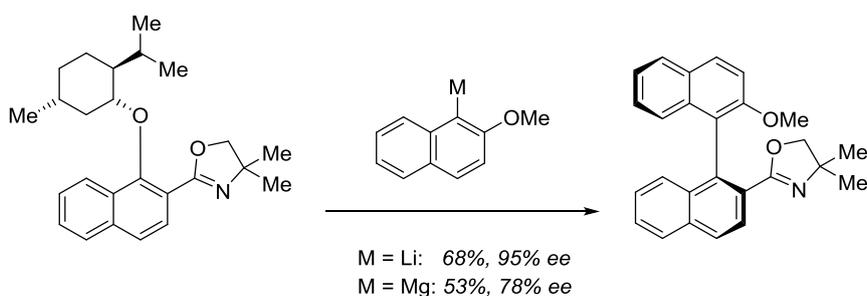
Mittlerweile wurde eine Vielzahl asymmetrischer Biaryl-Kupplungsreaktionen beschrieben^[61] – unter anderem asymmetrische palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen^[62] und asymmetrische ULLMANN-Kupplungen.^[63]

Erstmals konnten KUMADA *et al.* im Jahre 1977 eine chirale Induktion bei der Synthese einer Biarylverbindung erreichen. Die nickelkatalysierte Kreuzkupplung eines Naphthylbromids mit einem GRIGNARD-Reagenz unter Verwendung eines chiralen Phosphinliganden ergab einen geringen Enantiomerenüberschuss von 13% (Schema 3.3).^[64]



Schema 3.3: KUMADA-Kupplung eines Naphthylbromids mit einem GRIGNARD-Reagenz unter Verwendung eines chiralen Phosphinliganden.

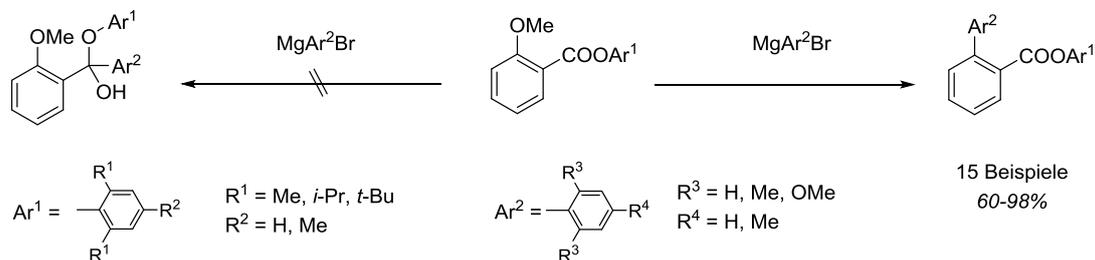
Ein weiterer Ansatz chirale Biarylsysteme aufzubauen, besteht in der Knüpfung der Aryl-Aryl-Bindung über eine asymmetrische nukleophile aromatische Substitution.^[65,66] Insbesondere das von CRAM *et al.* entwickelte Konzept einer nukleophilen aromatischen Substitution an Naphthyloxazolinen mit GRIGNARD- oder Organolithiumverbindungen als Nukleophile und einem chiralen Alkoxid als Abgangsgruppe ergab hohe Enantiomerenüberschüsse (Schema 3.4).^[66]



Schema 3.4: Beispiel einer enantioselektiven Synthese von Binaphthylen durch nukleophile aromatische Substitution mit einer chiralen Abgangsgruppe.^[66]

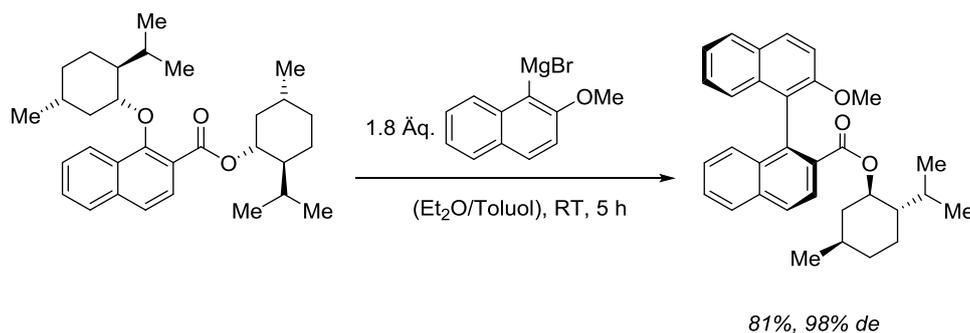
Für die vorliegende Arbeit ist die Synthese von chiralen Binaphthylcarbonsäuren und Carbonsäureestern von Relevanz. MIYANO *et al.* präsentierten hierfür eine regioselektive nukleophile aromatische Substitution von 2-Methoxybenzoesäureestern mit GRIGNARD-Reagenzien als Nukleophil. Durch die Verwendung sterisch anspruchsvoller Estergruppen konnte selektiv das Biarylkupplungsprodukt erhalten werden. Der hohe sterische Anspruch

schützt die Ester-Gruppe vor dem nukleophilen Angriff durch das GRIGNARD-Reagenz (Schema 3.5).^[67]



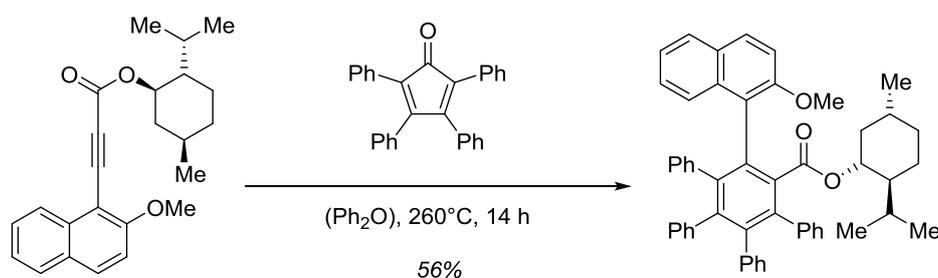
Schema 3.5: Regioselektive nukleophile aromatische Substitution nach MIYANO *et al.* Durch die Verwendung eines sterisch gehinderten Esters wird selektiv nur das Biarylkupplungsprodukt erhalten.^[67]

Durch Kombination der vorgestellten Konzepte entwickelten MIYANO *et al.* eine asymmetrische Variante der Reaktion: Für die chirale Induktion wurde wie bei CRAM *et al.* eine chirale Abgangsgruppe verwendet, die Oxazolinfunktionalität wurde jedoch durch einen sterisch gehinderten Ester ersetzt (Schema 3.6).^[68,69]



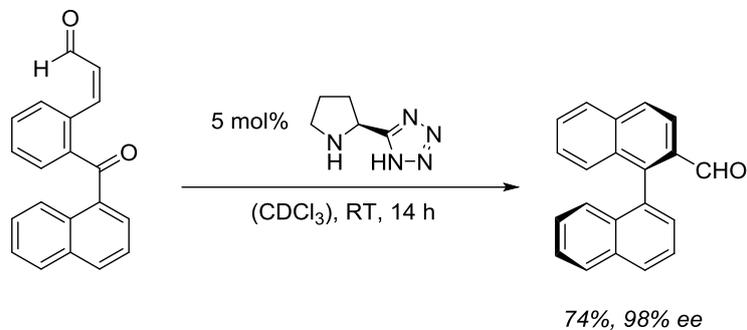
Schema 3.6: Asymmetrische Synthese eines chiralen Binaphthylsäureesters nach MIYANO *et al.*

Eine weitere Synthese eines Biarylcarbonsäureesters beschrieben HAPKE *et al.* im Jahre 2010 durch eine DIELS-ALDER-Cycloaddition eines Naphthylacetyls mit Tetracyclon. Zwar wurde analog zu MIYANO auch in dieser Synthese ein sterisch gehinderter chiraler Ester als Edukt verwendet, allerdings konnte keine chirale Induktion erreicht werden (Schema 3.7).^[70]



Schema 3.7: Synthese eines Biarylcarbonsäureesters durch DIELS-ALDER-Cycloaddition nach HAPKE *et al.*^[70]

Ein sehr aktuelles Beispiel für eine enantioselektive Synthese von Biarylverbindungen unter Verwendung eines chiralen Organokatalysators wurde von SPARR *et al.* beschrieben. Durch eine intramolekulare Aldolkondensation wurden Enantioselektivitäten von bis zu 98% *ee* erzielt (Schema 3.8).



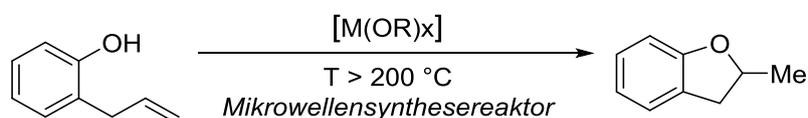
Schema 3.8: Organokatalysierte intramolekulare Aldolkondensation zur enantioselektiven Synthese von Biarylverbindungen.^[71]

4 Vorarbeiten & Zielsetzung

Die Entwicklung einer asymmetrischen Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen wäre eine wertvolle Innovation für die organische Synthesechemie.

Die asymmetrische Hydroalkoxylierungen von aktivierten Doppelbindungen konnte durch eine Oxa-MICHAEL-Addition mit Cinchona-Alkaloiden als bifunktionalen Katalysatoren bereits realisiert werden.^[72]

Die asymmetrische Hydroalkoxylierung nicht-aktivierter Alkene soll anhand der Cyclisierung von 2-Allylphenol zu 2-Methylcumaranen durch eine LEWIS-Säureaktivierung realisiert werden. (Schema 4.1).



Schema 4.1: Cyclisierung von 2-Allylphenol zu 2-Methylcumaran als Modellreaktion für die metallalkoxidkatalysierte Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen.

Dabei sollen LEWIS-Säuren gefunden werden, die unter Reaktionsbedingungen keine „versteckte BRØNSTED-Säurekatalyse“ verursachen können. Der Fokus liegt dabei auf der Verwendung von Metallalkoxiden als Katalysatorvorläufer. Metallalkoxide sind nur schwach LEWIS-saure Verbindungen; die korrespondierenden BRØNSTED-Säuren sind die entsprechenden Alkohole. Durch die hohe Basizität der Alkoxygruppe scheint eine versteckte BRØNSTED-Säure-Katalyse sehr unwahrscheinlich.

Die chirale Induktion für eine asymmetrische Hydroalkoxylierung soll durch die Modifikation der Metallalkoxide mit chiralen chelatisierenden Liganden erreicht werden.

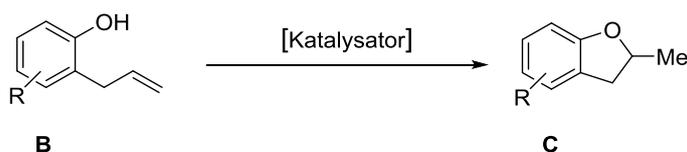
Um die geringere Reaktivität der Metallalkoxide, als Folge der schwächeren LEWIS-Acidität im Vergleich zu Metalltriflaten, auszugleichen, sollen die katalytischen Experimente bei hohen Temperaturen (> 200 °C) in einem Mikrowellensynthesereaktor durchgeführt werden. Die Verwendung eines Mikrowellenreaktors soll zu dem ein breites, schnelles und zeitsparendes Screening ermöglichen.

Teil B Resultate & Diskussion

1 Modellsubstrate für Hydrofunktionalisierungen

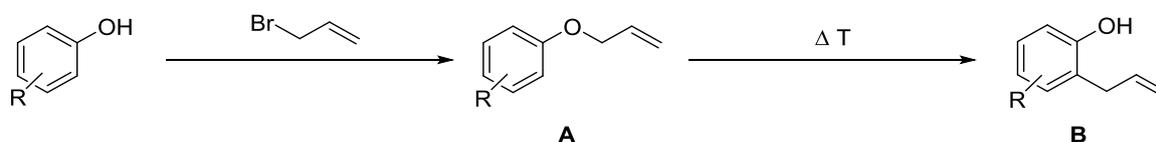
1.1 Synthese von 2-Allylphenolen

Ein beliebtes Modellsystem um die Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen zu testen, ist die Cyclisierung von 2-Allylphenolen (**B**) zu 2-Methylcumaranen (2-Methyl-2,3-dihydrobenzofuranen; **C**).^[5,13,15,17,20,32,73]



Schema 1.1: Cyclisierung von 2-Allylphenolen (**B**) zu 2-Methylcumaranen (2-Methyl-2,3-dihydrobenzofuranen; **C**) als Modellsystem für die Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen.

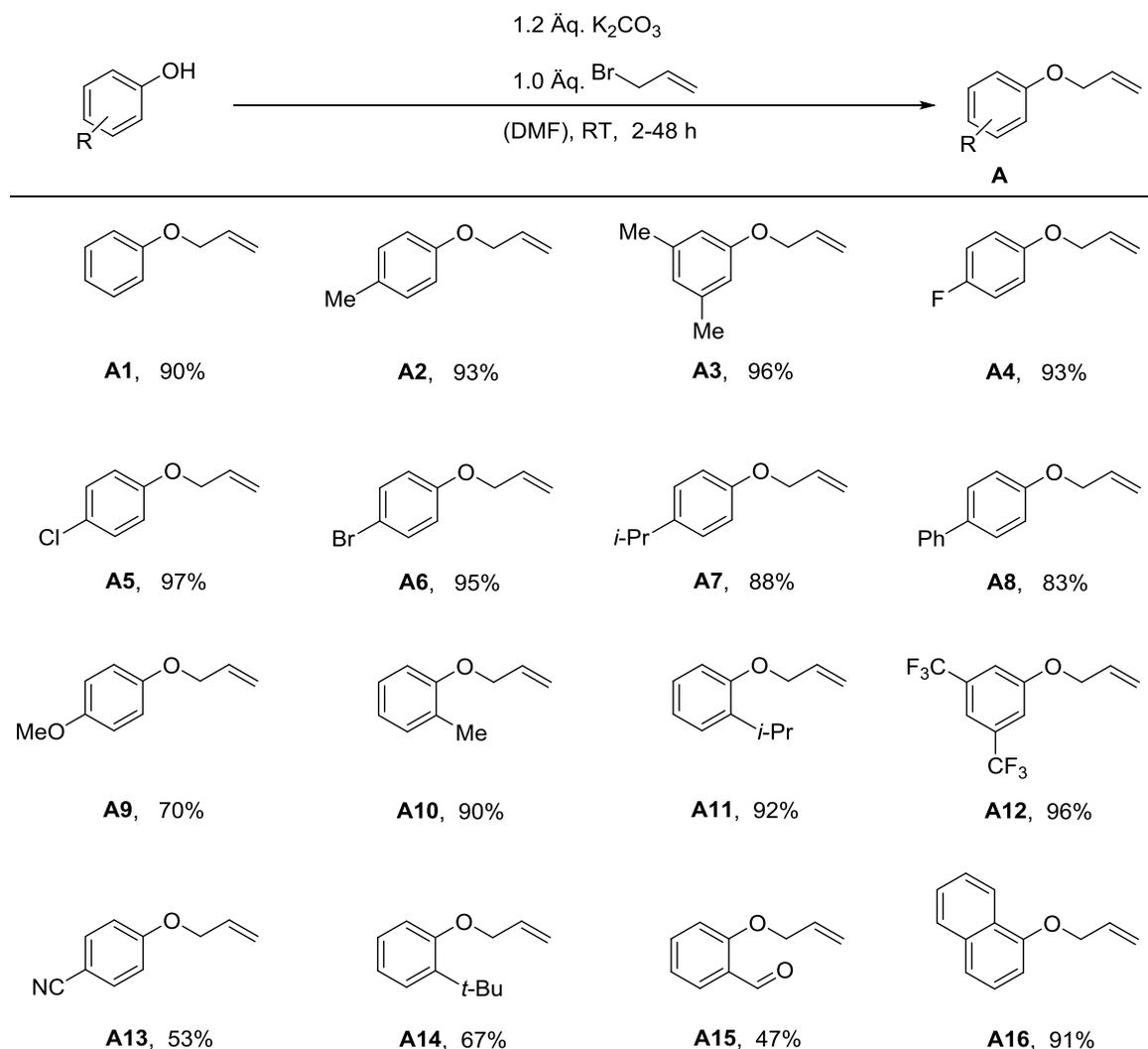
Dieses System bietet den großen Vorteil, dass die Substrate leicht über eine zweistufige Synthese, ausgehend von den entsprechenden Phenolen, zugänglich sind.



Schema 1.2: Darstellung von 2-Allylphenolen (**B**) durch O-Allylierung der entsprechenden Phenole zu Allylarylethern (**A**) mit anschließender CLAISEN-Umlagerung.

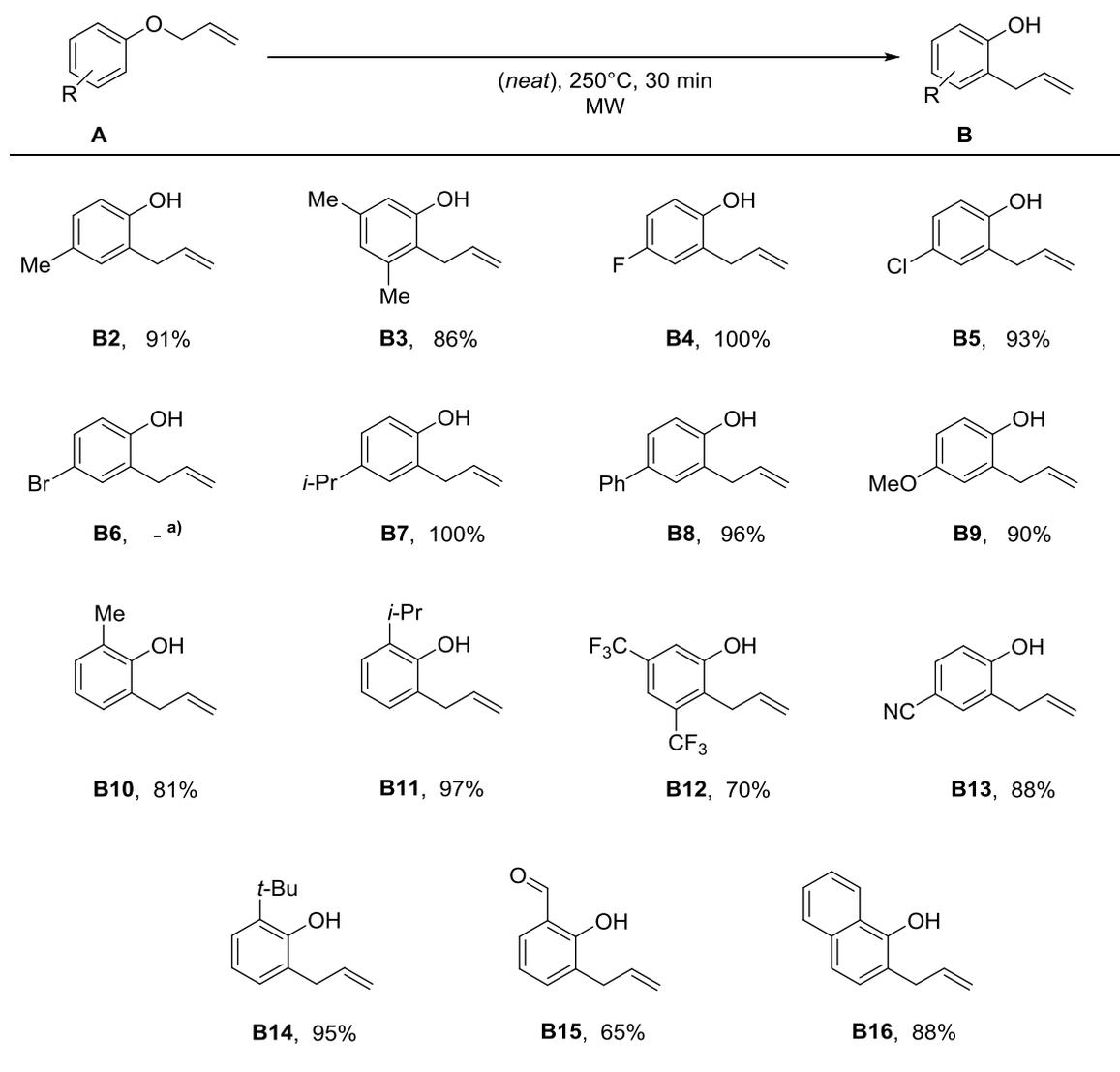
Die erste Stufe der Synthese ist eine WILLIAMSON-Ethersynthese. Diese wurde in DMF als Lösungsmittel unter Verwendung von Kaliumcarbonat als Base mit Allylbromid durchgeführt. Durch die Verwendung von unterschiedlich substituierten Phenolen wurden 16 unterschiedliche Allylarylether erhalten.

Insbesondere alkylierte und halogenierte Allylarylether bildeten sich in exzellenten Ausbeuten. Lediglich bei den akzeptorsubstituierten Verbindungen **A13** und **A15**, sowie bei der Umsetzung des sterisch stark gehindert 2-*tert*-Butylphenols zu **A14** wurden geringere Ausbeuten erhalten.

Tabelle 1.1: Synthese von Allylarylethern durch WILLIAMSON-Ethersynthese. ^{a)}


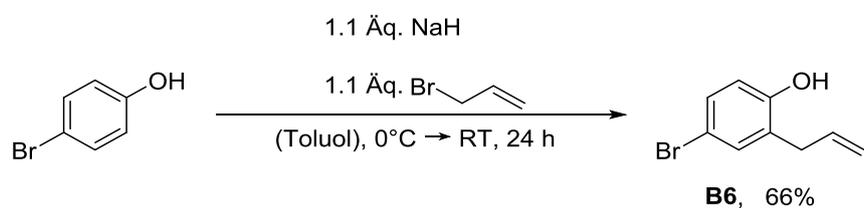
a) Reaktionsbedingungen: Phenol (62.4 mmol, 1.0 Äq.), 10.4 g (74.9 mmol, 1.2 Äq.) K₂CO₃, 5.4 mL (62.4 mmol, 1.0 Äq.) Allylbromid in DMF (20 mL).

Anschließend wurden die Allylarylether in einer CLAISEN-Umlagerung zu den entsprechenden 2-Allylphenolen umgesetzt. Die Reaktion wurde in einem Mikrowellensynthesereaktor bei einer Temperatur von 250 °C durchgeführt.^[7,74] Bei 200 °C konnte kein Umsatz festgestellt werden. Dabei wurde eine große Bandbreite an 2-Allylphenolen gewonnen. Abermals wurden alkylierte und halogenierte Allylphenole in exzellenten Ausbeuten erhalten. Einzig bei den akzeptorsubstituierten Allylphenolen **B12** und **B15** wurden geringere Ausbeuten erzielt. Bei der Umsetzung von 1-(Allyloxy)-4-brombenzol (**A6**) wurden vier isomere Verbindungen erhalten, welche nicht voneinander getrennt werden konnten.

Tabelle 1.2: Synthese von 2-Allylphenolen durch CLAISEN-Umlagerung.

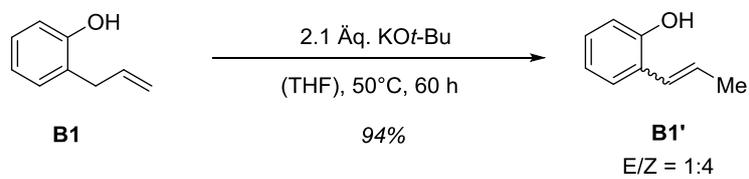
a) Keine selektive Reaktion möglich. Isomere Produkte konnten nicht getrennt werden.

B6 konnte analog zu einer Literaturvorschrift^[75] durch C-Allylierung von 4-Bromphenol dargestellt werden.¹

**Schema 1.3:** Synthese von 2-Allyl-4-bromphenol (**B6**) durch selektive C-Allylierung.

¹ **B6** wurde von M.Sc. Max Blazejak hergestellt und für die katalytischen Versuche zur Verfügung gestellt.

Zusätzlich wurde die Doppelbindung in 2-Allylphenol (**B1**) durch Umsatz mit KO^t-Bu umgelagert. 2-(Prop-1-en-1yl)phenol (**B1'**) wurde in 94% Ausbeute erhalten (Schema 1.4).

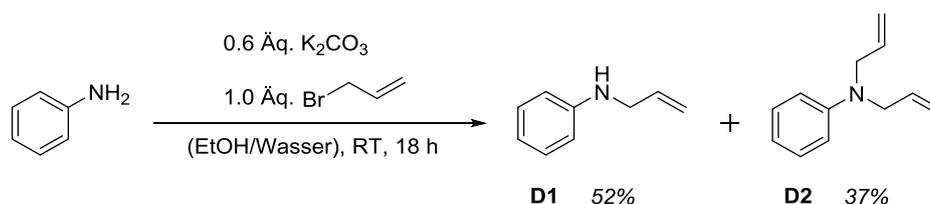


Schema 1.4: Synthese von 2-(Prop-1-en-1yl)phenol (**B1'**).

1.2 Synthese von 2-Allylanilinen

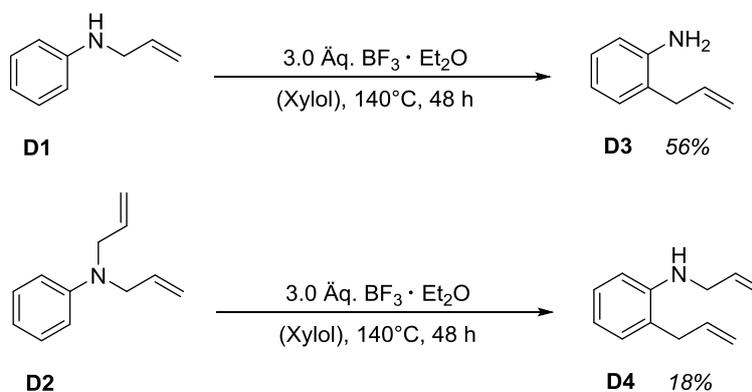
Der Fokus dieser Arbeit lag zwar auf der Hydroalkoxylierung nicht-aktivierter Alkene, dennoch sollten die entwickelten Katalysatoren auch auf ihre katalytische Aktivität in Hydroaminierungen getestet werden. Als Testsubstrate wurden hierfür einige 2-Allylaniline synthetisiert.

Hierfür wurden *N*-Allylanilin (**D1**) und *N,N*-Diallylanilin (**D2**) durch *N*-Allylierung aus Anilin synthetisiert (Schema 1.5).^[76]



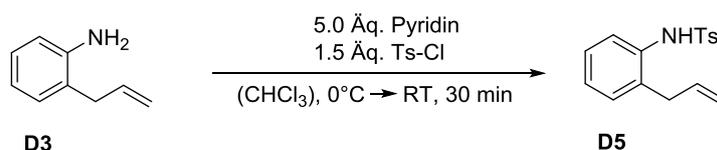
Schema 1.5: Synthese von *N*-Allylanilin (**D1**) und *N,N*-Diallylanilin (**D2**).

Die beiden Produkte wurden durch eine LEWIS-säurekatalysierte Aza-Claisen-Umlagerung in die Verbindungen **D3** und **D4** überführt werden (Schema 1.6).^[77-79] Eine thermische Umlagerung, wie sie bei der Synthese der Allylphenole angewendet wurde, ist mit *N*-Allylanilin nicht möglich.



Schema 1.6: Synthese von 2-Allylanilin (**D3**) und *N*,2-Diallylanilin (**D4**).

Schließlich wurde **D3** noch mit Tosylchlorid zu *N*-Tosyl-2-allylanilin (**D5**) umgesetzt (Schema 1.7).^[80]

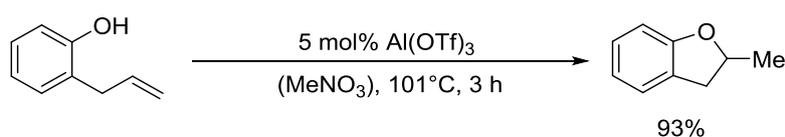


Schema 1.7: Synthese von *N*-Tosyl-2-allylanilin (**D5**).

2 Aluminiumkatalysierte Hydroalkoxylierung

2.1 Cyclisierung von 2-Allylphenolen

Bereits in der Vergangenheit wurden Aluminiumverbindungen als Katalysatoren für die Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen eingesetzt. So verwendete MAITTE im Jahr 1954 Al_2O_3 als heterogenen Katalysator für die Cyclisierung von 2-Allylphenol in der Gasphase.^[9] Außerdem berichteten DUÑACH und PONS *et al.* von einer $\text{Al}(\text{OTf})_3$ katalysierten Hydroalkoxylierung diverser nicht aktivierter Alkene.^[17]



Schema 2.1: Beispiel einer $\text{Al}(\text{OTf})_3$ katalysierten Hydroalkoxylierung nach DUÑACH und PONS *et al.*^[17]

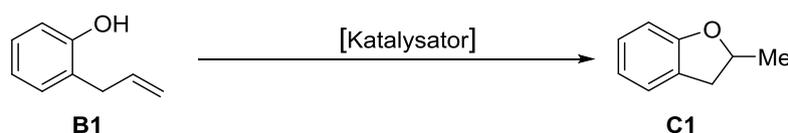
Allerdings kann bei der Verwendung von Metalltriflaten als Katalysatoren eine versteckte BRØNSTED-Säure-Katalyse nicht ausgeschlossen werden, auch wenn die Autoren einen Reaktionsmechanismus postulieren, der auf einer LEWIS-Säure-Aktivierung basiert.

Um eine versteckte BRØNSTED-Säure-Katalyse zu verhindern, wurden in dieser Arbeit Metallalkoxide anstatt Metalltriflaten als Katalysatoren verwendet. Auch DUÑACH und PONS *et al.* haben in ihrer Arbeit $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ als potentiellen Katalysator getestet und dabei keinen Umsatz festgestellt.^[17] Dies ist nicht verwunderlich, da $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ im Vergleich zu $\text{Al}(\text{OTf})_3$ eine wesentlich schwächere LEWIS-Säure ist. Um die geringere Reaktivität zu kompensieren, wurden in dieser Arbeit hohe Reaktionstemperaturen ($< 200^\circ\text{C}$) verwendet.

In ersten Experimenten wurde 2-Allylphenol (**B1**) in einem Mikrowellenreaktor bei Temperaturen $> 150^\circ\text{C}$ in Chlorbenzol umgesetzt. Während in Abwesenheit eines Katalysators selbst bei 300°C keine Reaktion festgestellt wurde (Tabelle 2.1, Eintrag 1 & 2), konnten mit $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ als Katalysator deutlich Umsätze erzielt werden. Beinahe quantitative Ausbeuten wurden bei Temperaturen von 250°C und einer Katalysatorbeladung von 5 mol% erreicht (Tabelle 2.2, Eintrag 5). Auch bei einer Katalysatorbeladung von 2.5 mol% erhielt man vergleichbare Ergebnisse, während bei niedrigeren Beladungen die Ausbeuten erheblich geringer (Tabelle 2.2, Eintrag 7) ausfielen. Durch die hohen Temperaturen baut sich während der Reaktion ein Druck von 10 bar (250°C ; Chlorbenzol) im Reaktionsgefäß auf. Außer in Chlorbenzol kann die Reaktion auch in weiteren aromatischen Lösungsmitteln mit ähnlich guten Ausbeuten durchgeführt werden (Tabelle 2.2, Einträge 8 – 12). Weiterhin wurden $\text{Al}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ und $\text{Al}(\text{Me})_3$, welches *in situ* mit dem Substrat ein Phenoxid bildet, als

Katalysatoren getestet (Tabelle 2.1, Einträge 13 & 14). Allerdings zeigten beide Verbindungen im Vergleich mit $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ eine geringere Reaktivität. Auch mit hohen Substratkonzentrationen von bis zu $3.8 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (Tabelle 2.1, Eintrag 12) oder bei Reaktionen ohne Lösungsmittel (Tabelle 2.1, Einträge 8 & 9) konnten sehr gute Ausbeuten erzielt werden.

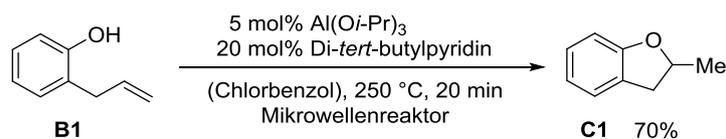
Tabelle 2.1: Parameter-Screening für die aluminiumkatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen.^{a)}



Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Zeit [min]	Ausbeute ^{b)} [%]
1	-	Chlorbenzol	200	20	< 1
2	-	Chlorbenzol	300	20	< 1
3	5.0 mol% $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	Chlorbenzol	150	20	34
4	5.0 mol% $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	Chlorbenzol	200	20	83
5	5.0 mol% $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	Chlorbenzol	250	20	98 (95) ^{e)}
6	2.5 mol% $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	Chlorbenzol	200	15	87 (79) ^{e)}
7	1.0 mol% $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	Chlorbenzol	200	15	47
8 ^{d)}	2.5 mol% $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	-	200	15	77 (72) ^{e)}
9 ^{d)}	5.0 mol% $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	-	200	15	76
10 ^{e)}	2.5 mol% $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	Toluol	200	15	72 (70) ^{e)}
11 ^{e)}	2.5 mol% $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	Fluorbenzol	200	15	81 (74) ^{e)}
12 ^{e)}	2.5 mol% $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	Chlorbenzol	200	15	80 (76) ^{e)}
13	5.0 mol% $\text{Al}(\text{O}t\text{-Bu})_3$	Chlorbenzol	200	15	28
14	5.0 mol% $\text{Al}(\text{Me})_3$	Chlorbenzol	200	15	34 (72) ^{f)}

a) Reaktionsbedingungen: 3.0 mmol **B1**, 2.6 mL Lösungsmittel. **b)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. **c)** In Klammern: Isolierten Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung. **d)** 15.2 mmol (2.0 mL) **B1** **e)** Unter Verwendung von 7.6 mmol **B1**, 1 mL Lösungsmittel. **f)** In Klammern: Ausbeuten bei Verwendung von trockenem Chlorbenzol.

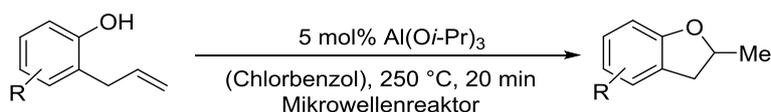
Um eine versteckte BRØNSTED-Säure Katalyse auszuschließen, wurde die Reaktion unter Zugabe von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin durchgeführt (Schema 2.2).^[31,81] Die sterisch gehinderte Base soll dabei freie Protonen in der Reaktionslösung abfangen, ohne selbst an das Metallzentrum zu binden. Mit 20 mol% Base wurde noch eine Ausbeute von 70% erhalten. Eine versteckte BRØNSTED-Säure Katalyse kann damit ausgeschlossen werden.



Schema 2.2: Al(O*i*-Pr)₃ katalysierte Hydroalkoxylierung von **B1** zu **C1** unter Zugabe von 20 mol% Di-*tert*-butylpyridin als sterisch gehinderter Base.

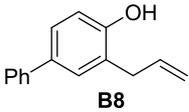
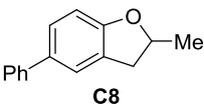
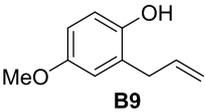
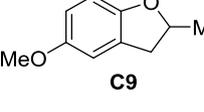
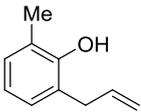
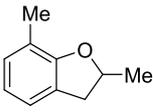
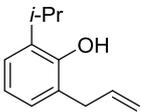
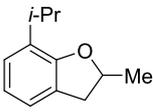
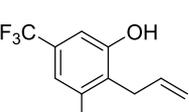
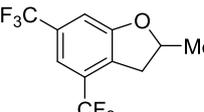
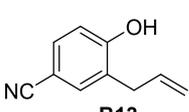
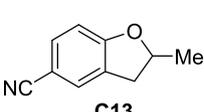
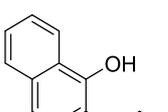
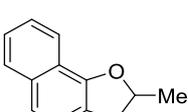
Die optimierten Bedingungen wurden nun auf die im vorherigen Kapitel synthetisierten 2-Allylphenole angewendet (Tabelle 2.2). Die Aufreinigung der Reaktionsprodukte erfolgte durch säulenchromatographische Reinigung des Reaktionsgemisches ohne vorhergehende wässrige Aufarbeitung. Die Al(O*i*-Pr)₃ katalysierte Cyclisierung von 2-Allylphenolen stellt somit einen sehr effektiven und ressourcenschonenden Zugang zu 2-Methylcumaranen dar.

Tabelle 2.2: Al(O*i*-Pr)₃-katalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen ^{a)}



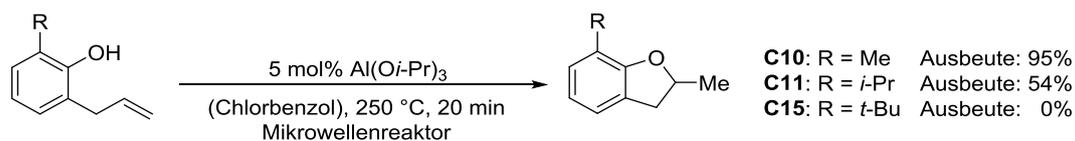
Eintrag	Substrat	Produkt	Ausbeute ^{b)} [%]
1			95
2			88
3			73
4			78
5			64

Fortsetzung Tabelle 2.2:

Eintrag	Substrat	Produkt	Ausbeute ^{b)} [%]
6	 B8	 C8	51
7	 B9	 C9	67
8	 B10	 C10	95
9	 B11	 C11	54
10	 B12	 C12	40
11	 B13	 C13	64
12	 B16	 C16	42

a) Reaktionsbedingungen: 2 mmol **B**, 5 mol% Al(*Oi*-Pr)₃, 1.7 mL Chlorbenzol, 20 min, 250 °C, Mikrowellenreaktor.
b) Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

Einfach und zweifach alkylierte Cumarane wurden in guten Ausbeuten erhalten (Tabelle 2.2, Einträge 2 – 3 & 8), aber auch viele polare Gruppen, darunter auch Halogene (Tabelle 2.2, Einträge 4 & 5) und Nitrile (Tabelle 2.2, Eintrag 11) werden von der Reaktion toleriert. Eine Limitierung stellen Substrate mit einer sterisch anspruchsvollen Gruppe in 6-Position da (Schema 2.3): Während **C10** noch in Ausbeuten von 95% erhalten wurde, reduziert sich die Ausbeute bei **C11** auf 54%. Bei einer *tert*-Butylgruppe in 6-Position (**C15**) konnte kein Umsatz mehr erzielt werden. Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 290 °C ergab keinen Umsatz.



Schema 2.3: Einfluss sterisch anspruchsvoller Alkylreste in 6-Position auf die $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ katalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen.

Eine weitere Limitierung stellen die 6-Formyl und 6-Methoxy substituierten Substrate **B15** und **B17** dar, die wahrscheinlich stabile Chelate mit Aluminium(III) bilden können. Mit diesen Substraten konnte kein Umsatz erzielt werden.

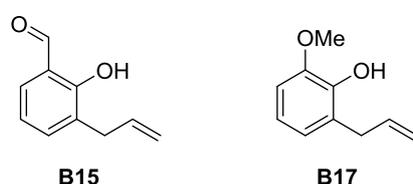
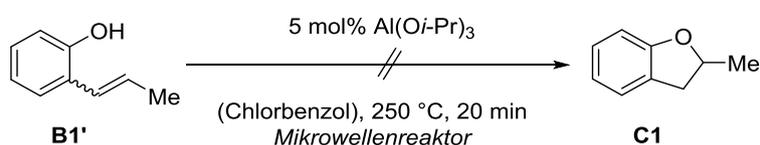


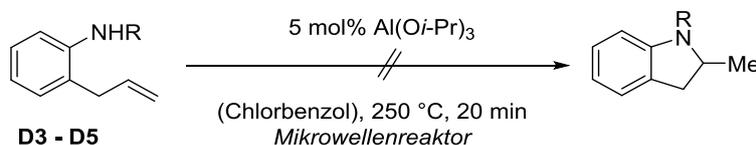
Abbildung 2.1: Substrate **B15** und **B17**, welche stabile Chelatkomplexe mit Aluminium(III) bilden, konnten mit $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ als Katalysator nicht zu den entsprechenden 2-Methylcumaranen umgesetzt werden.

Auch **B1'** wurde als Substrat getestet. Dieses Experiment ist auch insofern interessant, als dass bei der aluminiumkatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol (**B1**) die Umlagerung der Doppelbindung, und damit die Bildung von **B1'**, unter den katalytischen Bedingungen nicht ausgeschlossen werden kann. Allerdings wies das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Reaktionsmischung anstatt der charakteristischen Signale für das Cyclisierungsprodukt sehr viele unterschiedliche Signale im Bereich von 0.5-2.0 ppm auf. Diese Signale könnten von Oligomeren stammen, die durch eine aluminiumkatalysierte FRIEDL-CRAFTS-artige Ringalkylierung entstanden sein könnten.^[82]



Schema 2.4: 2-(Prop-1-en-1-yl)phenol (**B1'**) kann unter den Bedingungen der aluminiumkatalysierten Hydroalkoxylierung nicht zu **C1** cyclisiert werden. Stattdessen werden eine Oligomerisierung des Substrats statt.

Die Reaktionsbedingungen der aluminiumkatalysierten Hydroalkoxylierung wurden nun auch auf die 2-Allylaniline **E1** – **E3** angewendet. Allerdings konnte unter den gewählten Bedingungen kein Umsatz festgestellt werden (Schema 2.5).

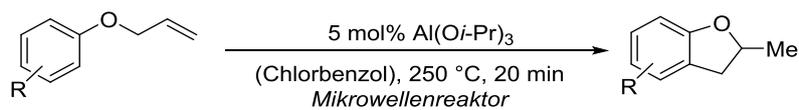


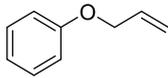
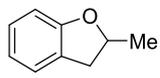
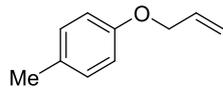
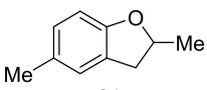
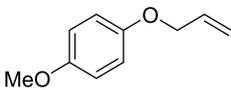
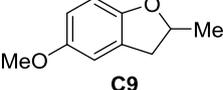
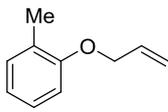
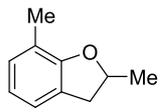
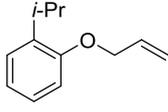
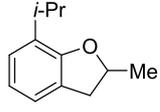
Schema 2.5: Erfolgreiche Hydroaminierung von 2-Allylanilinen [R = H (**D3**); R = Allyl (**D4**); R = Ts (**D5**)].

2.2 Tandem-CLAISEN-Umlagerung-Hydroalkoxylierung

Die meisten Substrate für die $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ -katalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen wurden durch eine CLAISEN-Umlagerung aus den entsprechenden Allylarylethern hergestellt. Da sowohl die CLAISEN-Umlagerung als auch die $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ -katalysierte Cyclisierung bei 250 °C durchgeführt werden, war es von großem Interesse herauszufinden ob eine $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ -katalysierte Tandem-CLAISEN-Umlagerung-Hydroalkoxylierung unter den vorliegenden Bedingungen möglich ist. Hierfür wurden fünf ausgewählte Substrate unter den für die $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ -katalysierte Hydroalkoxylierung optimierten Bedingungen umgesetzt (Tabelle 2.3).

Obwohl die Reaktionsbedingungen für diese Tandem-Reaktion nicht weiter optimiert wurden, konnten in einigen Fällen sogar höhere Ausbeuten erzielt werden, als bei der schrittweisen Durchführung beider Reaktionen.

Tabelle 2.3: Al(O*i*-Pr)₃ katalysierte Tandem-CLAISEN-Umlagerung-Hydroalkoxylierung^{a)}


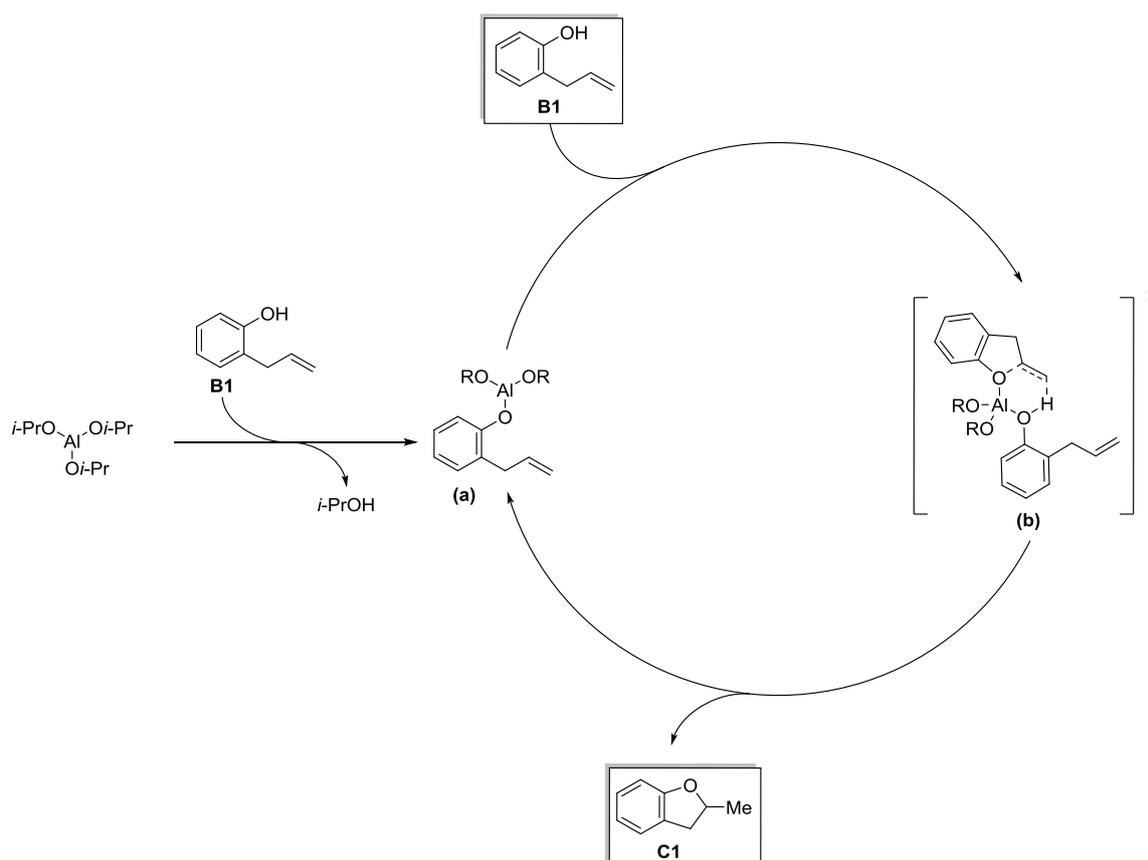
Eintrag	Substrat	Produkt	Ausbeute ^{b)} [%]
1	 A1	 C1	55
2	 A2	 C2	85
3	 A9	 C9	70
4	 A10	 C10	46
5	 A11	 C11	64

a) Reaktionsbedingungen: 2 mmol **A**, 5 mol% Al(O*i*-Pr)₃, 1.7 mL Chlorbenzol, 20 min, 250 °C, Mikrowellenreaktor.

b) Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

2.3 Mechanistische Überlegungen

Im Gegensatz zu vielen in den letzten Jahren publizierten Reaktionen kann bei der in dieser Arbeit vorgestellten aluminiumkatalysierten Hydroalkoxylierung eine „versteckte BRØNSTED-Säure Katalyse“ mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Eine mechanistische Hypothese für eine metallkatalysierte Hydroalkoxylierung über eine LEWIS-Säure-Aktivierung des Substrates ist in Schema 2.5 gezeigt.



Schema 2.5: Mechanistische Hypothese für die aluminiumkatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen (**B1**) zu 2-Methylcumaranen (**C1**) durch eine LEWIS-Säure assistierte BRØNSTED-Säure Katalyse.

Dabei wird angenommen, dass $\text{Al(O}i\text{-Pr)}_3$ als Präkatalysator einen Ligandenaustausch mit dem Substrat **B1** eingeht. Unter Freisetzung von Isopropanol entsteht somit ein Aluminiumphenoxid (Schema 2.5a). Dieses Phenoxid ist eine schwache LEWIS-Säure und kann ein weiteres Substratmolekül binden. Durch die Koordination an das LEWIS-saure Aluminiumzentrum wird die BRØNSTED-Acidität des Substrates erhöht. In einem sechsgliedrigen Übergangszustand wird nun konzertiert ein Proton des komplexierten Phenols und ein Phenoxid des Aluminiumphenoxids auf die Doppelbindung übertragen (Schema 2.5b). Das Substrat **B1** selbst übernimmt also die Rolle eines BRØNSTED-Säure-

Katalysators, der die Doppelbindung protoniert. Dadurch lässt sich auch die MARKOVNIKOV-Selektivität der Reaktion erklären.

Ein ähnlicher Katalysezyklus wurde kürzlich für die metallkatalysierte Hydroaminierung diskutiert.^[83]

2.4 Studien zur asymmetrischen aluminiumkatalysierten Hydroalkoxylierung

Nach der erfolgreichen $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ -katalysierten Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumarenen wurde nun untersucht, ob sich auch eine asymmetrische Variante dieser Reaktion realisieren lässt. Im Gegensatz zur sind asymmetrische Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen bislang nicht realisiert worden.^[33,34] Der in dieser Arbeit verfolgte Ansatz basiert auf der Bildung einer chiralen LEWIS-Säure durch Koordination eines chiralen Liganden an ein LEWIS-saures Metallzentrum. Um die Koordination an das Aluminiumzentrum zu ermöglichen, wurden chirale Liganden mit sauerstoffhaltigen funktionellen Gruppen ausgewählt. Für ein erstes Screening wurden 2-Methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure (**MeO-BINA-Cox; L1**), eine chirale Carbonsäure und 1,1'-Bi-2-naphthol (**BINOL, L2**) sowie 2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenyl-dioxolan-4,5-dimethanol (**TADDOL, L3**) verwendet.

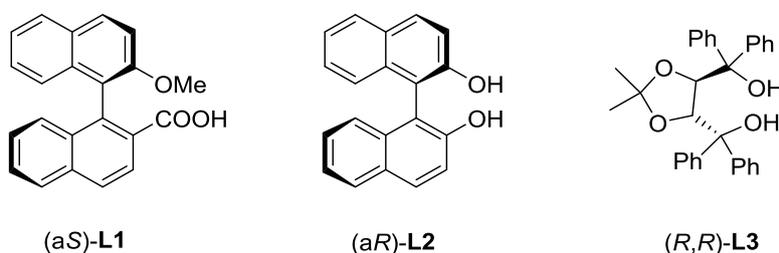


Abbildung 2.2: Chirale sauerstoffhaltig Liganden für die asymmetrische Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol (**B1**) zu 2-Methylcumaran (**C1**).

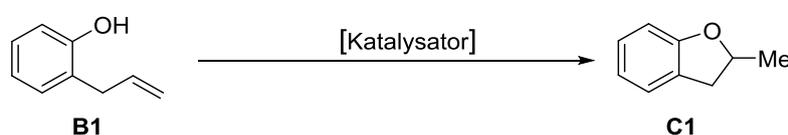
Während **L1** bislang noch nicht als chiraler Ligand in Erscheinung trat, sind **L2** und **L3** häufig verwendete Ligandstrukturen, insbesondere für die Koordination an LEWIS-saure Metallzentren.^[54,56,84] **L1** wurde bisher als chirales Derivatisierungsreagenz^[85,86] und zum Aufbau chiraler Liganden für die Olefinmetathese verwendet.^[87]

Die wohl größte Herausforderung für den hier gewählten Ansatz einer asymmetrischen Hydroalkoxylierung stellt die hohe Reaktionstemperatur von 250 °C dar. Bislang gibt es keine asymmetrische Katalyse unter solch extremen thermischen Bedingungen.^[88] Für die Präkomplexierung des chiralen Liganden an das Aluminiumzentrum, wurden die Liganden mit

den Aluminiumvorläufern für 10 min bei 60 °C gerührt. Dabei wurden jeweils 5 mol% Aluminiumvorläufer mit 5 mol% oder 10 mol% chiraalem Ligand versetzt. Anschließend wurde die Lösung mit **B1** versetzt und im Mikrowellenreaktor umgesetzt.

Auffällig ist, dass mit Al(Me)₃ in Kombination mit allen getesteten chiralen Liganden höhere Ausbeuten erhalten wurden als mit Al(O*i*-Pr)₃ als Metallvorläufer. Insbesondere mit (a*S*)-**L1** (5 mol%) und (a*S*)-**L2** konnten exzellente Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 2.4, Einträge 5, 9 & 10). Al(O*i*-Pr)₃ kombiniert mit (a*S*)-**L2** zeigt ebenfalls eine gute katalytische Aktivität (Tabelle 2.4, Einträge 7 & 8). Allerdings wurden bei allen Katalysen racemische Produkte erhalten.

Tabelle 2.4: Parameter-Screening für eine asymmetrische aluminiumkatalysierte Hydroalkoxylierung. ^{a)}



Eintrag	Aluminiumvorläufer [5 mol%]	Ligand	Ausbeute ^{b)} [%]	ee ^{c)} [%]
1	Al(O <i>i</i> -Pr) ₃	-	95	-
2	Al(Me) ₃	-	72	-
3	Al(O <i>i</i> -Pr) ₃	5 mol% (a <i>S</i>)- L1	30 (1) ^{d)}	0
4	Al(O <i>i</i> -Pr) ₃	10 mol% (a <i>S</i>)- L1	56 (2) ^{d)}	0
5	Al(Me) ₃	5 mol% (a <i>S</i>)- L1	95	0
6	Al(Me) ₃	10 mol% (a <i>S</i>)- L1	75	0
7	Al(O <i>i</i> -Pr) ₃	5 mol% (a <i>R</i>)- L2	83	0
8	Al(O <i>i</i> -Pr) ₃	10 mol% (a <i>R</i>)- L2	86	0
9	Al(Me) ₃	5 mol% (a <i>R</i>)- L2	89	0
10	Al(Me) ₃	10 mol% (a <i>R</i>)- L2	92	0
11	Al(O <i>i</i> -Pr) ₃	5 mol% (R,R)- L3	60	0
12	Al(O <i>i</i> -Pr) ₃	10 mol% (R,R)- L3	47	0
13	Al(Me) ₃	5 mol% (R,R)- L3	9	0
14	Al(Me) ₃	10 mol% (R,R)- L3	41	0

a) Reaktionsbedingungen: 2 mmol **B1**, 1.7 mL Chlorbenzol (trocken), 20 min, 250 °C, Mikrowellenreaktor. **b)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. **c)** Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Reaktionsprodukts. **d)** In Klammern: Ausbeuten bei Verwendung von Toluol als Lösungsmittel.

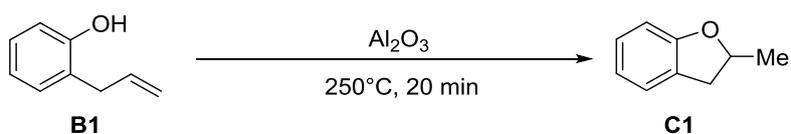
2.5 Heterogene Katalyse

Da Al_2O_3 bereits als heterogener Katalysator für die Hydroalkoxylierung in der Gasphase verwendet wurde,^[9] wurde nun getestet, ob Al_2O_3 auch in Lösung die Cyclisierung von 2-Allylphenol (**B1**) zu 2-Methylcumaranen (**C1**) katalysieren kann.

Da es sich bei heterogenen Katalysen um Oberflächenreaktionen handelt, sind für eine erfolgreiche Umsetzung größere Mengen des Katalysators nötig, als bei der entsprechenden homogenen Katalyse (Tabelle 2.5, Einträge 1 & 2). Es zeigte sich, dass Al_2O_3 auch in Suspension katalytisch aktiv ist. Die besten Ergebnisse konnten mit 400 mg (~200 mol%) Al_2O_3 in Toluol erhalten werden (Tabelle 2.5, Eintrag 4). Allerdings ist die Al_2O_3 katalysierte Hydroalkoxylierung wesentlich unselektiver als die homogene, $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ katalysierte Cyclisierung: Obwohl bei beinahe allen Ansätzen das Edukt **B1** nahezu vollständig umgesetzt wurde, konnten keine Ausbeuten > 74% erreicht werden.

Auch ohne die Verwendung eines Lösungsmittels konnten gute Umsätze erzielt werden (Tabelle 2.5, Einträge 6–8). Dies ist deshalb interessant, da eine lösungsmittelfreie Umsetzung von 2-Allylphenolen einen schnellen und umweltschonenden Zugang zu 2-Methylcumaranen darstellt. Die Aufarbeitung dieser Ansätze erfolgte durch Filtration des Rohprodukts über Al_2O_3 , wobei das Edukt und Nebenprodukte abgetrennt werden konnten.

Des Weiteren wurde versucht die Oberfläche von Al_2O_3 mit den chiralen Liganden (a \mathcal{S})-**L1** und (a \mathcal{S})-**L2** zu modifizieren, um eine asymmetrische Hydroalkoxylierung zu ermöglichen. Hierfür wurde Al_2O_3 mit den chiralen Liganden versetzt und im Mikrowellenreaktor 15 min auf 120 °C erhitzt. Anschließend wurde 2-Allylphenol zugegeben und die Reaktion unter den standardisierten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Ebenso wie bei der homogene aluminiumkatalysierten Hydroalkoxylierung wurden zwar akzeptable Ausbeuten aber keine Enantiomerenüberschüsse erzielt (Tabelle 2.5, Einträge 9 & 10).

Tabelle 2.5: Parameter-Screening für heterogene aluminiumkatalysierte Hydroalkoxylierung. ^{a)}

Eintrag	Al ₂ O ₃	Ligand	Lösungsmittel	Ausbeute ^{b)} [%]	ee ^{c)} [%]
1	10 mg (5 mol%)	-	Chlorbenzol	13	-
2	200 mg (100 mol%)	-	Chlorbenzol	67	-
3	200 mg (100 mol%)	-	Toluol	69	-
4	400 mg (200 mol%)	-	Toluol	74	-
5	1000 mg (500 mol%)	-	Toluol	65	-
6 ^{d)}	200 mg (25 mol%)	-	<i>neat</i>	60 (69 ^{e)} / 60 ^{e,f)}	-
7 ^{d)}	400 mg (50 mol%)	-	<i>neat</i>	67 (67 ^{e)}	-
8 ^{d)}	800 mg (100 mol%)	-	<i>neat</i>	55 ^{f)}	-
9	400 mg (200 mol%)	10 mol% (aS)- L1	Toluol	18	0
10	400 mg (200 mol%)	10 mol% (aR)- L2	Toluol	66	0

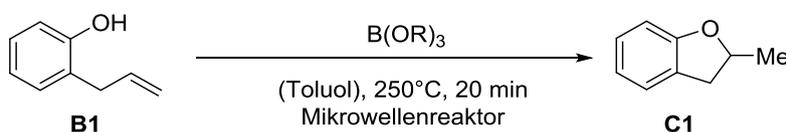
a) Reaktionsbedingungen: 2 mmol **B1**, 1.7 mL Lösungsmittel, 20 min, 250 °C, Mikrowellenreaktor. **b)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradekan als internem Standard bestimmt. **c)** Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Reaktionsprodukts. **d)** 8 mmol **B1** (1.1 mL), kein Lösungsmittel. **e)** Ausbeute bei 275 °C. **f)** Isolierte Ausbeute nach Filtration über Al₂O₃.

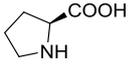
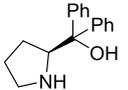
3 Versuche zur katalytischen Hydroalkoxylierung mit Borverbindungen

Wie Aluminium gehört auch Bor zur 3. Hauptgruppe des Periodensystems. Allerdings unterscheidet sich bei Bor durch seine halbmetallischen Eigenschaften deutlich vom metallischen Aluminium.

In einem ersten Screening wurden Borsäureester als Katalysatoren für die Cyclisierung von 2-Allylphenol (**B1**) getestet. Allerdings zeigte keines der verwendeten Alkoxide eine katalytische Aktivität – auch nicht in Kombination mit einem chiralen Liganden (Tabelle 3.1). Neben (a*S*)-**L1** und (a*R*)-**L2** wurden in diesem Screening auch L-Prolin [(*S*)-**L4**; Tabelle 3.1, Eintrag 5] und (*S*)-Diphenylprolinol [(*S*)-**L5**; Tabelle 3.1, Eintrag 6] getestet.

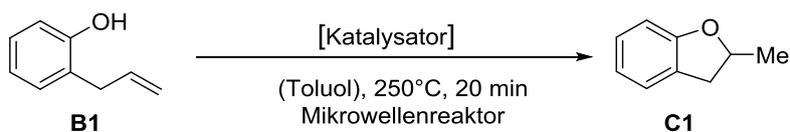
Tabelle 3.1: Screening zur Hydroalkoxylierung mit Borsäureestern als Katalysatorvorläufer. ^{a)}



Eintrag	Borvorläufer [10 mol%]	Ligand [10 mol%]	Ausbeute ^{b)} [%]
1	B(<i>Oi</i> -Pr) ₃	-	-
2	B(OMe) ₃	-	-
3	B(<i>Oi</i> -Pr) ₃	(a <i>S</i>)- L1	-
4	B(<i>Oi</i> -Pr) ₃	(a <i>R</i>)- L2	-
5	B(<i>Oi</i> -Pr) ₃	 (<i>S</i>)- L4	-
6	B(<i>Oi</i> -Pr) ₃	 (<i>S</i>)- L5	-
7	B(OMe) ₃	(a <i>R</i>)- L2	-

a) Reaktionsbedingungen: 2 mmol **B1**, 2 mL Toluol, 20 min, 250 °C, Mikrowellenreaktor. **b)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt.

Nachdem mit Boralkoxide kein Umsatz erzielt werden konnte, wurde das Screening auf weitere Borverbindungen ausgedehnt. Allerdings konnte auch in diesen Ansätzen keine Hydroalkoxylierung realisiert werden (Tabelle 3.2).

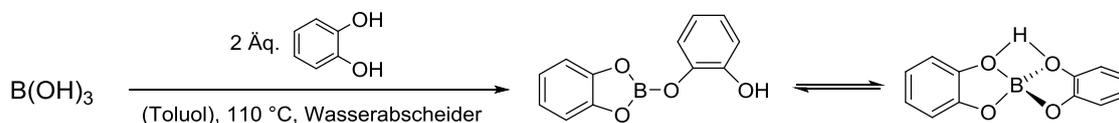
Tabelle 3.2: Screening von Borverbindungen in der katalytischen Hydroalkoxylierung. ^{a)}

Eintrag	Borvorläufer [10 mol%]	Ausbeute ^{b)} [%]
1	NaBPh ₄	-
2	B ₂ O ₃	-
3	B(OH) ₃	-
4	Na ₂ [B ₄ O ₅ (OH) ₄] · 8 H ₂ O (<i>Borax</i>)	-
5	MeB(OH) ₂	-
6	PhB(OH) ₂	-
7		-

a) Reaktionsbedingungen: 2 mmol **B1**, 2 mL Toluol, 20 min, 250 °C, Mikrowellenreaktor. b) Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt.

Interessante Strukturen für einen möglichen Katalysator für eine borkatalysierte Hydroalkoxylierung ergeben sich aus der Kombination von Borsäurederivaten mit chelatisierenden bidentaten Liganden.

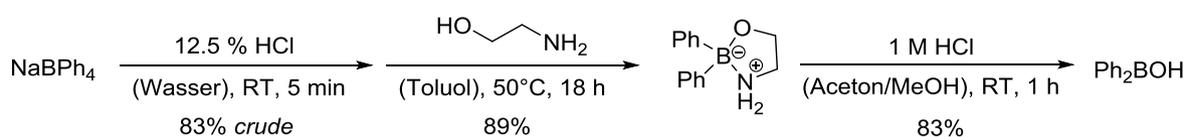
Eine dieser Strukturen ist „MEULENHOFFS freie Säure“, welche aus Borsäure oder Borsäureestern mit 2 Äq. Brenzcatechin gebildet wird. Die Struktur wurde erstmals 1925 von MEULENHOFF^[89] und HERMANS^[90] beschrieben.

**Schema 3.2:** Synthese von „MEULENHOFFS freier Säure“ aus Borsäure und Brenzcatechin.^[91]

Das Besondere an dieser Struktur ist, dass das Molekül sowohl eine LEWIS-Säure als auch eine BRÖNSTED-Säure enthält. Durch die LEWIS-Säure könnte die Hydroxygruppe des Allylphenols aktiviert werden, während gleichzeitig die Doppelbindung protoniert wird.

Neben Borsäure und Trimethylborat wurden noch Phenylboronsäure und Diphenylboronsäure als Borvorläufer getestet.

Diphenylborinsäure wurde zuvor durch saure Hydrolyse aus Natriumtetraphenylborat gewonnen. Zur Aufreinigung wurde das stark verunreinigte Rohprodukt mit Aminoethanol komplexiert. Nach Hydrolyse konnte Diphenylborinsäure rein erhalten werden (Schema 3.3).



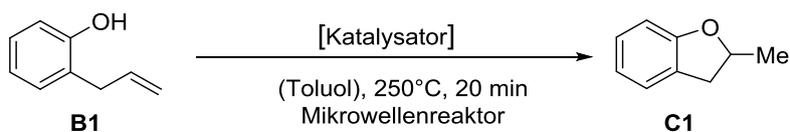
Schema 3.3: Synthese und Aufreinigung von Diphenylborinsäure.

Die Ergebnisse der katalytischen Experimente sind in Tabelle 3.3 dargestellt. Neben Brenzcatechin wurde auch Salicylsäure als Additiv getestet. Ähnlich wie Brenzcatechin kann auch Salicylsäure als bidentater Ligand mit Boronsäuren Komplexe bilden.^[92]

Die entsprechenden Borkomplexe, wurden *in situ* hergestellt und nicht isoliert. Hierfür wurden der entsprechende Borvorläufer und der Ligand in Toluol vorgelegt und im Mikrowellensynthesereaktor für 15 min auf 120 °C erwärmt. Anschließend wurde 2-Allylphenol (**B1**) zugegeben und die Katalyse ebenfalls im Mikrowellenreaktor durchgeführt (250 °C, 20 min).

Während mit Brenzcatechin als Ligand mit keinem der verwendeten Borvorläufer ein Umsatz festgestellt werden konnte (Tabelle 3.3, Einträge 1, 3, 5, 7), konnte mit Salicylsäure als Ligand sowohl mit Borsäure und Trimethylborat (Tabelle 3.3, Eintrag 2 & 4) als auch mit Phenylboronsäure und Diphenylborinsäure (Tabelle 3.3, Eintrag 6a & 8) die Bildung von 2-Methylcumarin in geringen Mengen nachgewiesen werden. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 265 °C und 280 °C bei Experimenten mit Phenylboronsäure und Salicylsäure als Ligand brachte nur geringfügige Verbesserungen (Tabelle 3.3, Eintrag 6b & 6c). Mit Borsäure als Vorläufer konnte durch die Verlängerung der Reaktionszeit auf 50 min die Ausbeute an 2-Methylcumarin auf 30% gesteigert werden (Tabelle 3.3, Eintrag 2b).

Ein Kontrollexperiment mit Salicylsäure als Katalysator, ohne Komplexbildung mit einer Borverbindung, ergab keinen Umsatz (Tabelle 3.3, Eintrag 9).

Tabelle 3.3: Screening zur borkatalysierte Hydroalkoxylierung mit Brenzcatechin und Salicylsäure als Liganden. ^{a)}

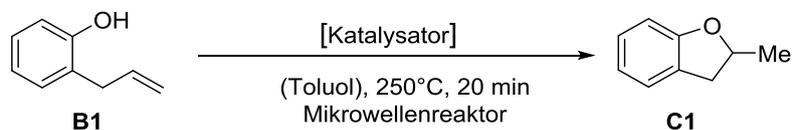
Eintrag	Borvorläufer [10 mol%]	Ligand [10 mol%]	Ausbeute ^{b)} [%]
1	B(OH) ₃		-
2a	B(OH) ₃		20 (61% B1)
2b ^{c)}			30 (46% B1)
3	B(OMe) ₃		-
4	B(OMe) ₃		10 (75% B1)
5	Ph-B(OH) ₂		-
6a	Ph-B(OH) ₂		9 (84% B1)
6b ^{c)}			5 (80% B1)
6c ^{d)}			12 (78% B1)
6d ^{e)}			13 (60% B1)
7	Ph ₂ -B(OH) (3)		-
8	Ph ₂ -B(OH) (3)		6 (91% B1)
9	-		-

a) Bedingungen: Phenylboronsäure + Ligand (je 0.20 mmol, 10 mol%) in Toluol (2 mL) vorgelegt und 15 min auf 120 °C erhitzt (Mikrowellenreaktor). **B1** (2.0 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und 20 min auf 250 °C erhitzt (Mikrowellenreaktor). **b)** Qualitative Analyse der Reaktionsmischungen erfolgte durch GC-MS-Analyse der Reaktionsmischungen. Bei Detektion von **C1** wurde die Ausbeute anschließend durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradekan als interner Standard quantifiziert. **c)** t = 50 min. **d)** T = 265 °C. **e)** T = 280 °C.

Das Screening wurde nun auf weitere chirale Carbonsäuren und chirale Alkohole als Liganden ausgeweitet. Während mit TADDOL [(*R,R*)-**L3**], Prolin [(*S*)-**L4**] und Diphenylprolinol [(*S*)-**L5**] als Liganden 2-Allylphenol (**B1**) nicht zu 2-Methylcumaran (**C1**) umgesetzt werden konnte (Tabelle 3.4, Einträge 1–3), wurden mit L-(+)-Weinsäure als Ligand deutliche Umsätze festgestellt (Tabelle 3.4, Einträge 4–6). Allerdings ist die Reaktion mit L-(+)-Weinsäure als Ligand wesentlich unselektiver als mit Salicylsäure. Neben **C1** entsteht ein polymeres Nebenprodukt, welches in großer Menge als schwarzer Feststoff während der Reaktion

ausfällt. L-(+)-Weinsäure allein besitzt wie Salicylsäure keine katalytische Aktivität (Tabelle 3.4, Eintrag 7).

Tabelle 3.4: Screening zur borkatalysierte Hydroalkoxylierung mit chiralen Liganden. ^{a)}

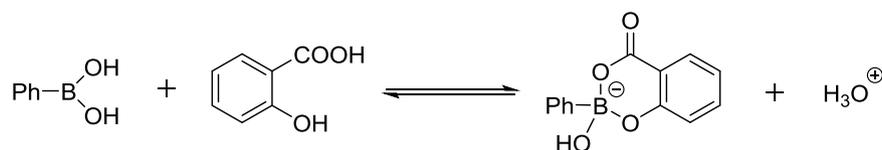


Eintrag	Borvorläufer [10 mol%]	Ligand [10 mol%]	Ausbeute ^{b)} [%]	<i>ee</i> ^{c)} [%]
1	Ph-B(OH) ₂	(<i>R,R</i>)- L3	-	-
2	Ph-B(OH) ₂	(<i>S</i>)- L4	-	-
3	Ph-B(OH) ₂	(<i>S</i>)- L5	-	-
4	Ph-B(OH) ₂	L-(+)-Weinsäure	38 (6% B1)	0
5	B(OH) ₃	L-(+)-Weinsäure	25 (20% B1)	0
6	B(OMe) ₃	L-(+)-Weinsäure	28 (18% B1)	0
7	-	L-(+)-Weinsäure	-	-

a) Bedingungen: Phenylboronsäure + Ligand (je 0.20 mmol, 10 mol%) in Toluol (2 mL) vorgelegt und 15 min auf 120 °C erhitzt (Mikrowellenreaktor). **B1** (2.0 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und 20 min auf 250 °C erhitzt (Mikrowellenreaktor).
b) Qualitative Analyse der Reaktionsmischungen erfolgte durch GC-MS-Analyse der Reaktionsmischungen. Bei Detektion von **C1** wurde die Ausbeute anschließend durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradekan als interner Standard quantifiziert.

Obwohl sowohl Salicylsäure als auch L-(+)-Weinsäure selbst die Cyclisierung von 2-Allylphenol (**B1**) zu 2-Methylcumarin (**C1**) nicht katalysieren, kann eine versteckte BRÖNSTED-Säure Katalyse in diesem Falle nicht ausgeschlossen werden.

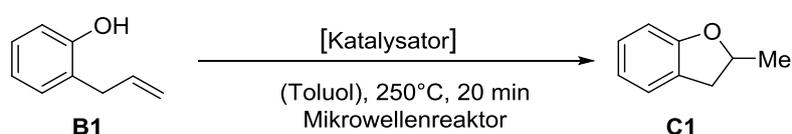
PIZER *et al.* berichten von der Bildung eines 1:1 Komplexes bei der Reaktion von Boronsäuren mit bidentaten chelatisierenden Liganden wie Salicylsäure. Dabei wird ein Äquivalent Protonen freigesetzt (Schema 3.4).^[92]



Schema 3.4: Phenylboronsäure bildet mit Salicylsäure einen 1:1 Komplex, wobei Protonen freigesetzt werden.^[92]

Um eine versteckte BRØNSTED-Säure Katalyse auszuschließen wurde die Reaktion daher unter Zugabe von 30 mol% Di-*tert*-butylpyridin als sterisch anspruchsvoller, nicht-koordinierender Base durchgeführt. Zwar fielen die Ausbeuten nach Zugabe der sterisch gehinderten Base sowohl mit Borsäure (Tabelle 3.5, Eintrag 3) als auch mit Phenylboronsäure (Tabelle 3.5, Eintrag 4) als Borvorläufer geringer aus, dennoch blieb eine deutliche katalytische Aktivität erhalten. Möglich, dass ein Teil der katalytischen Aktivität tatsächlich auf einer BRØNSTED-Säure-Aktivierung beruht, aber die gebildete Borverbindung auch als LEWIS-Säure fungiert und so das Substrat zusätzlich aktiviert wird.

Tabelle 3.5: Borkatalysierte Hydroalkoxylierung mit 2,6-Di-*tert*-butylpyridin als Additiv. ^{a)}



Eintrag	Borvorläufer [10 mol%]	Salicylsäure [mol%]	2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridin [mol%]	Ausbeute ^{b)} [%]
1	B(OH) ₃	10	-	20 (61% B1)
2	Ph-B(OH) ₂	10	-	9 (84% B1)
3	B(OH) ₃	10	30	13 (70% B1)
4	Ph-B(OH) ₂	10	30	5 (78% B1)

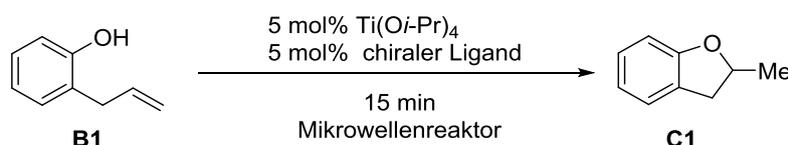
a) Bedingungen: Phenylboronsäure + Ligand (je 0.20 mmol, 10 mol%) in Toluol (2 mL) vorgelegt und 15 min auf 120 °C erhitzt (Mikrowellenreaktor). **B1** (2.0 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (30 mol%) zugegeben und 20 min auf 250 °C erhitzt (Mikrowellenreaktor). **b)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. **c)** Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Reaktionsprodukts.

4 Titankatalysierte asymmetrische Hydroalkoxylierung

4.1 Initiale Experimente & Parameter-Screening

In diesem Kapitel soll die Eignung von Titanalkoxiden als Katalysatorvorläufer für die asymmetrische Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol zu 2-Methylcumaranen getestet werden. Für ein erstes Screening wurde $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ mit verschiedenen chiralen Liganden komplexiert und anschließend als Katalysator in der Hydroalkoxylierung getestet. Erneut wurden die chelatisierenden sauerstoffhaltigen Verbindungen **L1** – **L3** als Liganden gewählt (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Erste Experimente zur asymmetrischen titankatalysierte Hydroalkoxylierung. ^{a)}



Eintrag	Ligand	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ausbeute ^{b)} [%]	ee ^{c)} [%]
1	-	Chlorbenzol	250	-	-
2	-	Toluol	250	-	-
3	(a <i>S</i>)- L1	Chlorbenzol	250	16	13
4	(a <i>S</i>)- L1	Toluol	250	62	64
5	(a <i>R</i>)- L2	Chlorbenzol	250	-	-
6	(a <i>R</i>)- L2	Toluol	250	10	0
7	(<i>R,R</i>)- L3	Chlorbenzol	250	-	-
8	(<i>R,R</i>)- L3	Toluol	250	-	-
9	(a <i>S</i>)- L1	Toluol	180	-	-
10	(a <i>S</i>)- L1	Toluol	200	4	68
11	(a <i>S</i>)- L1	Toluol	240	32	70
12	(a <i>S</i>)- L1	Toluol	280	67	48

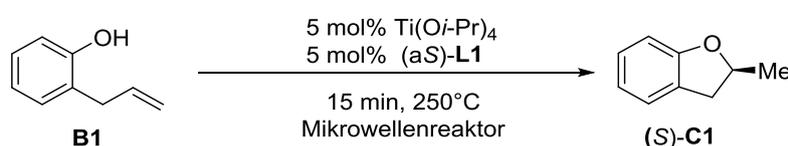
a) Reaktionsbedingungen: 1.1 mmol **B1**, 3 mL Lösungsmittel. **b)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. **c)** Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Reaktionsprodukts.

Während $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ selbst keinerlei katalytische Aktivität aufwies (Tabelle 4.1, Einträge 1 & 2), konnte durch Kombination mit der chiralen Carbonsäure (a*S*)-**L1** als Ligand ein geringer Umsatz und etwas chirale Induktion beobachtet werden (Tabelle 4.1, Eintrag 3). Die Liganden (a*R*)-**L2** und (*R,R*)-**L3** hingegen zeigten eine wesentlich geringere oder keine Reaktivität und keinerlei chirale Induktion (Tabelle 4.1, Einträge 5–8).

In Toluol als Lösungsmittel konnte sowohl die Ausbeute als auch die Selektivität der Hydroalkoxylierung mit (aS)-**L1** als Ligand erheblich verbessert werden. Insbesondere der Enantiomerenüberschuss von 64% (Tabelle 4.1, Eintrag 4) ist erstaunlich, wenn man bedenkt, dass die Reaktion bei 250 °C durchgeführt wurde. Wie bei der aluminiumkatalysierten Hydroalkoxylierung sind auch bei der titankatalysierten Variante diese hohen Temperaturen nötig: Bereits bei Temperaturen < 200 °C konnte kein Umsatz mehr festgestellt werden (Tabelle 4.1, Eintrag 9).

Da die Wahl des Lösungsmittels einen deutlichen Einfluss auf die Reaktivität hat, wurden zur Optimierung der Reaktion weitere Lösungsmittel getestet (Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2: Lösungsmittel-Screening für die titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen.^{a)}



Eintrag	Lösungsmittel ^{b)}	Ausbeute ^{c)} [%]	ee ^{d)} [%]
1	Chlorbenzol	16	13
2	Toluol	62	64
3	1,2-Dichlorbenzol	3	26
4	Xylol	6	44
5	Benzol	35	69
6	Fluorbenzol	65	60
7	1,4-Difluorbenzol	61	63
8	<i>m</i> -Chlortoluol	1	28
9	<i>p</i> -Chlortoluol	2	53
10	Benzotrifluorid	47	21
11	Dodecan	16	63
12	Acetonitril	6	47
13	<i>neat</i>	33	12

a) Reaktionsbedingungen: 1.1 mmol **B1**, 3 mL Lösungsmittel. **b)** Lösungsmittel wurden ohne Aufreinigung und Trocknung eingesetzt. **c)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. **d)** Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Reaktionsprodukts.

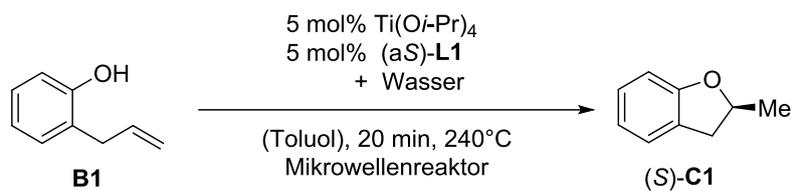
Neben Toluol (Tabelle 4.2, Eintrag 2) erwiesen sich insbesondere fluorierte aromatische Lösungsmittel (Tabelle 4.2, Eintrag 6 & 7) als geeignet. Eine etwas höhere Selektivität, jedoch bei geringerer Reaktivität zeigte Benzol (Tabelle 4.2, Eintrag 5). Für weitere Experimente fiel die Wahl auf Toluol als Lösungsmittel, da es halogenfrei, vergleichsweise ungiftig und kostengünstiger ist als die Alternativen.

Allerdings erwies sich die Reproduktion der Screening-Ergebnisse als schwierig: Obwohl die gleichen Reaktionsbedingungen (Temperatur, Zeit, Konzentration, Katalysatorbeladung) verwendet wurden, variierten die Ausbeuten an (*S*)-**C1** sehr stark (8–62%). Auch die Reinigung des Substrates durch Destillation brachte nur geringfügige Verbesserungen.

Da es sich bei $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ um eine wasserempfindliche Substanz handelt, lag der Verdacht nahe, dass die schlechte Reproduzierbarkeit der Reaktionsergebnisse durch die teilweise Hydrolyse des Titanvorläufers verursacht wird. Bisher wurden die Experimente mit kommerziell bezogenem Toluol durchgeführt – ohne das Lösungsmittel vorher zu trocknen. Um die Hydrolyse zu unterbinden wurde die Reaktion daher unter „Wasserausschluss“ mit trockenen Lösungsmitteln durchgeführt. Dafür wurde das Lösungsmittel über Al_2O_3 filtriert und unter Argonatmosphäre über 4 Å Molekularsieb gelagert. 2-Allylphenol (**B1**) wurde im Vakuum destilliert und ebenfalls über 4 Å Molekularsieb aufbewahrt. Erstaunlicherweise waren die Ausbeuten bei diesen Versuchen jedoch niedriger als bei der Verwendung von nicht-getrocknetem Toluol.

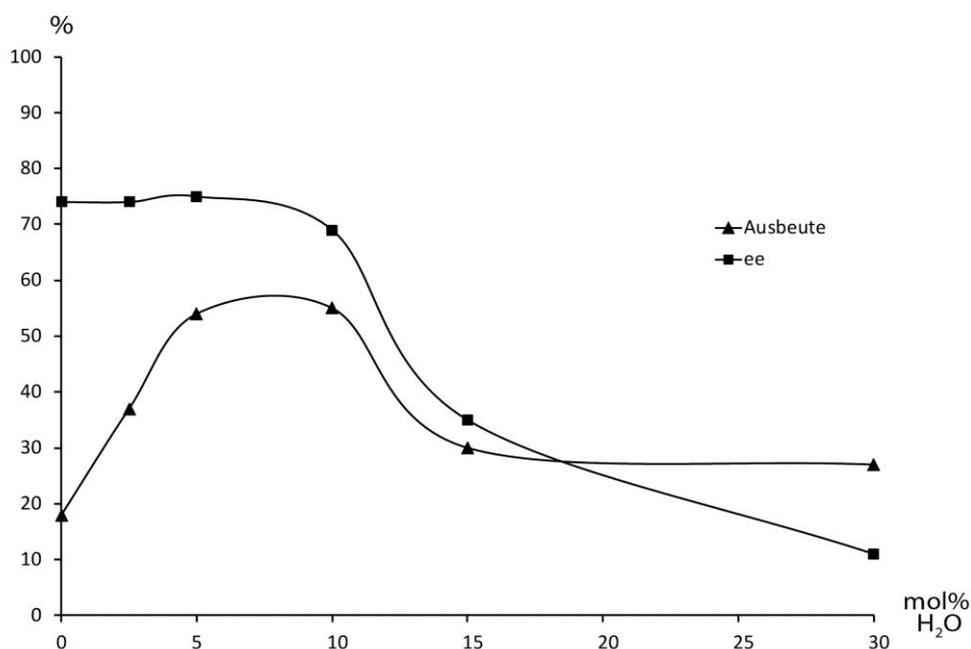
Um den Einfluss von Wasser auf die Reaktion näher zu untersuchen, wurde in einer Versuchsreihe $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ und (*aS*)-**L1** mit unterschiedlichen Mengen an Wasser gemischt und anschließend mit 2-Allylphenol (**B1**) zur Reaktion gebracht (Tabelle 4.3; Abbildung 4.1). Als Lösungsmittel wurde Toluol mit einem Wassergehalt < 10 ppm verwendet.

Es zeigte sich, dass die Selektivität und die Reaktivität des *in situ* gebildeten Titankatalysators stark von der Zugabe von Wasser zur Reaktionslösung abhängen. Bei geringen Mengen an Wasser werden deutlich höhere Enantiomerenüberschüsse von bis zu 75% erzielt (Tabelle 4.3, Einträge 1–3). Ab einem Wassergehalt von 10 mol% sinken die Enantiomerenüberschüsse deutlich (Tabelle 4.3, Einträge 4–6). Die besten Ausbeuten hingegen werden erst bei Zugabe von 5–10 mol% Wasser erhalten (Tabelle 4.3, Einträge 3 & 4). Ein Optimum an Reaktivität und Selektivität wurde durch Zugabe von 5 mol% Wasser erreicht (Tabelle 4.3, Eintrag 3).

Tabelle 4.3: Einfluss von Wasser auf die titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen.^{a)}

Eintrag	Wasser [mol%]	Ausbeute ^{b)} [%]	ee ^{c)} [%]
1	-	18	74
2	2.5	37	74
3	5	54	75
4	10	55	69
5	15	30	35
6	30	27	11

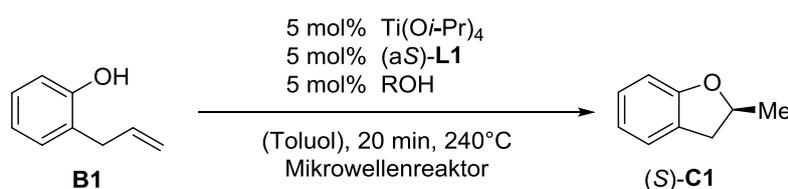
a) Reaktionsbedingungen: 1.5 mmol **B1**, 3 mL Toluol (Wassergehalt < 10 ppm). b) Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. c) Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Reaktionsprodukts.

**Abbildung 4.1:** Wassereinfluss auf die titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol (**B1**) zu (*S*)-2-Methylcumaran [(*S*)-**C1**]. Die Reaktionsbedingungen entsprechen den Parametern aus Tabelle 4.3.

Auch optisch ist der Unterschied deutlich zu erkennen (Abbildung 4.2): Katalysatorlösungen mit einem Wassergehalt 0–5 mol% sind nur sehr schwach gefärbt (Abbildung 4.2, (I) A–C). Bei größeren Mengen an Wasser wird die Farbe immer intensiver (Abbildung 4.2, (I) D–F). Die Lösungen mit 15 und 30 mol% Wasser sind gelb gefärbt; bei 30 mol% ist die Lösung zudem deutlich eingetrübt, was auf die Bildung von TiO_2 als Produkt der vollständigen Hydrolyse des Titanvorläufers hinweist. Nach Zugabe von **B1** zur Reaktionslösung ändert sich das Bild: Während die Ansätze mit einem niedrigen Wassergehalt eine tiefrote Färbung aufweisen (Abbildung 4.2, (II) A–C), ist die Färbung bei höherem Wassergehalt schwächer ausgeprägt. Die Lösungen mit einem Wassergehalt von 10–30 mol% sind gelb-orange gefärbt (Abbildung 4.2, (II) D–F). Umso höher der Wassergehalt desto geringer die Farbintensität der Lösungen. Die unterschiedlich gefärbten Lösungen sind ein Indiz für verschiedene Titanspezies, die in Abhängigkeit vom Wassergehalt der Lösung gebildet werden. Nach dem Umsatz im Mikrowellensynthesereaktor (20 min, 240 °C) sind alle Lösungen tiefrot gefärbt (Abbildung 4.2, (III)). Die rötliche Färbung deutet auf die Bildung von Titanphenolaten hin.^[93]

Nachdem sich die Zugabe kokatalytischer Mengen an Wasser als ein entscheidender Parameter für die titankatalysierten Hydroalkoxylierung herausstellte, wurde in einer weiteren Versuchsreihe der Einfluss von Alkoholen auf die Reaktion getestet. Nur bei Zugabe von *tert*-Butanol (Tabelle 4.4, Eintrag 4) akzeptable Ausbeuten erhalten. Reaktivität und Selektivität waren jedoch bei allen Alkoholen deutlich schlechter als mit Wasser (Tabelle 4.4, Eintrag 2).

Tabelle 4.4: Einfluss von Alkoholen auf die titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen.^{a)}



Eintrag	R-OH [5 mol%]	Ausbeute ^{b)} [%]	ee ^{c)} [%]
1	-	18	74
2	H ₂ O	54	75
3	MeOH	19	67
4	<i>t</i> -BuOH	39	62
5	PhOH	13	59

a) Reaktionsbedingungen: 1.5 mmol **B1**, 3 mL Toluol (Wassergehalt < 10 ppm). **b)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. **c)** Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Produkts.

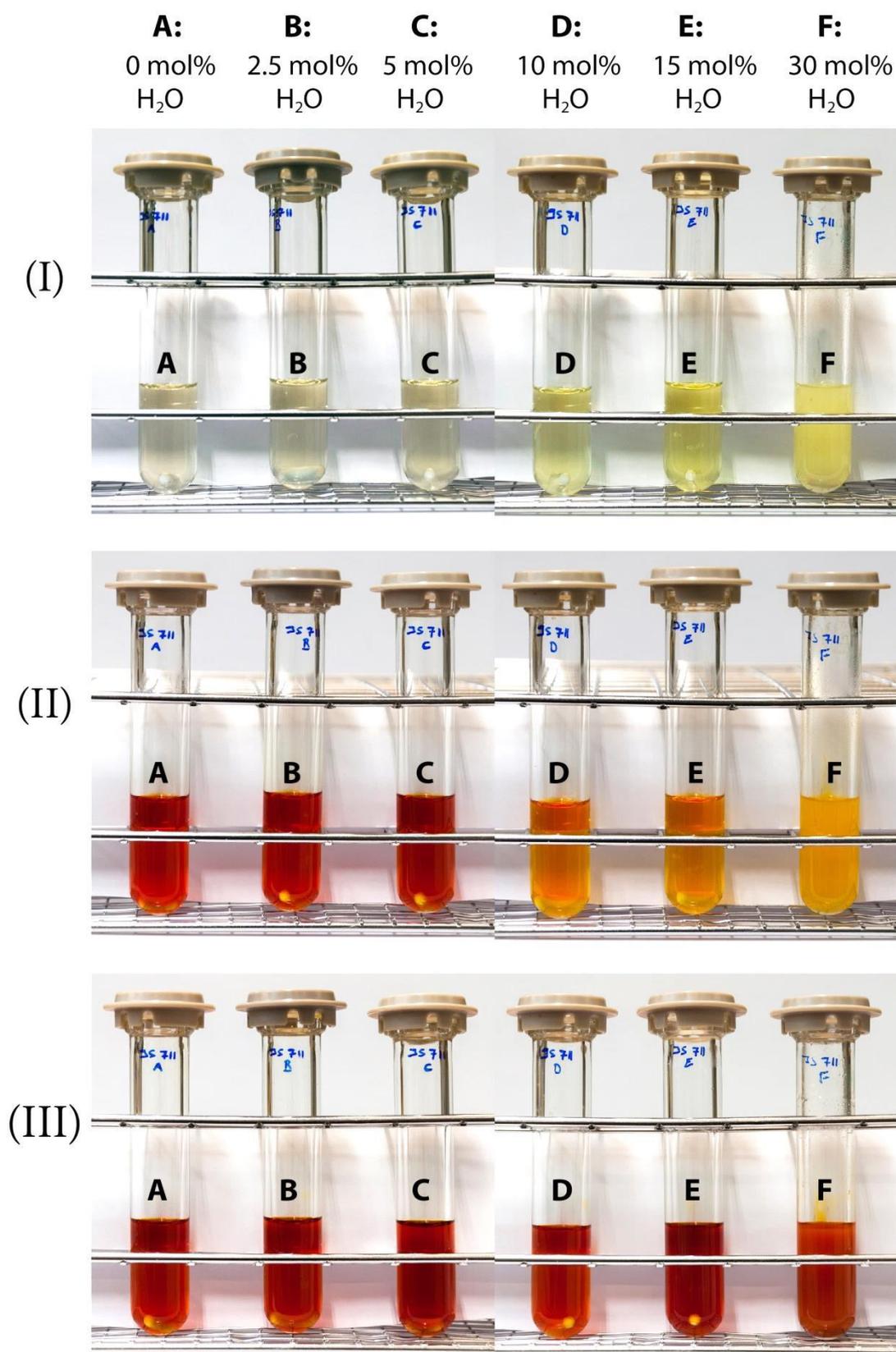


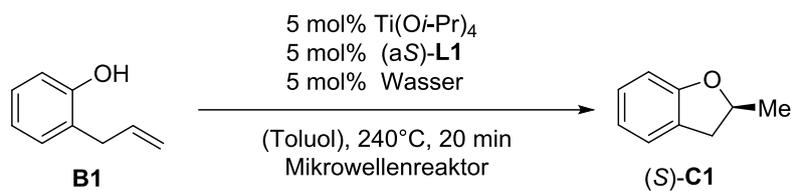
Abbildung 4.2: Verschiedenfarbige Titankomplexe durch Zugabe unterschiedlicher Mengen an Wasser. **(I)** Katalysator-Komplex in Toluol: $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (0.075 mmol, 5 mol%) + (a*S*)-**L1** (0.075 mmol, 5 mol%) + Wasser in Toluol (3 mL). **(II)** Reaktionslösung nach Zugabe von 2-Allylphenol (1.5 mmol, 1 Äq.), vor Umsatz im Mikrowellenreaktor. **(III)** Reaktionslösung nach Umsatz im Mikrowellensynthesereaktor (20 min, 240 °C).

Nachdem mit dem „Wasser-Effekt“ der wichtigste Parameter zu Reproduzierbarkeit der bisherigen Ergebnisse gefunden wurde, galt es nun die weiteren Reaktionsparameter zu überprüfen.

So sind die Ergebnisse der titankatalysierte Hydroalkoxylierung stark von der Konzentration des Substrates abhängig (Tabelle 4.5; Abbildung 4.3). Nur bei Konzentrationen von 0.35–0.5 mol · L⁻¹ konnten akzeptable Ausbeuten erzielt werden (Tabelle 4.5, Einträge 2 & 3). Der beste Enantiomerenüberschuss wurde bei einer Konzentration von 0.5 mol · L⁻¹ erhalten (Tabelle 4.5, Eintrag 3). Niedrigere oder höhere Konzentrationen wirken sich negativ auf Reaktivität und Selektivität der Reaktion aus.

Auch der Einfluss der Reaktionstemperatur wurde unter den optimierten Reaktionsbedingungen erneut getestet (Tabelle 4.6; Abbildung 4.4). Abermals wurde kein Umsatz bei Temperaturen < 200 °C festgestellt (Tabelle 4.6, Einträge 1 & 2). Erwartungsgemäß ist die Enantioselektivität der Reaktion bei niedrigeren Reaktionstemperaturen (200–220 °C) am höchsten (Tabelle 4.6, Einträge 2 & 3). Bei 240 °C wurden ähnlich gute Selektivitäten (75% *ee*), jedoch bei wesentlich besseren Ausbeuten (54%), erreicht (Tabelle 4.6, Eintrag 4). Höhere Temperaturen ergaben zwar höhere Ausbeuten, aber deutlich kleiner Enantiomerenüberschüsse (Tabelle 4.6, Einträge 5–7). Daher stellt eine Reaktionstemperatur von 240 °C den optimalen Kompromiss zwischen guten Enantioselektivitäten und akzeptablen Ausbeuten dar. Bemerkenswert ist dennoch, dass selbst bei 300 °C noch ein Enantiomerenüberschuss von 41% erzielt werden konnte (Tabelle 4.6, Eintrag 7).

Die Umsätze der asymmetrischen Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol (**B1**) zu (*S*)-2-Methylcumarin [(*S*)-**C1**] können durch längere Reaktionszeiten weiter verbessert werden (Tabelle 4.7; Abbildung 4.5). Die Ausbeuten steigen dabei beinahe linear mit der Reaktionszeit an. Ein fast vollständiger Umsatz bei einer Ausbeute von 87% konnten bei einer Reaktionszeit von 45 min erhalten werden (Tabelle 4.7, Eintrag 7). Als Reaktionszeit wird hierbei ausschließlich die Zeit bezeichnet, in der die Zieltemperatur (240 °C) gehalten wurde. Die Aufheizphase sowie die Abkühlphase sind darin nicht enthalten. Daher wurde bei einer Reaktionszeit von „0 min“ dennoch eine Ausbeute von 4% erzielt (Tabelle 4.7, Eintrag 1). Ein typisches Temperaturprofil der Reaktion befindet sich im Anhang. Unabhängig von der Reaktionszeit beträgt der Enantiomerenüberschuss 75% *ee*. Durch den konstanten Enantiomerenüberschuss kann eine Reversibilität der Reaktion ausgeschlossen werden.^[94]

Tabelle 4.5: Konzentrations-Screening für die titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen.^{a)}

Eintrag	Ansatzgröße (B1) [mmol]	Konzentration [mol · L ⁻¹]	Ausbeute ^{b)} [%]	ee ^{c)} [%]
1	0.3	0.01	38	48
2	1.1	0.35	55	70
3	1.5	0.5	54	75
4	3.0	1.0	21	69

a) Reaktionsbedingungen: 3 mL Toluol (Wassergehalt < 10 ppm), 240 °C, 20 min, Mikrowellenreaktor. b) Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. c) Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Reaktionsprodukts.

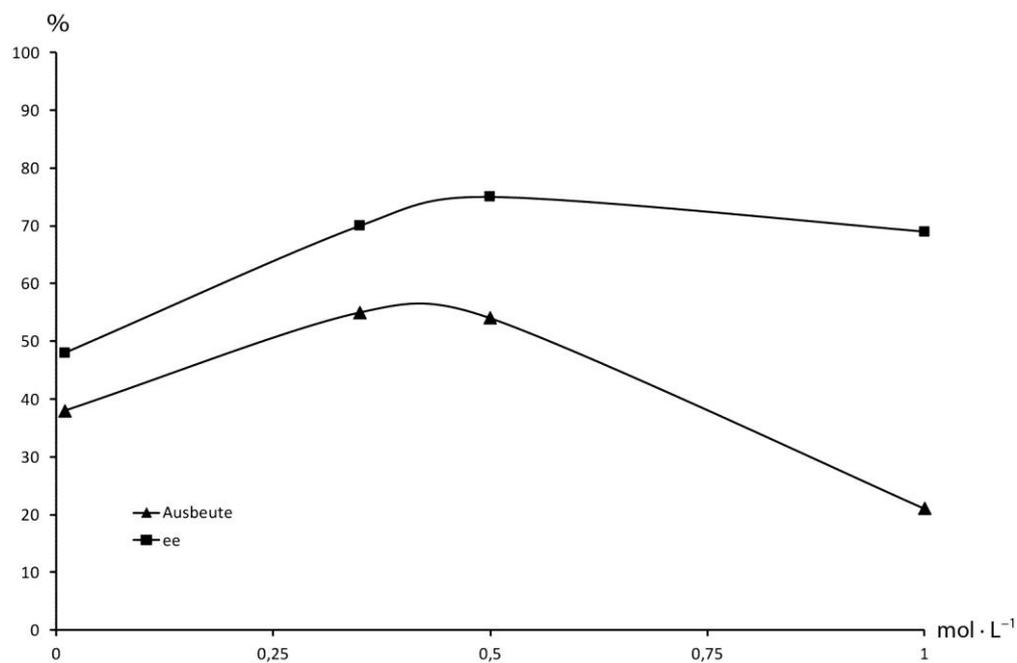
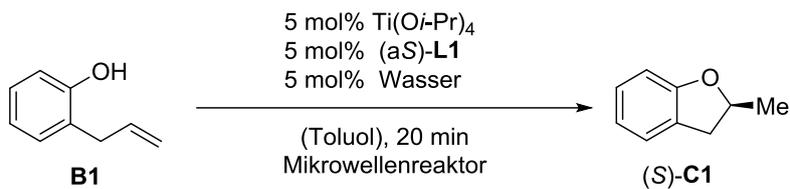


Abbildung 4.3: Einfluss der Konzentration des Substrates auf die titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol (**B1**) zu (*S*)-2-Methylcumaran [(*S*)-**C1**]. Die Reaktionsbedingungen entsprechen den Parametern aus Tabelle 4.5.

Tabelle 4.6: Temperatur-Screening für die titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen.^{a)}

Eintrag	Temperatur ^{b)} [°C]	Druck ^{c)} [bar]	Ausbeute ^{d)} [%]	ee ^{e)} [%]
1	180	4	0	-
2	200	7	7	79
3	220	10	27	78
4	240	14	54	75
5	260	19	64	64
6	280	23	70	43
7	300	29	77	41

a) Reaktionsbedingungen: 1.5 mmol **B1**, 3 mL Toluol (Wassergehalt < 10 ppm). **b)** Überdruck, welcher bei der Reaktion entsteht. Die Deformation des Silikonseptums wird über einen hydraulischen Kolben registriert und in den Reaktionsdruck übersetzt. **c)** Reaktionstemperatur wurde durch ein IR Thermometer bestimmt, welches in regelmäßigen Abständen gegen ein Rubinthermometer kalibriert wurde. **d)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. **e)** Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Reaktionsprodukts.

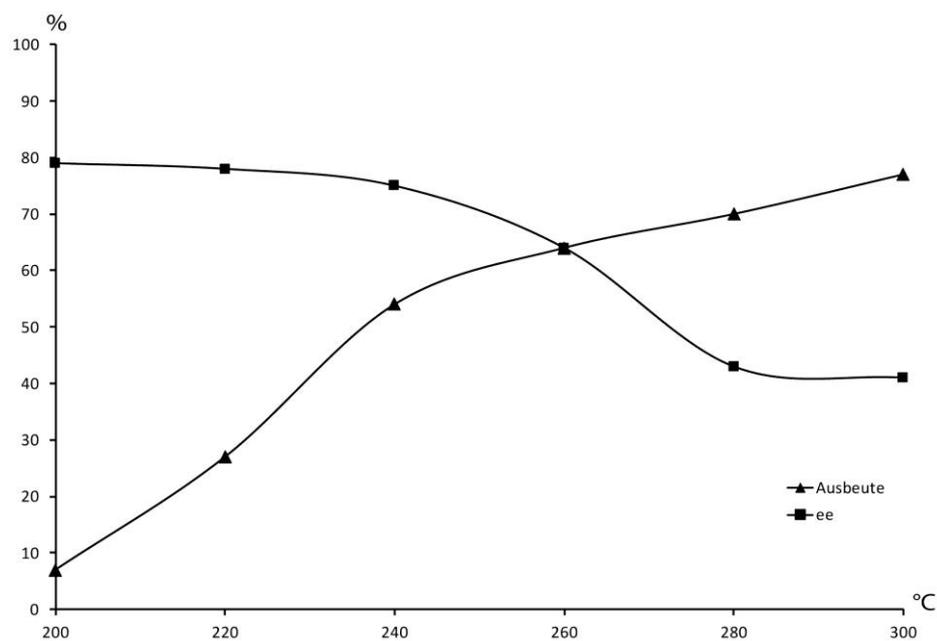
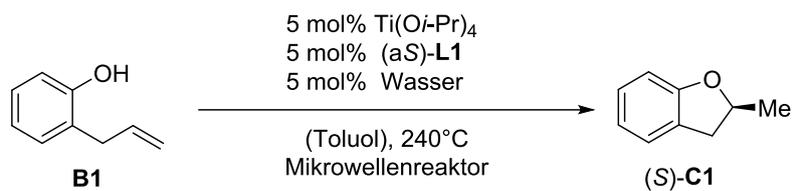
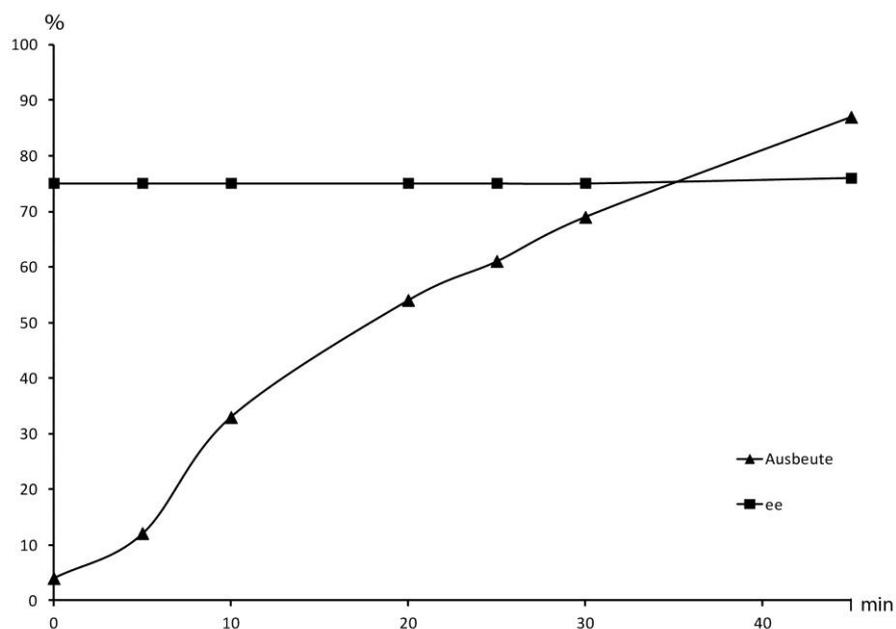
**Abbildung 4.4:** Einfluss der Temperatur auf die titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol (**B1**) zu (*S*)-2-Methylcumaran [(*S*)-**C1**]. Die Reaktionsbedingungen entsprechen den Parametern aus Tabelle 4.6.

Tabelle 4.7: Einfluss der Reaktionszeit auf die titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen.^{a)}

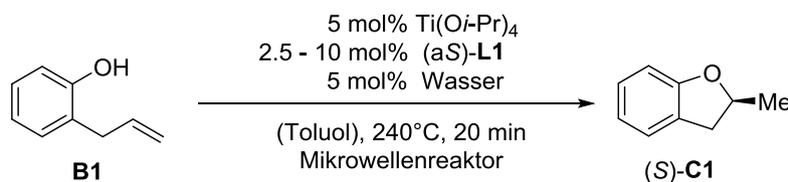
Eintrag	Reaktionszeit ^{b)} [min]	Ausbeute ^{c)} [%]	ee ^{d)} [%]
1	0	4	75
2	5	12	75
3	10	33	75
4	20	54	75
5	25	61	75
6	30	69	75
7	45	87	76

a) Reaktionsbedingungen: 1.5 mmol **B1**, 3 mL Toluol (Wassergehalt < 10 ppm). **b)** Die hier angegebene Reaktionszeit beinhaltet ausschließlich die Zeit, in welcher die Zieltemperatur von 240 °C gehalten wurde. Die Aufheizphase und die Abkühlphase sind darin nicht enthalten. **c)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. **d)** Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Reaktionsprodukts.

**Abbildung 4.5:** Zeit-Umsatz-Kurve der titankatalysierten Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol (**B1**) zu (*S*)-2-Methylcumaran [(*S*)-**C1**]. Die Reaktionsbedingungen entsprechen den Parametern aus Tabelle 4.7.

Erst durch die Komplexierung von $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ mit (a*S*)-**L1** wird eine katalytisch aktive Titanspezies erzeugt. Dies zeigt das Ergebnis der Katalyse, in der $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ ohne Ligand eingesetzt wurde und kein Umsatz an **B1** erzielt werden konnte (Tabelle 4.1, Eintrag 2). Das Verhältnis von Metall zu Ligand kann daher großen Einfluss auf Aktivität und Selektivität des Katalysators haben. In dieser Versuchsreihe wurde der Anteil an $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ konstant bei 5 mol% belassen und die Menge des zugegebenen Liganden (a*S*)-**L1** variiert. Bei einem Metall/Ligand-Verhältnis von 2:1 wurden also 2.5 mol% (a*S*)-**L1** eingesetzt. Bei der Katalyse mit diesem Metall/Ligand-Verhältnis wurde (*S*)-**C1** in einer Ausbeute von 26% erhalten (Tabelle 4.8, Eintrag 1). Die Ausbeute ist in etwa halb so hoch wie bei der Katalyse mit einer äquimolaren Mischung von 5 mol% $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ und 5 mol% (a*S*)-**L1** (Tabelle 4.8, Eintrag 2). Bei beiden durchgeführten Katalysen ist der Enantiomerenüberschuss des Produkts (*S*)-**C1** gleich groß. Dies deutet darauf hin, dass mit einem Metall/Ligand-Verhältnis von 2:1 nur 2.5 mol% der katalytisch aktiven Titanspezies gebildet wurden. Bei einem Überschuss an (a*S*)-**L1** sinken die Ausbeuten wieder, wobei der *ee* konstant bleibt (Tabelle 4.8, Eintrag 3). Ursache hierfür könnte sein, dass die zusätzlichen Ligandmoleküle an das Titanzentrum binden und es so zu einer teilweisen Absättigung der Koordinationssphäre kommt. Der Katalysator wird dadurch gegenüber dem Substrat **B1** deaktiviert.

Tabelle 4.8: Einfluss des Ligand/Metall-Verhältnisses auf die titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen.^{a)}



Eintrag	Verhältnis $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ / (a <i>S</i>)-L1	Ausbeute ^{b)} [%]	<i>ee</i> ^{c)} [%]
1	1 : 2	26	75
2	1 : 1	54	75
3	2 : 1	30	73

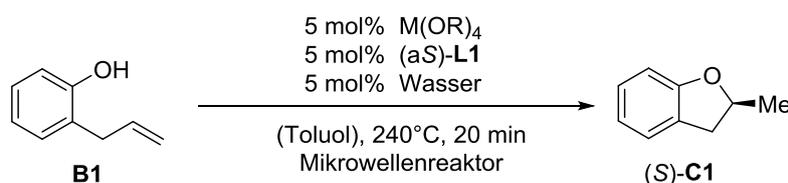
^{a)} Reaktionsbedingungen: 1.5 mmol **B1**, 5 mol% $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, 5 mol% Wasser, 3 mL Toluol (Wassergehalt < 10 ppm).

^{b)} Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt.

^{c)} Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Reaktionsprodukts.

Neben $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ wurden noch weitere Metallvorläufer getestet. Mit $\text{Ti}(\text{O}t\text{-Bu})_4$ konnten ähnlich Resultate wie mit $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ erzielt werden (Tabelle 4.9, Eintrag 4). Weitere Titan(IV)alkoxide waren wesentlich unreaktiver (Tabelle 4.9, Einträge 3 & 5). Mit $\text{Zr}(\text{O}t\text{-Bu})_4$ und $\text{Hf}(\text{O}t\text{-Bu})_4$ wurden zwei weitere Alkoxide von Metallen der 2. Nebengruppe getestet (Tabelle 4.9, Einträge 6 & 7). Insbesondere $\text{Hf}(\text{O}t\text{-Bu})_4$ zeigte mit 34% *ee* einen merklichen Enantiomerenüberschuss.

Tabelle 4.9: Einfluss des Titanvorläufers auf die titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen.^{a)}



Eintrag	Metallvorläufer [5 mol%]	Ausbeute ^{b)} [%]	<i>ee</i> ^{c)} [%]
1	-	0	-
2	$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$	54	75
3	$\text{Ti}(\text{O}n\text{-Bu})_4$	23	64
4	$\text{Ti}(\text{O}t\text{-Bu})_4$	55	72
5	$\text{Ti}(\text{2-EH})_4$ ^d	11	73
6	$\text{Zr}(\text{O}t\text{-Bu})_4$	21 (23) ^{e)}	12 (0) ^{e)}
7	$\text{Hf}(\text{O}t\text{-Bu})_4$	25 (28) ^{e)}	34 (22) ^{e)}

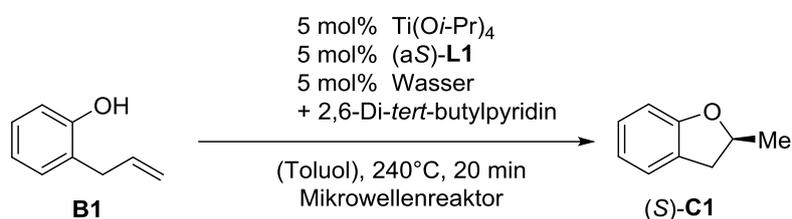
a) Reaktionsbedingungen: 1.5 mmol **B1**, 3 mL Toluol (Wassergehalt < 10 ppm). **b)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. **c)** Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Reaktionsprodukts. **d)** Titanetetrakis(2-ethylhexanolat). **e)** In Klammern: Ohne Zusatz von Wasser.

Bislang konnte eine BRÖNSTED-Säurekatalyse für die hier präsentierte titankatalysierte Hydroalkoxylierung nicht ausgeschlossen werden. Da der verwendete Ligand (aS)-**L1** selbst eine chirale BRÖNSTED-Säure ist, könnte der hohe Enantiomerenüberschuss des Reaktionsprodukts auch auf eine chirale BRÖNSTED-Säurekatalyse zurückzuführen sein. Daher wurde die Katalyse ohne Titanvorläufer durchgeführt, wobei kein Umsatz von **B1** zu **C1** festgestellt werden konnte (Tabelle 4.9, Eintrag 1).

Dennoch kann die Bildung weiterer acider Spezies unter den extremen thermischen Bedingungen nicht ausgeschlossen werden. Daher wurden weitere Experimente unter Zusatz von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin als sterisch anspruchsvoller, nicht koordinierender Base durchgeführt (Tabelle 4.10). 2,6-Di-*tert*-butylpyridin soll dabei alle freien Protonen in der

Reaktionslösung abfangen, ohne selbst an das Titanzentrum zu binden. Dabei wurde sowohl mit 5 mol% (Tabelle 4.10, Eintrag 2) als auch mit 20 mol% (Tabelle 4.10, Eintrag 3) die gleichen Enantiomerenüberschüsse für (*S*)-**C1**, bei etwas geringeren Ausbeuten, erhalten wie bei der Katalyse ohne Zusatz von Base (Tabelle 4.10, Eintrag 1). Da die Enantiomerenüberschüsse trotz der Zugabe von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin unverändert blieben, kann eine BRØNSTED-säurekatalysierte Hintergrundreaktion während der titankatalysierten asymmetrischen Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol (**B1**) zu 2-Methylcumaran (**C1**) ausgeschlossen werden.

Tabelle 4.10: Titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen unter Zusatz von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin als sterisch gehinderter Base.^{a)}



Eintrag	2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridin ^{b)} [mol%]	Ausbeute ^{c)} [%]	ee ^{d)} [%]
1	-	54	75
2	5	48	75
3	20	41	75

a) Reaktionsbedingungen: 1.5 mmol **B1**, 3 mL Toluol (trocken). **b)** Zugabe von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin erfolgte nach Präkomplexierung von Ti(Oi-Pr)₄ mit dem chiralen Liganden. **c)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. **d)** Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Produkts.

4.2 Synthese chiraler Liganden

Um die Selektivität der Reaktion weiter zu verbessern, muss der chirale Ligand variiert werden. In den ersten Experimenten stellte sich (*aS*)-**L1** als vielversprechende Ligandstruktur für die asymmetrische titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol (**B1**) zu 2-Methylcumaran (**C1**) heraus. Es handelt sich bei **L1** um eine Struktur, die in dieser Form erstmals als Ligand für eine asymmetrische katalytische Reaktion herangezogen wurde.

Für die Optimierung des chiralen Liganden stellt (*aS*)-**L1** die Leitstruktur da; alle Modifikationen leiten sich von ihr ab. Die Synthese von MIYANO *et al.* publizierte Synthese von (*aS*)-**L1** bietet einen schnellen und selektiven Zugang zu einem chiralen Binaphthylsystem.^[68] Eine Late-Stage-Funktionalisierung von (*aS*)-**L1** ist daher eine effektive Methode zur Variation des chiralen Liganden, da das chirale Binaphthyl-Rückgrat nicht neu aufgebaut werden muss. Die Modifikation soll an vier unterschiedlichen Positionen von (*aS*)-**L1** durchgeführt werden (Abbildung 4.6).

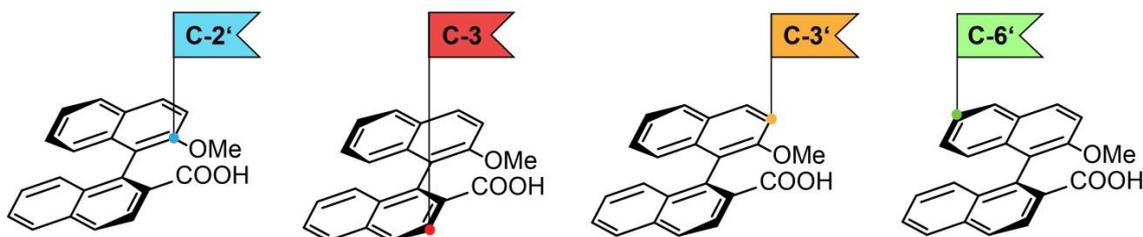


Abbildung 4.6: Positionen für die Late-Stage-Modifikationen von (*aS*)-**L1**.

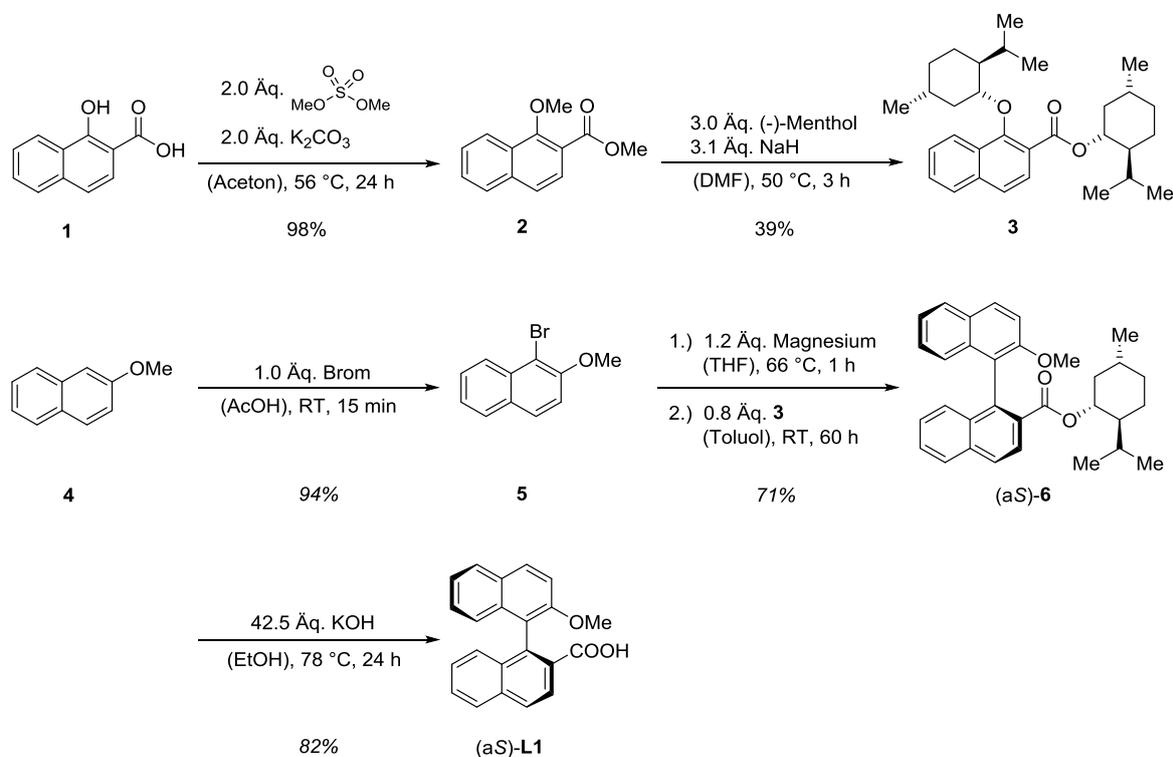
Die in Abbildung 4.6 gezeigten Positionen haben den Vorteil, dass sie durch bestimmte Reaktionen selektiv modifiziert werden können:

- An **C-2'** soll die Methoxygruppe nach der Demethylierung in andere funktionelle Gruppen überführt werden.
- **C-3** soll durch die *ortho*-Stellung zur Carboxygruppe selektiv lithiiert und modifiziert werden.^[95–97]
- **C-3'** und **C-6'** soll regioselektiv durch elektrophile aromatische Substitutionen modifiziert werden.

Neben der Late-Stage-Funktionalisierung von (*aS*)-**L1** sollen aber auch weitere chirale chelatisierende Liganden durch *de novo* Synthese oder Modifikation von Carbonsäuren aus dem Pool chiraler Naturstoffe hergestellt werden.

4.2.1 Synthese von (*S*)-2'-Methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure [(*aS*)-L1]

(*aS*)-L1 wurde nach einer Vorschrift von MIYANO *et al.* in einer fünfstufigen konvergenten Synthese ausgehend von 1-Hydroxynaphthyl-2-carbonsäure (**1**) und 2-Methoxynaphthalin (**4**) hergestellt (Schema 4.1).^[68]



Schema 4.1: Synthese von (*aS*)-2'-Methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure [(*aS*)-L1] ausgehend von 1-Hydroxynaphthyl-2-carbonsäure (**1**) und 2-Methoxynaphthalin (**4**).

Zu Beginn der Synthesesequenz wurde **1** mit Dimethylsulfat zweifach methyliert. Der resultierende *ortho*-Methoxyester **2** wurde anschließend mit Natriumhydrid und Menthol umgesetzt, um eine chirale Gruppe in das Molekül einzuführen. Der Schlüsselschritt der Synthese ist eine asymmetrische nukleophile aromatische Substitution. Dabei wurde der Menthylester **3** mit einem GRIGNARD-Reagenz, welches aus 1-Brom-2-methoxynaphthalin (**5**) gebildet wird, umgesetzt. **5** wurde zuvor aus 2-Methoxynaphthalin (**4**) durch selektive *ortho*-Bromierung mit Brom in exzellenten Ausbeuten erhalten.

Bei der asymmetrischen nukleophilen Substitution überträgt die Menthoxygruppe, welche als Abgangsgruppe das Molekül verlässt, die chirale Information auf die neu gebildete chirale Achse des Biarylsystems. Nach Umkristallisation des Rohprodukts wurde (*aS*)-**6** stets mit einem Diastereomerenüberschuss von $\geq 99.6\%$ erhalten. (*aS*)-L1 wurde schließlich durch Verseifung mit Kaliumhydroxid aus (*aS*)-**6** gewonnen. Nach Umkristallisation in Ethanol konnte (*aS*)-L1 nahezu enantiomerenrein mit einem *ee* von $\geq 99.7\%$ erhalten werden. Der

Enantiomerenüberschuss des chiralen Liganden wurde ^1H -NMR-spektroskopisch bestimmt.^[86,98] Hierzu wurde die chirale Carbonsäure (a*S*)-**L1** mit einem Überschuss an (-)-Nicotin versetzt. Das chirale Amin bildet eine chirale kationische Umgebung, in der die beiden enantiomeren Anionen von (a*S*)-**L1** unterschiedliche chemische Verschiebungen im ^1H -NMR-Spektrum aufweisen. Somit lässt sich der Enantiomerenüberschuss von (a*S*)-**L1** indirekt bestimmen. Zur Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des chiralen Salzes wurden die Signale der Methoxygruppe von **L1** verwendet (Abbildung 4.7). Neben dem Signal des Hauptisomers [(a*S*); 3.71 ppm] findet sich ein weiteres Signal bei 3.76 ppm, welches vom Nebenisomer (a*R*) verursacht wird. Die Genauigkeit der Integration des Signals des Nebenisomers kann durch den Vergleich mit den Intensitäten der Signale der ^{13}C -Satelliten des Hauptsignals abgeschätzt werden (Natürliche Häufigkeit von ^{13}C : $\sim 1\%$).

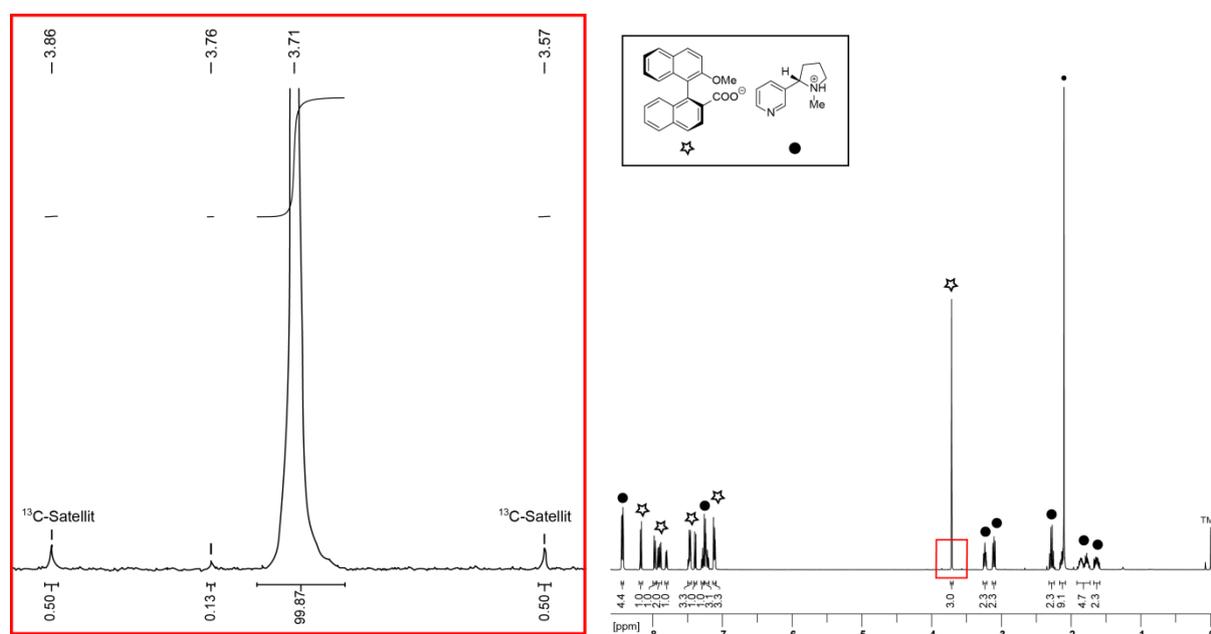
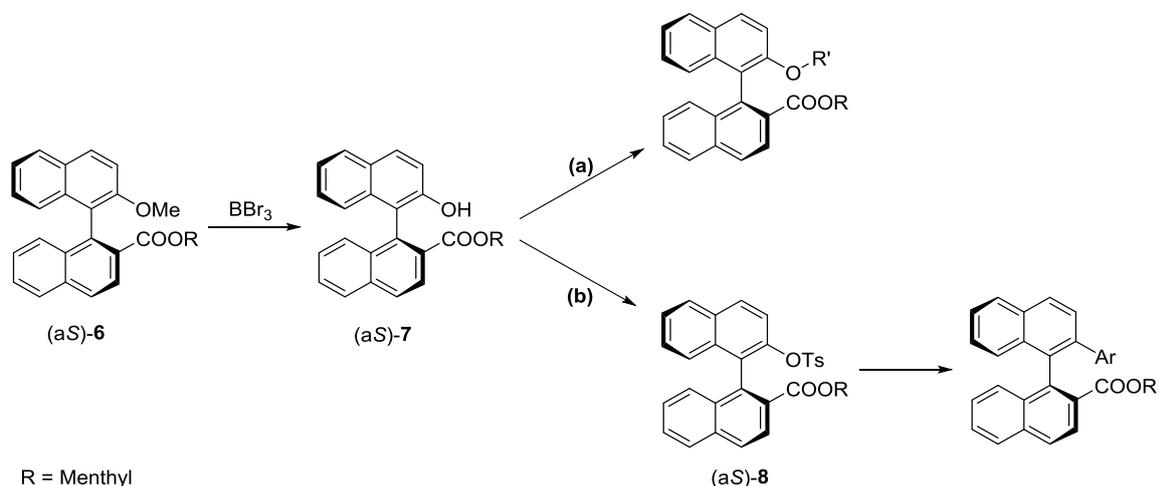


Abbildung 4.7: ^1H -NMR Spektrum der Mischung, die durch Zugabe eines Überschusses an (-)-Nicotin zu (a*S*)-**L1** entsteht. Der Ausschnitt links zeigt den zur Bestimmung des Diastereomerenüberschusses relevanten Bereich.

4.2.2 Modifikation an C-2' von L1

In Schema 4.2 ist die angestrebte Syntheseroute zur geplanten Modifikation in 2'-Position von (aS)-L1 dargestellt. Für diese Modifikation soll (aS)-6 mit BBr_3 selektiv demethyliert werden und anschließend in verschiedene Derivate weiter umgesetzt werden.



Schema 4.2: Syntheschema zur geplanten Modifikation von (aS)-L1 durch Demythylierung der Methoxygruppe anschließender Umsetzung zu verschiedenen Aryl-Ether-Derivaten (a) sowie Derivaten mit einer weiteren Aryl-Aryl-Bindung (b).

Dabei sollen sowohl unterschiedliche Ether-Derivate synthetisiert werden (Schema 4.3a) als auch verschiedene Modifikationen mit einer weiteren Aryl-Aryl-Bindung dargestellt werden (Schema 4.3b). Hierfür soll die Hydroxygruppe von (aS)-7 in das Tosylat (aS)-8 überführt und anschließend in einer Kreuzkupplung weiter umgesetzt werden.

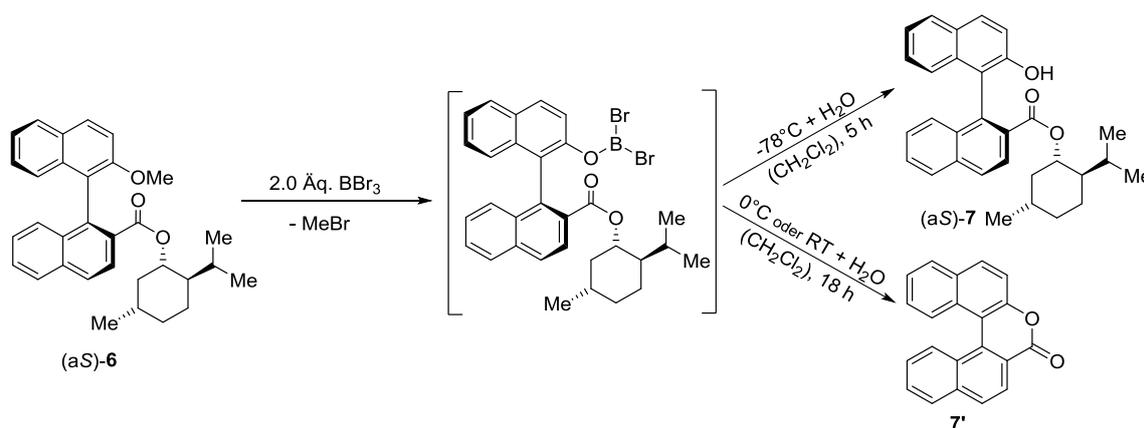
Für die Darstellung von (aS)-7 wurde (aS)-6 zunächst bei RT mit BBr_3 versetzt. Doch anstatt des gewünschten Produkts wurde das Lacton **7'** erhalten. Auch bei 0 °C wird ausschließlich **7'** gebildet (Schema 4.4). Dabei konnte **7'** nur als Racemat isoliert werden. Dies ist nicht verwunderlich, da die Rotationsbarriere des Biaryllactons **7'** im Vergleich zu anderen tetra-*ortho*-substituierten Biarylverbindungen sehr niedrig ist. Die Aktivierungsbarriere $\Delta G_{\text{rac}}^\ddagger$ für die Atropisomerisierung von **7'** und vergleichbaren Biaryllactonen (Tabelle 4.11, Einträge 2 & 3) liegt in derselben Größenordnung wie für das nur di-*ortho*-substituierte 1,1'-Binaphthyl (Tabelle 4.11, Eintrag 1). Zum Vergleich: BINOL, welches stabile Atropisomere bildet, hat eine wesentlich höhere Rotationsbarriere von > 150 kJ/mol (Tabelle 4.11, Eintrag 4).^[99–104]

Tabelle 4.11: Literaturwerte für Rotationsbarrieren ΔG_{rac}^\ddagger ausgewählter Binaphthylverbindungen.

Eintrag	Verbindung	Temperatur [°C]	Lösungsmittel	ΔG_{rac}^\ddagger [kJ/mol]
1a ^[102]		44	Benzol	100.7
1b ^[103]		50	DMF	98.5
2 ^[99]		20	<i>i</i> -PrOH/Petrolether 3:1	91.1
3 ^[100]		23	MeOH	99.2
4a ^[105]		195	Naphthalin	155.5
4b ^[104]		220	Ph ₂ O	158

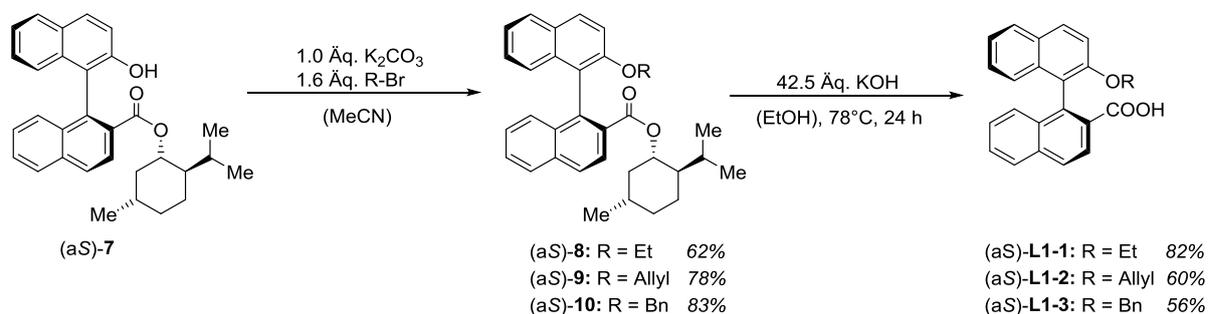
Allerdings beschreiben BRINGMANN *et al.* verschiedene Möglichkeiten racemische Biaryllactone mit Stickstoff- oder Sauerstoffnucleophilen enantioselektiv zu öffnen.^[100,101,106] Somit könnte **7'** durchaus als Ausgangsverbindung für chirale Liganden dienen. Dieser Ansatz wurde aber in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.

Senkt man die Reaktionstemperatur bei der Umsetzung von (a*S*)-**6** mit BBr₃ auf -78 °C, so wird selektiv (a*S*)-**7** erhalten (Schema 4.3).



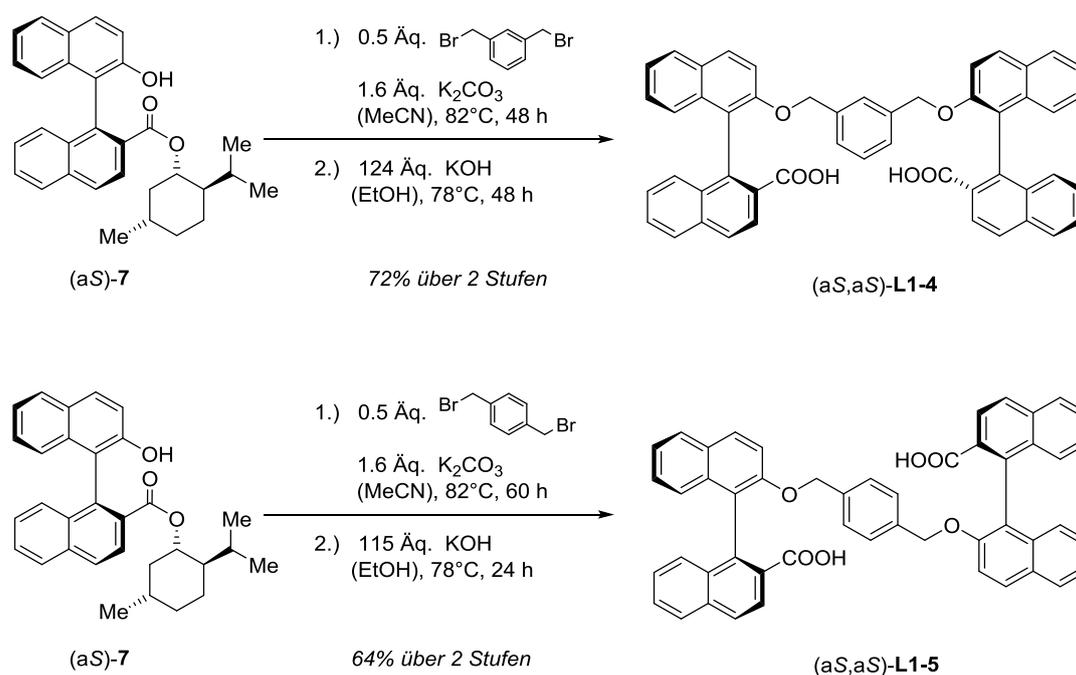
Schema 4.3: Reaktion von Menthylester (a*S*)-**6** mit BBr₃. Je nach Reaktionstemperatur wird das gewünschte Produkt (a*S*)-**7** (T = -78 °C) oder das Biaryllacton **7'** (T ≥ 0 °C) erhalten.

(a*S*)-**7** wurde nun in einer WILLIAMSON-Ethersynthese mit unterschiedlichen Alkylhalogeniden zu den Verbindungen (a*S*)-**8** – (a*S*)-**10** umgesetzt. Nach Verseifung mit Kaliumhydroxid wurden Liganden (a*S*)-**L1-1**, (a*S*)-**L1-2** und (a*S*)-**L1-3** erhalten.



Schema 4.4: Synthese von (a*S*)-**L2**, (a*S*)-**L3** und (a*S*)-**L4** mit unterschiedlichen Alkyloxy-Funktionalitäten.

Zudem wurde (a*S*)-**7** mit 1,3-Bis(brommethyl)benzol und 1,4-Bis(brommethyl)benzol unter den gleichen Reaktionsbedingungen zu den verbrückten Liganden (a*S*,a*S*)-**L1-4** und (a*S*,a*S*)-**L1-5** umgesetzt (Schema 4.5).^[107]

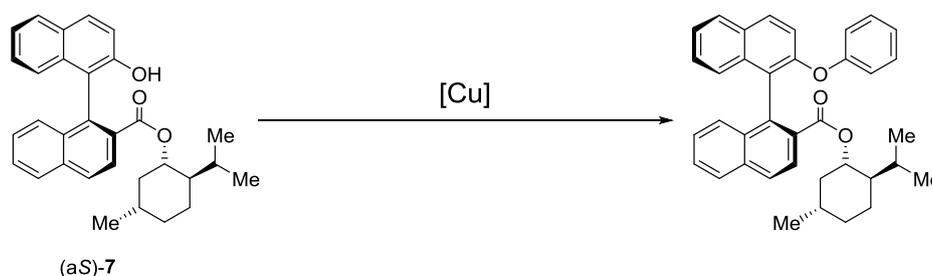


Schema 4.5: Synthese der verbrückten Liganden (a*S*,a*S*)-**L1-4** und (a*S*,a*S*)-**L1-5** durch WILLIAMSON-Ethersynthese und anschließende Verseifung mit KOH.

Zur Darstellung des Phenylethers (a*S*)-**L1-6** muss (a*S*)-**7** mit einem entsprechenden Elektrophil in einer kupferkatalysierten Reaktion gekuppelt werden. Eine weit verbreitete Möglichkeit hierzu ist die ULLMANN-Kupplung. Allerdings konnte unter den in der Literatur^[108,109] beschriebenen Bedingungen mit (a*S*)-**7** kein Umsatz festgestellt werden

(Tabelle 4.12, Einträge 1 & 2). Eine weitere Synthesemöglichkeit ist die oxidative Kupfer(II)acetat vermittelte CHAN-LAM-Kupplung.^[110,111] Ausgehend von einer von EVANS *et al.* publizierten Vorschrift^[111] ließ sich nach Optimierung der Reaktionsparameter die CHAN-LAM Kupplung von (a \mathcal{S})-7 mit Phenylboronsäure mit sehr guten Ausbeuten realisieren (Tabelle 4.12, Eintrag 4).

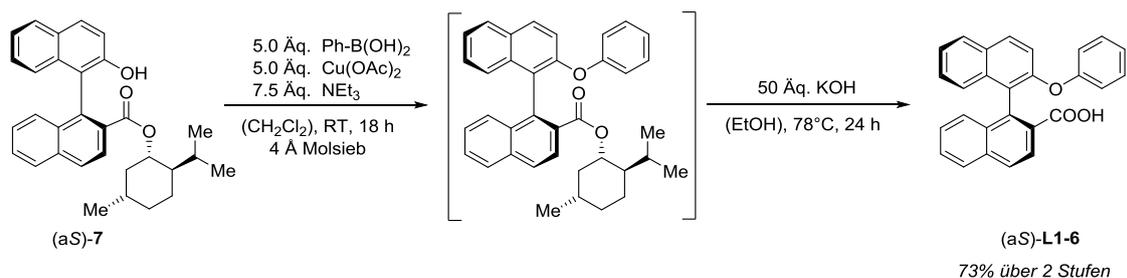
Tabelle 4.12: Optimierung der kupferkatalysierte Kupplung von (a \mathcal{S})-7 mit verschiedenen Aryl-Elektrophilen.



Eintrag	Elektrophil	Katalysator	Zusatz/Base	Bedingungen	Ausbeute
1 ^[108]	1.1 Äq. Ph-Br	10 mol% Cu(OTf) ₂ 10 mol% EtOAc	1.1 Äq. Cs ₂ CO ₃	Toluol, 110 °C, 36 h	Kein Umsatz
2	1.1 Äq. Ph-Br	10 mol% CuBr 10 mol% acac	1.1 Äq. Cs ₂ CO ₃	NMP, 110 °C, 36 h	Kein Umsatz
3	2.0 Äq. PhB(OH) ₂	1.0 Äq. Cu(OAc) ₂	5.0 Äq. NEt ₃ 4 Å Molsieb	CH ₂ Cl ₂ , RT, 60 h, <i>Argonatmosphäre</i>	38%
4	5.0 Äq. PhB(OH) ₂	5.0 Äq. Cu(OAc) ₂	7.5 Äq. NEt ₃ 4 Å Molsieb	CH ₂ Cl ₂ , RT, 18 h, <i>an Luft</i>	> 95% ^{a)}

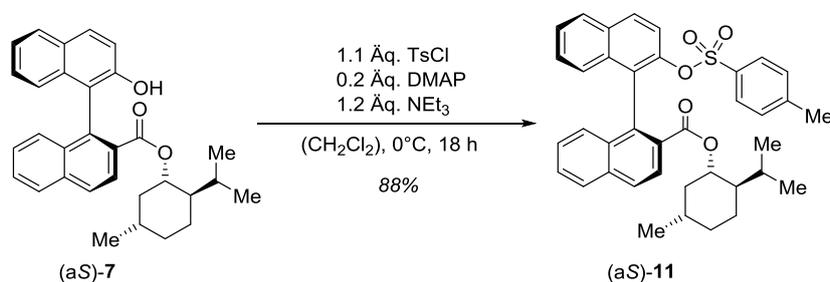
a) Rohausbeute. Verunreinigt mit Diphenylether und *N,N*-Diethylanilin (~10%).

Allerdings ist das Produkt der Reaktion mit Diphenylether und *N,N*-Diethylanilin, die durch den großen Überschuss an Triethylamin und Phenylboronsäure während der Reaktion als Nebenprodukte entstehen, verunreinigt. Da diese Verunreinigungen auch durch Säulenchromatographie nicht vom Hauptprodukt abzutrennen waren, wurde die abschließende Verseifung mit dem verunreinigten Rohprodukt durchgeführt. (a \mathcal{S})-2'-Phenoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure [(a \mathcal{S})-**L1-6**] wurde mit einer Ausbeute von 73% erhalten (Schema 4.6).



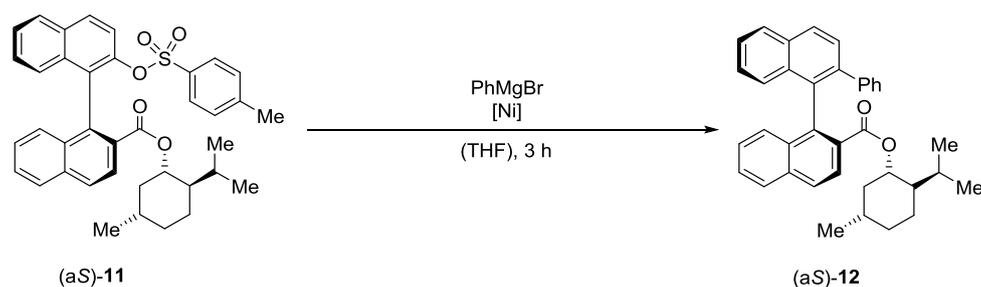
Schema 4.6: Synthese von (aS)-L1-6 ausgehend von (aS)-7 durch eine oxidative kupfervermittelte CHAN-LAM-Kupplung und anschließende Verseifung mit KOH.

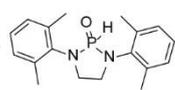
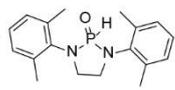
(aS)-7 wurde in das Tosylat (aS)-11 überführt, um eine Modifikation durch eine KUMADA- oder eine SUZUKI-MIYAJIMA Kreuzkupplung zu ermöglichen (Schema 4.7).



Schema 4.7: Synthese des Tosylats (aS)-11.

Zunächst wurden unterschiedliche Bedingungen für die KUMADA-Kupplung getestet (Tabelle 4.13). Allerdings konnte nur in zwei Fällen die Bildung des Produkts (aS)-12 in geringeren Ausbeuten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und durch GC-MS Analyse nachgewiesen werden (Tabelle 4.13, Einträge 2 & 3). Auch längere Reaktionszeiten (18 h) brachten keine weiteren Verbesserungen.

Tabelle 4.13: Unterschiedliche Reaktionsbedingungen für die KUMADA-Kupplung von (aS)-**11** mit PhMgBr. ^{a)}

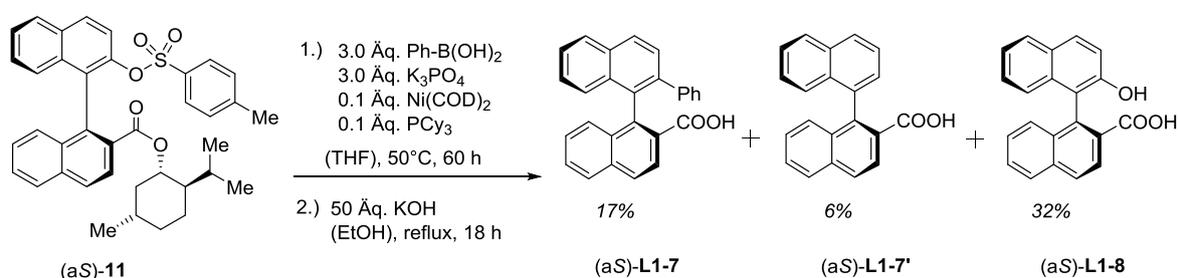
Eintrag	Nukleophil	Katalysator/Zusätze	Bedingungen	Ausbeute [(aS)- 12] ^{b)}
1	2.0 Äq. PhMgBr	15 mol% NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	THF, RT, 3 h	- [93% (aS)- 11]
2	2.0 Äq. PhMgBr	15 mol% NiCl ₂ (PCy ₃) ₂	THF, RT, 3 h	12% [83% (aS)- 11]
3	2.0 Äq. PhMgBr	60 mol% NiCl ₂ (PCy ₃) ₂	THF, RT, 3 h	13% [69% (aS)- 11]
4	2.0 Äq. PhMgBr	15 mol% Ni(acac) ₂ 20 mol% IPr · HCl	THF, RT, 3 h	- [73% (aS)- 11]
5	10.0 Äq. PhMgBr	15 mol% NiCl ₂ (PCy ₃) ₂	THF, 60 °C, 3 h	- [0% (aS)- 11]
6	10.0 Äq. PhMgBr	15 mol% Ni(dppf)Cl ₂	THF, 60 °C, 3 h	- [0% (aS)- 11]
7	5.0 Äq. PhMgBr	15 mol% NiCl ₂ · 6 H ₂ O 15 mol% 	THF, 60 °C, 3 h	- [0% (aS)- 11]
8	5.0 Äq. PhMgBr	15 mol% Pd(dba) ₂ 30 mol% 	THF, 60 °C, 3 h	- [0% (aS)- 11]
9	3.0 Äq. PhMgBr	15 mol% Pd(dba) ₂ 15 mol% dppf 1.0 Äq. LiCl	THF, 60 °C, 3 h	- [74% (aS)- 11]

a) Bedingungen: 82.4 μmol (50 mg) (aS)-**11**, 1 mL THF; Argonatmosphäre. b) Ausbeuten wurden via qNMR bestimmt.

Vielversprechender verliefen die Versuche (aS)-**11** in einer nickelkatalysierten SUZUKI-Kupplung umzusetzen: Während mit NiCl₂(PCy₃)₂ und PCy₃ als Katalysator^[112] kein Umsatz erzielt werden konnte, wurden mit dem Ni⁰ Vorläufer Ni(COD)₂ und PCy₃ als Katalysator^[113] beträchtliche Umsätze erreicht. Ni(COD)₂ ist zwar sehr oxidationsempfindlich, aber auf Grund seiner Oxidationsstufe kann es direkt ohne weitere Aktivierung eine oxidative Addition mit dem Substrat eingehen. Gute Umsätze sind daher bereits bei RT möglich.^[113,114] Es zeigte

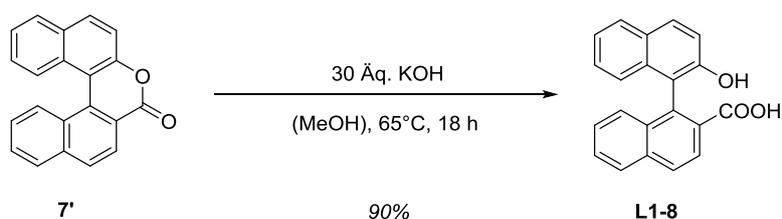
sich allerdings, dass für die Synthese von (aS)-**12** höhere Temperaturen (50 °C) erforderlich sind, um (aS)-**11** zur Reaktion zu bringen. Der Grund hierfür ist vermutlich die sterische Hinderung von (aS)-**11**, welche durch den Menthylester verursacht wird.

In GC-MS Analysen der Reaktionsmischung konnte (aS)-**12** eindeutig als Hauptprodukt der Reaktion identifiziert werden. Allerdings waren sowohl im GC-MS als auch im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts einige Nebenprodukte zu erkennen. Auf eine Aufreinigung des Rohprodukts wurde verzichtet und stattdessen direkt die Verseifung des Esters durchgeführt. Überraschenderweise wurde allerdings (aS)-**L1-8** als Hauptprodukt der zweistufigen Synthese isoliert. Das eigentlich erwünschte Produkt (aS)-**L1-7** wurde nur in deutlich geringeren Mengen erhalten. Außerdem konnte (aS)-**L1-7** von der Verunreinigung (aS)-**L1-7'** weder durch Umkristallisation noch durch Säulenchromatographie getrennt werden.



Schema 4.8: Verschiedene Reaktionsprodukte bei der ersten Synthese von (aS)-**L1-7**.

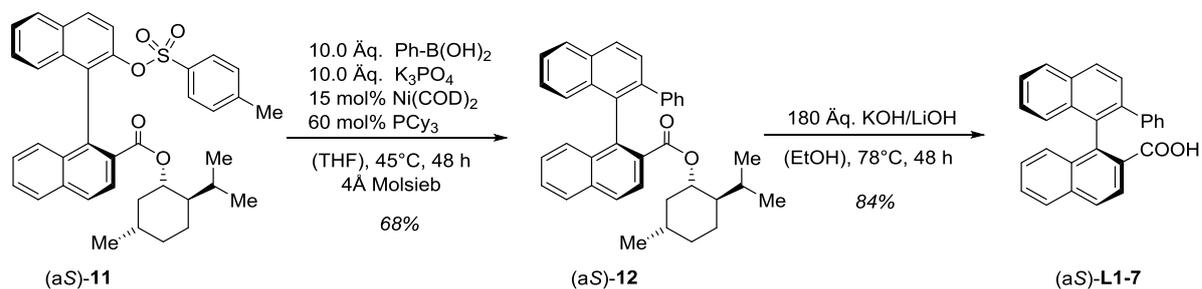
Das unbeabsichtigt erhaltene Produkt (aS)-**L1-8** war enantiomerenrein, wie die Analyse der Verbindung durch chirale HPLC im Vergleich zum Racemat zeigte. Racemisches **L1-8** konnte durch Hydrolyse des Biaryllactons **7'** mit Kaliumhydroxid erhalten werden (Schema 4.9).



Schema 4.9: Synthese von racemischen **L1-8** durch Hydrolyse von **7'**.

Die Ursache für den unbefriedigenden Reaktionsverlauf waren vermutlich Spuren von Wasser in der Reaktionslösung – obwohl die Reaktion mit trockenen Lösungsmitteln unter Argonatmosphäre durchgeführt wurde. Vor einer erneuten Umsetzung wurde die Phenylboronsäure zweifach azeotrope mit Toluol destilliert und das Lösungsmittel anschließend im Hochvakuum entfernt. Kaliumphosphat wurde durch Erhitzen im Vakuum getrocknet. Die Reaktionsmischung wurde zusätzlich mit frisch gemörserten und aktivierten

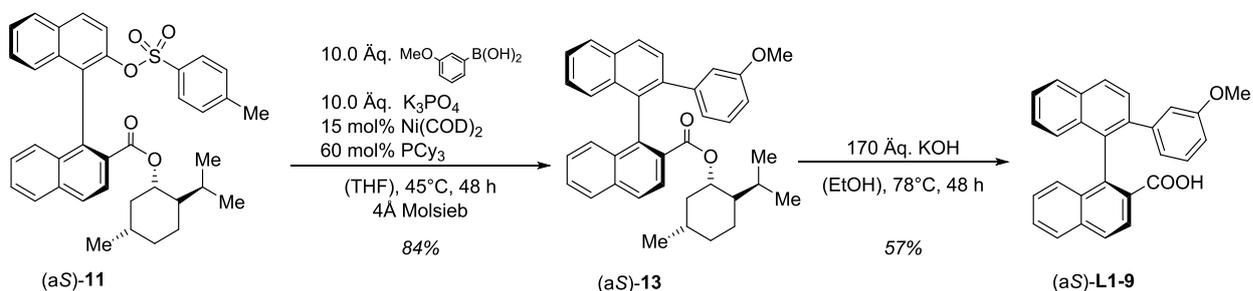
4 Å Molekularsieb versetzt und es wurde ein größerer Überschuss an Phenylboronsäure verwendet (Schema 4.10).



Schema 4.10: Synthese von (aS)-L1-7 ausgehend von (aS)-11 durch eine nickelkatalysierte SUZUKI-Kupplung mit Phenylboronsäure und anschließende Verseifung.

Unter diesen Bedingungen konnte (aS)-12 in 68% Ausbeute erhalten werden. Die Verseifung von (aS)-12 mit Kaliumhydroxid ergab (aS)-L1-7 in 84% Ausbeute (Schema 4.10).

Analog zu dieser Synthese wurde die Reaktion auch mit 3-Methoxyphenylboronsäure durchgeführt. Der Ligand (aS)-L1-9 ist als Struktur interessant, weil er wie (aS)-L1-7 einen sterischen anspruchsvollen Aromaten in 2'-Position trägt und dennoch eine potentiell koordinierende Methoxygruppe wie (aS)-L1 besitzt.



Schema 4.11: Synthese von (aS)-L1-9 ausgehend von (aS)-11 durch eine nickelkatalysierte SUZUKI-Kupplung mit 3-Methoxyphenylboronsäure und anschließende Verseifung.

Zusammenfassung:

Ausgehend von (a*S*)-2'-Hydroxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure(-)-menthylester [(a*S*)-**7**] konnten neun Modifikationen von (a*S*)-**L1** mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen in der 2'-Position synthetisiert werden. Eine Übersicht über diese Modifikationen ist in Abbildung 4.8 gegeben.

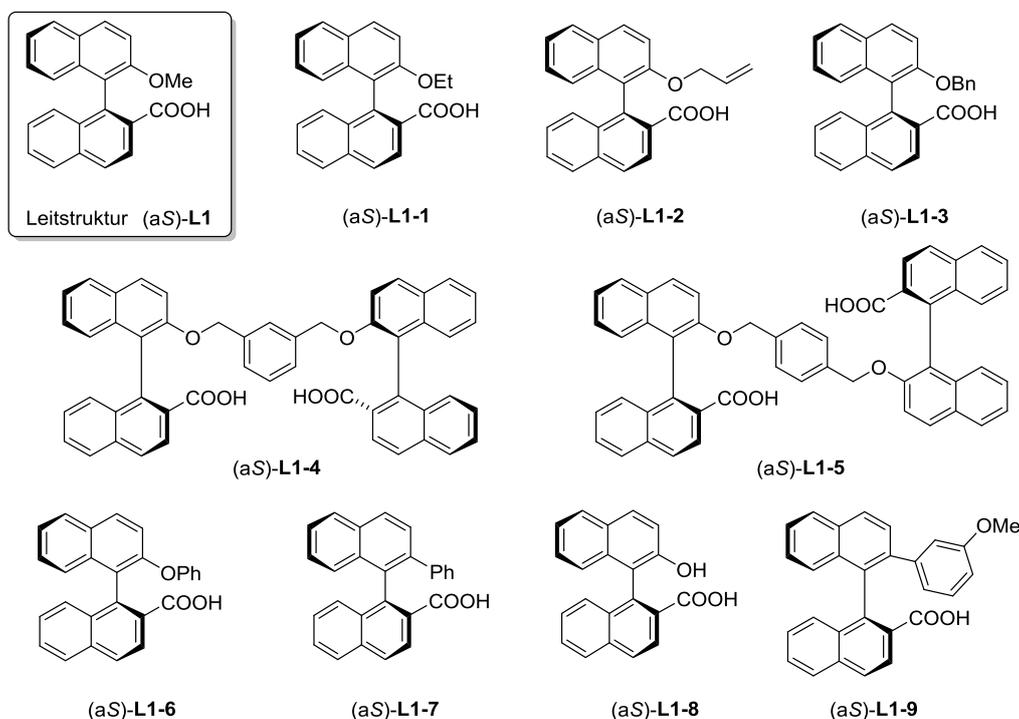
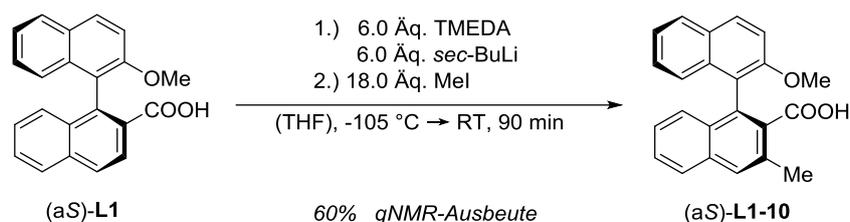


Abbildung 4.8: Übersicht über die durch Modifikation an C-2' von (a*S*)-**L1** gewonnenen Liganden.

4.2.3 Modifikation an C-3 von L1

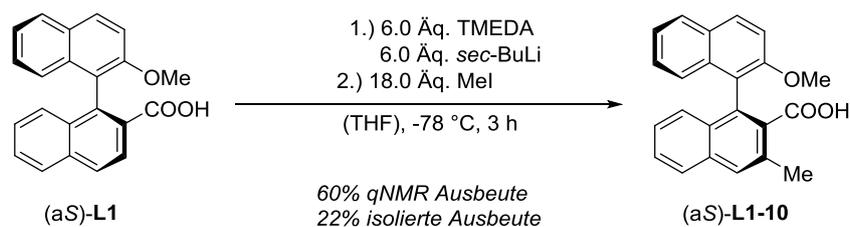
In einer weiteren Late-Stage-Funktionalisierung sollte die 3-Position von (a*S*)-**L1** funktionalisiert werden. Interessant an der 3-Position ist die direkte Nachbarschaft zur stark koordinierenden Carboxygruppe. Daher kann von den so modifizierten Liganden eine stark veränderte Reaktivität und Selektivität erwartet werden.

Mortier *et al.* haben gezeigt, dass sich Methoxybenzoesäuren durch eine selektive *ortho*-Metallierung mit *sec*-Butyllithium modifizieren lassen.^[96,97,115] METZ *et al.* nutzten diese Methode bereits, um (a*S*)-**L1** in (a*S*)-2'-Methoxy-3-methyl-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure [(a*S*)-**L1-10**] umzuwandeln.^[116] Dieses Ergebnis konnte durch eigene Experimente bestätigt werden, allerdings wurden wie auch bei METZ *et al.* nur 60% Ausbeute erzielt (qNMR) – neben ca. 30% nicht abreagiertem Edukt (a*S*)-**L1** (Schema 4.12).



Schema 4.12: Synthese von (aS)-L1-10 nach METZ *et al.*^[116]

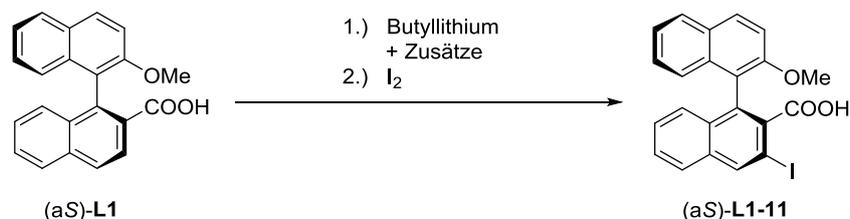
Für einen präparativen Ansatz wurden die Reaktionsbedingungen vereinfacht. Während METZ *et al.* die Temperatur während der Reaktion stark variierten (*sec*-Butyllithium bei -40 °C vorlegen, Zugabe von (aS)-L1 bei -105 °C, rühren bei -90 °C und Zugabe von Methyljodid bei -78 °C) wurde die Reaktion nun durchgängig bei -78 °C durchgeführt, ohne dass dies einen negativen Einfluss auf die Ausbeute hatte. Allerdings erwies sich die Auftrennung der verschiedenen Reaktionsprodukte als großes Problem. So konnte (aS)-L1-10 säulenchromatographisch nicht von (aS)-L1 getrennt werden und nach Umkristallisation konnte (aS)-L1-10 nur mit erheblichen Verlusten in einer Ausbeute von 22% erhalten werden.



Schema 4.13: Präparative Synthese von (aS)-L1-10 unter vereinfachten Reaktionsbedingungen.

Daher wurden vor weiteren präparativen Reaktionen mit anderen Elektrophilen die Reaktionsbedingungen gründlich überprüft, mit dem Ziel, einen möglichst großen Umsatz zu erzielen, um die Aufreinigung zu erleichtern.

Als Testreaktion wurde dabei die Umsetzung von (aS)-L1 mit Butyllithium und Iod zu (aS)-L1-11 gewählt (Schema 4.14).



Schema 4.14: Umsetzung von (aS)-L1 zu (aS)-L1-11 als Testreaktion für die *ortho*-Lithierung von (aS)-L1.

Als Ausgangspunkt für die Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden 2.5 Äq. *sec*-Butyllithium, 2.5 Äq. TMEDA bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF gewählt. Die Konzentration der verwendeten *sec*-Butyllithium-Lösung wurde stets durch Titration gegen Phenyllessigsäure überprüft. Das Abfangen der lithiierten Spezies erfolgte bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Lösung von Iod in THF.

In einer ersten Versuchsreihe wurde die Auswirkung der Reaktionszeit auf die Lithiierung getestet (Tabelle 4.14, Einträge 1–6). Dabei stellte sich heraus, dass bereits nach ca. einer Stunde knapp 50% Umsatz erzielt werden konnte (Tabelle 4.14, Eintrag 2). Durch längere Reaktionszeiten konnten hingegen keine signifikanten Verbesserungen erzielt werden. Allerdings nimmt der Anteil an nicht reagiertem Edukt mit zunehmender Reaktionsdauer ab, ohne das deshalb mehr Produkt gebildet wird. Ebenfalls keine nennenswerten Unterschiede konnten festgestellt werden, wenn nach Zugabe der Iodlösung die Reaktionslösung auf RT erwärmt wurde (Tabelle 4.13, Eintrag 5). Auch die Verwendung anderer Lösungsmittel brachte keine Verbesserungen (Tabelle 4.14, Einträge 7 & 8). Ohne das Deaggregations-Additiv TMEDA konnten in THF ähnliche Ausbeuten erzielt werden wie mit TMEDA (Tabelle 4.14, Eintrag 9). Der Versuch (a \mathcal{S})-**L1** zunächst mit KO t -Bu zu deprotonieren und anschließend mit *sec*-Butyllithium zu lithiieren (Tabelle 4.14, Eintrag 11), blieb ebenso erfolglos wie das Herabsetzen der Lithiierungstemperatur auf $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tabelle 4.14, Einträge 12–14). Auch die Verwendung von *n*-Butyllithium als Lithiierungsreagenz brachte keine Verbesserungen. Höhere Ausbeuten wurden erhalten, wenn eine frische Flasche *sec*-Butyllithium-Lösung mit einer deutlich höheren Konzentration verwendet wurde (Tabelle 4.14, Einträge 16 & 17). Dabei konnten sowohl mit 2.5 Äq. *sec*-Butyllithium und TMEDA, als auch mit 6.0 Äq. *sec*-Butyllithium und TMEDA vergleichbare Ergebnisse erzielt werden. Die Verwendung von Dimethylaminoethanol als alternatives Deaggregations-Additiv brachte hingegen keine weiteren Verbesserungen (Tabelle 4.14, Eintrag 18), ebenso wenig wie die inverse Zugabe der Reaktanden, bei der *sec*-Butyllithium und TMEDA in THF vorgelegt wurden und dann mit (a \mathcal{S})-**L1** versetzt wurden (Tabelle 4.14, Einträge 19 & 20).

Tabelle 4.14: Screening der Reaktionsbedingungen für die selektive *ortho*-Lithiierung von (a*S*)-**L1** zu (a*S*)-**L1-11**. ^{a)}

Eintrag	Butyllithium (Konzentration)	Zusatz	Lösungs- mittel	Temp. ^{b)} [°C]	Zeit [h]	Ausbeute ^{c)} [%]
1	2.5 Äq. <i>sec</i> -BuLi (0.9 M in Hexan)	2.5 Äq. TMEDA	THF	-78	0.5	45 [30% (a <i>S</i>)- L1]
2	2.5 Äq. <i>sec</i> -BuLi (0.9 M in Hexan)	2.5 Äq. TMEDA	THF	-78	1	48 [37% (a <i>S</i>)- L1]
3	2.5 Äq. <i>sec</i> -BuLi (0.9 M in Hexan)	2.5 Äq. TMEDA	THF	-78	2	47 [29% (a <i>S</i>)- L1]
4	2.5 Äq. <i>sec</i> -BuLi (0.9 M in Hexan)	2.5 Äq. TMEDA	THF	-78	4	49 [20% (a <i>S</i>)- L1]
5 ^{d)}	2.5 Äq. <i>sec</i> -BuLi (0.9 M in Hexan)	2.5 Äq. TMEDA	THF	-78	4	47 [19% (a <i>S</i>)- L1]
6	2.5 Äq. <i>sec</i> -BuLi (0.9 M in Hexan)	2.5 Äq. TMEDA	THF	-78	6	52 [15% (a <i>S</i>)- L1]
7	2.5 Äq. <i>sec</i> -BuLi (0.9 M in Hexan)	2.5 Äq. TMEDA	Et ₂ O	-78	1	39 [48% (a <i>S</i>)- L1]
8	2.5 Äq. <i>sec</i> -BuLi (0.9 M in Hexan)	2.5 Äq. TMEDA	Toluol	-78	1	18 [70% (a <i>S</i>)- L1]
9	2.5 Äq. <i>sec</i> -BuLi (0.9 M in Hexan)	-	THF	-78	1	43 [39% (a <i>S</i>)- L1]
10	2.5 Äq. <i>sec</i> -BuLi (0.9 M in Hexan)	-	Et ₂ O	-78	1	8 [77% (a <i>S</i>)- L1]
11	1.2 Äq. <i>sec</i> -BuLi (1.4 M in Hexan)	1.2 Äq. KO ^t -Bu 1.2 Äq. TMEDA	THF	-78	1	<1 [86% (a <i>S</i>)- L1]
12	2.5 Äq. <i>sec</i> -BuLi (0.7 M in Hexan)	2.5 Äq. TMEDA	THF	-90	2	31 [54% (a <i>S</i>)- L1]
13 ^{e)}	2.5 Äq. <i>sec</i> -BuLi (0.9 M in Hexan)	2.5 Äq. TMEDA	THF	-90	2	<1 [92% (a <i>S</i>)- L1]
14 ^{f)}	6.0 Äq. <i>sec</i> -BuLi (0.7 M in Hexan)	6.0 Äq. TMEDA	THF	-90	2	41 [40% (a <i>S</i>)- L1]
15	2.5 Äq. <i>n</i> -BuLi (1.4 M in Hexan)	2.5 Äq. TMEDA	THF	-78	1	9 [78% (a <i>S</i>)- L1]
16	2.5 Äq. <i>sec</i> -BuLi (1.4 M in Hexan)	2.5 Äq. TMEDA	THF	-78	1	59 [15% (a <i>S</i>)- L1]
17 ^{f)}	6.0 Äq. <i>sec</i> -BuLi (1.4 M in Hexan)	6.0 Äq. TMEDA	THF	-78	1	61 [18% (a <i>S</i>)- L1]
18	4.8 Äq. <i>sec</i> -BuLi (1.4 M in Hexan)	2.5 Äq. DMAE	THF	-78	1	9 [80% (a <i>S</i>)- L1]
19 ^{g)}	2.5 Äq. <i>sec</i> -BuLi (1.4 M in Hexan)	2.5 Äq. TMEDA	THF	-78	1	46 [12% (a <i>S</i>)- L1]
20 ^{g)}	2.5 Äq. <i>sec</i> -BuLi (1.4 M in Hexan)	2.5 Äq. TMEDA	THF	-90	1	49 [27% (a <i>S</i>)- L1]

a) Bedingungen: Argonatmosphäre; 0.15 mmol (50 mg) (a*S*)-**L1** im Lösungsmittel (1 mL) vorgelegt; Zusätze zugegeben; dann BuLi zugefügt. Nach definierter Zeit Iod (2.5 Äq.) in THF (1 mL) zugegeben; 10 min bei -78 °C gerührt. 2 M HCl zugegeben; auf RT auftauen lassen. **b)** Temperatur der Lithiierung; Abfangen der lithiierten Spezies erfolgte immer bei -78 °C. **c)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als internem Standard bestimmt. **d)** Zugabe von Iod bei -78 °C; anschließend über Nacht auf RT aufgetaut. **e)** Zugabe von Iod bei -90 °C. **f)** Zugabe von 18 Äq. Iod **g)** Inverse Zugabe der Reaktanden: TMEDA in THF (0.75 mL) vorgelegt; *sec*-BuLi hinzugefügt und 10 min gerührt; dann: (a*S*)-**L1** gelöst in THF (0.75 mL) zugetropft.

Die Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse des Rohprodukts bestimmt. Hierfür wurde das gesamte Rohprodukt in CDCl_3 gelöst und mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als internem Standard versetzt. Zur Quantifizierung wurden die Integrale der Methoxy-Signale der Reaktionsprodukte im ^1H -NMR-Spektrum untersucht (Abbildung 4.9).

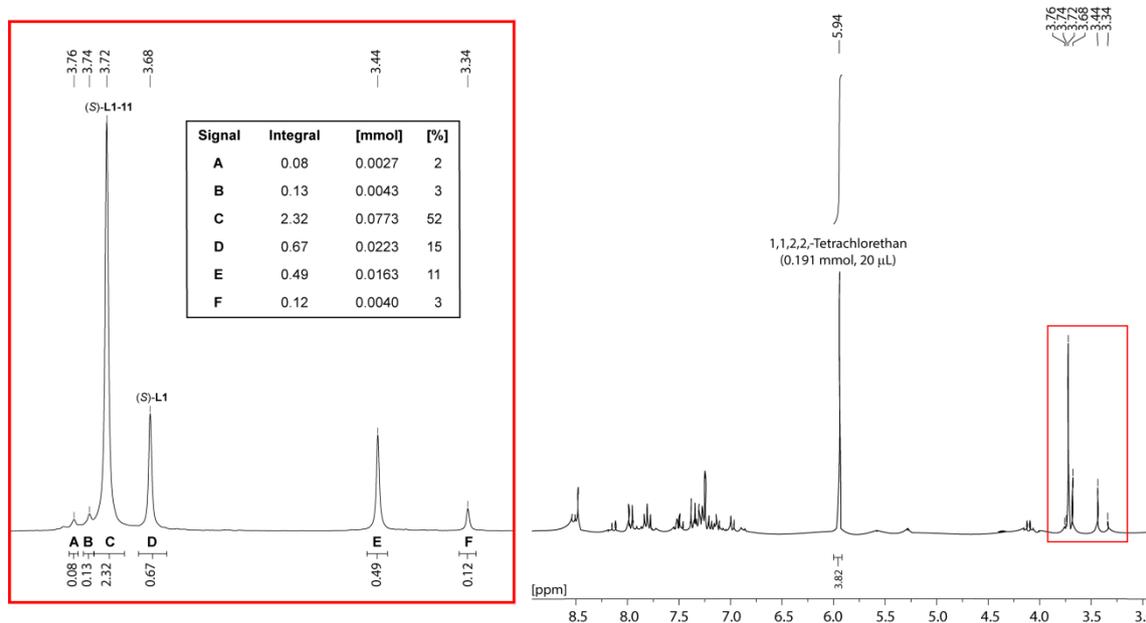


Abbildung 4.9: qNMR-Analyse des Rohprodukts der Umsetzung von (a*S*)-**L1** mit *sec*-BuLi und einer Lösung aus Iod in THF. Alle Integrale wurden auf das Signal des internen Standards (1,1,2,2-Tetrachlorethan; $\delta = 5.94$ ppm) referenziert; anschließend kann durch Auswertung der Methoxy-Signale (rote Markierung) die Ausbeute bestimmt werden. Dabei ist das Signal **C** das des erwarteten Produkts (a*S*)-**L1-11**, Signal **D** stammt vom Edukt (a*S*)-**L1**.

Die chemische Verschiebung der Methoxygruppe des erwünschten Produkts (a*S*)-**L1-11** beträgt $\delta = 3.72$ ppm, das Signal des Edukts (a*S*)-**L1** ist bei einer Verschiebung von $\delta = 3.68$ ppm zu erkennen. Neben den Signalen für (a*S*)-**L1** und (a*S*)-**L1-11** sind im ^1H -NMR-Spektrum noch weitere Signale von Nebenprodukten in geringerer Intensität zu finden. Durch LC-MS-Analyse konnten neben den Signalen für (a*S*)-**L1** und (a*S*)-**L1-11** zwei Massen detektiert werden, welche auf die diiodierte Verbindung (a*S*)-**L1-11a** und das Keton (a*S*)-**L1-11b** als Nebenprodukte hindeuten (Abbildung 4.10). Diese Strukturvorschläge wurden nur auf Basis der LC-MS-Analysen angestellt und wurden nicht durch NMR-spektroskopische Analysen verifiziert.

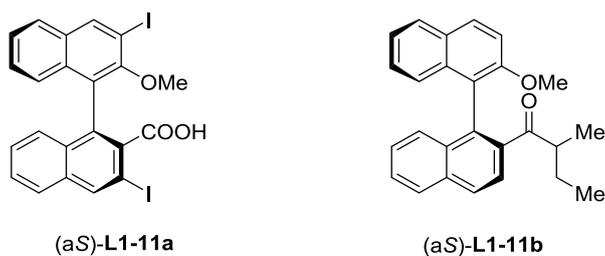
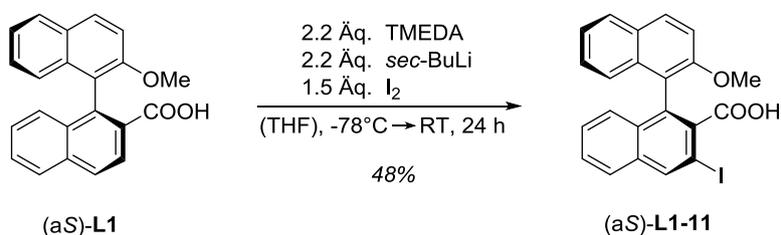


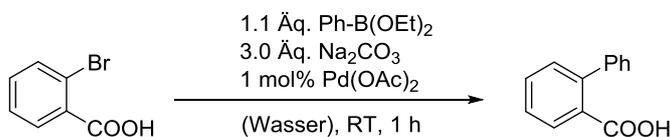
Abbildung 4.10: Mögliche Nebenprodukte der Umsetzung von (aS)-L1 mit *sec*-Butyllithium und Iod.

Es bleibt festzuhalten, dass trotz aller Bemühungen nicht annähernd ein quantitativer Umsatz von (aS)-L1 erzielt werden konnte. Daher wurde nun ein präparativer Ansatz unter den soweit optimierten Bedingungen durchgeführt (Schema 4.15). Nach Umkristallisation wurde (aS)-L1-11 mit einer Ausbeute von 48% erhalten.



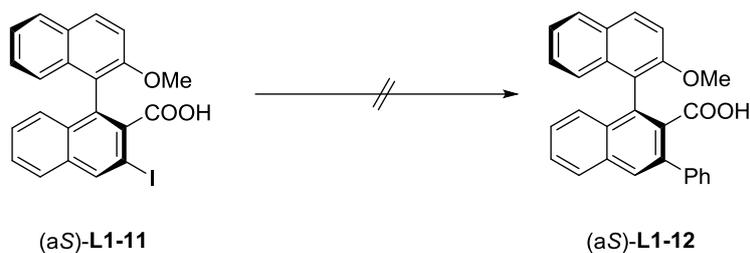
Schema 4.15: Präparative Synthese von (aS)-L1-11 ausgehend von (aS)-L1.

Durch eine SUZUKI-Kupplung sollte (aS)-L1-11 zu (aS)-2'-Methoxy-3-phenyl-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure [(aS)-L1-12] umgesetzt werden. Allerdings sind SUZUKI-Kupplungen von freien Carbonsäuren wenig untersucht. Für *ortho*-Halo-Carbonsäuren finden sich nur drei Referenzen von einer russischen Arbeitsgruppe mit relativ einfachen aromatischen Strukturen und beschränkter Substratbreite.^[117]



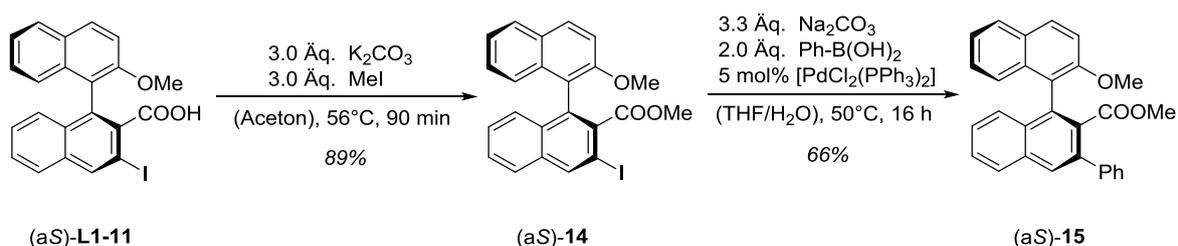
Schema 4.16: SUZUKI-Kupplung von freien *ortho*-Bromcarbonsäuren nach BUMAGIN *et al.*^[117]

Weder mit den in der Literatur beschriebenen Bedingungen, noch mit einigen weiteren typischen Bedingungen für SUZUKI-Kupplungen konnte (aS)-L1-11 erfolgreich umgesetzt werden (Tabelle 4.15).

Tabelle 4.15: Getestete Bedingungen für die erfolglose SUZUKI-Kupplung von (aS)-L1 zu (aS)-L1-17.

Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	Zeit [h]	Temp.	Ausbeute
1	1.2 Äq. Ph-B(OH) ₂ 3.0 Äq. Na ₂ CO ₃ 5 mol% Pd(OAc) ₂	H ₂ O	3	60 °C	-
2	2.4 Äq. Ph-B(OH) ₂ 3.0 Äq. K ₂ CO ₃ 5 mol% Pd(OAc) ₂ 15 mol% PPh ₃	DMF	60	RT	-
3	2.4 Äq. Ph-B(OH) ₂ 3.0 Äq. Na ₂ CO ₃ 5 mol% Pd(OAc) ₂ 15 mol% PPh ₃	H ₂ O	3	60 °C	-
4	2.4 Äq. Ph-B(OH) ₂ 3.0 Äq. Na ₂ CO ₃ 5 mol% Pd(PCy ₃) ₂ Cl ₂	H ₂ O	3	60 °C	-
5	2.4 Äq. Ph-B(OH) ₂ 3.0 Äq. Na ₂ CO ₃ 5 mol% Pd(PCy ₃) ₂ Cl ₂	H ₂ O / THF	3	60 °C	-

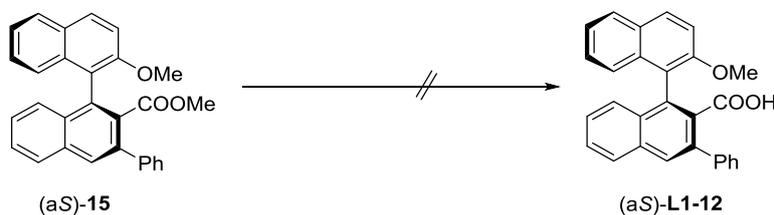
Die SUZUKI-Kupplung wurde schließlich mit dem Methylester (aS)-14 realisiert.

**Schema 4.17:** Synthese von (aS)-2'-Methoxy-3-phenyl-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäuremethylester [(aS)-15].

Als weiteres unerwartetes Problem entpuppte sich die Hydrolyse des sterisch gehinderten Esters (aS)-15. Im Gegensatz zu den vorangegangenen Synthesen konnte (aS)-L1-12 nicht durch Verseifung des Esters mit KOH gewonnen werden (Tabelle 4.16, Eintrag 1). Auch eine Acylspaltung in konzentrierter Schwefelsäure konnte nicht realisiert werden (Tabelle 4.16, Eintrag 2).^[118] Weitere bekannte Methoden zur Hydrolyse von sterisch gehinderten Estern wurden getestet und der Reaktionsfortschritt jeweils durch DC und qNMR-Analyse verfolgt. Mit KO^tBu in DMSO^[119] (Tabelle 4.16, Einträge 3 & 4) und auch mit Lithiumiodid als

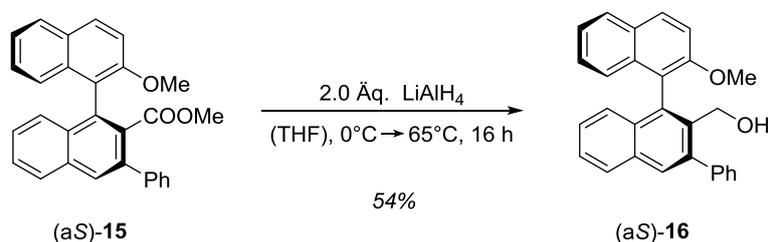
Nukleophil^[120] (Tabelle 4.16, Einträge 5 & 6) konnte kein Umsatz erzielt werden – selbst bei der Verwendung von sehr harschen Reaktionsbedingungen durch Erhitzen in der Mikrowelle.

Tabelle 4.16: Getestete Bedingungen für die Hydrolyse des sterisch gehinderten Esters (aS)-15.



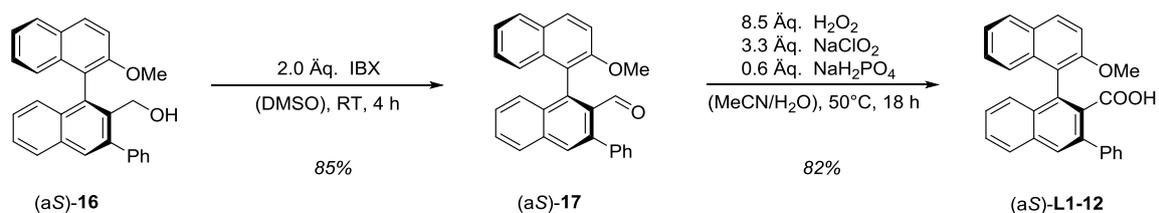
Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	KOH (50 Äq)	EtOH	78 °C	18 h	-
2	H ₂ SO ₄ (konz.)	<i>neat</i>	RT	1 h	-
3	KO ^t Bu (9.0 Äq.)	DMSO	0 °C → RT	18 h	-
4	KO ^t Bu (9.0 Äq.)	DMSO	100 °C	5 h	-
5	LiI (3.0 Äq.)	EtOAc	77 °C	48 h	-
6	LiI (3.0 Äq.)	DMF	200 °C (MW)	30 min	-

Schließlich gelang es durch die Verwendung von LiAlH₄ den Ester (aS)-15 zu reduzieren. Allerdings waren für eine Reduktion mit LiAlH₄ ungewöhnlich hohe Temperaturen (65 °C) nötig, um (aS)-16 in akzeptablen Ausbeuten zu erhalten.



Schema 4.18: Reduktion von (aS)-15 zu (aS)-16 durch LiAlH₄.

(aS)-L1-12 kann schließlich durch Oxidation des Alkohols (aS)-16 erhalten werden. Dabei wurde zunächst (aS)-16 durch Oxidation mit IBX in den Aldehyd (aS)-17 überführt.^[121] Der Aldehyd konnte dann mit NaClO₂ und NaH₂PO₄ zur chiralen Carbonsäure (aS)-L1-12 umgesetzt werden^[122] (Schema 4.19).



Schema 4.19: Synthese von (aS)-L13 durch Oxidation von (aS)-16.

Zusammenfassung:

Durch selektive *ortho*-Lithierung in 3-Position von (aS)-L1 konnten drei neue Liganden für die titankatalysierte Hydroalkoxylierung erhalten werden (Abbildung 4.11). Die Darstellung weiterer Modifikationen in 3-Position von (aS)-L1 scheiterten am unvollständigen Umsatz der *ortho*-Lithierung und den Schwierigkeiten das erwünschte Produkt der Reaktion zu isolieren.

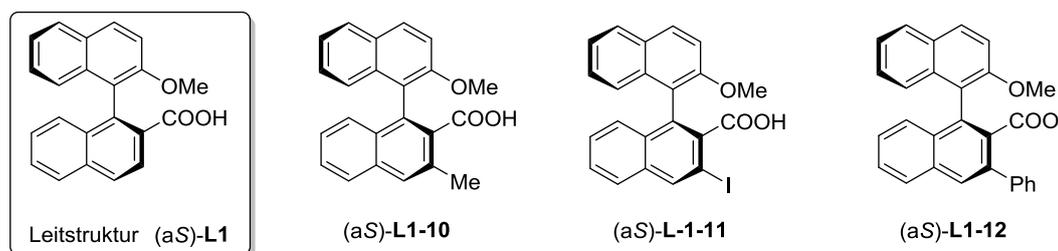
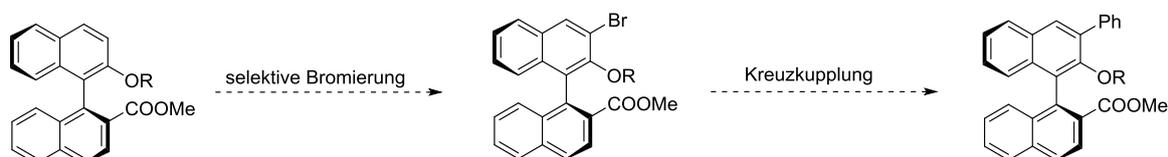


Abbildung 4.11: Übersicht über die durch Modifikation an C-3 von (aS)-L1 gewonnenen Liganden.

4.2.4 Modifikation an C-3' von L1

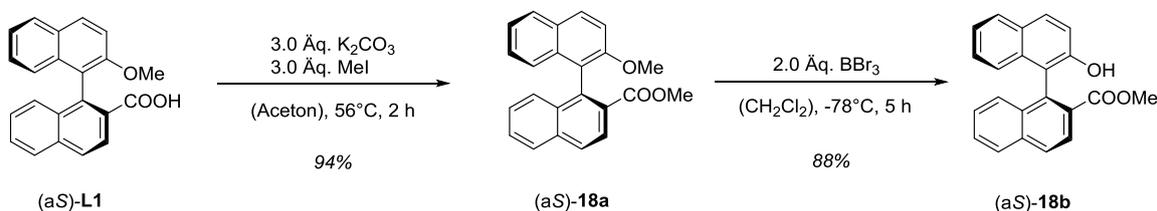
Nach der 3-Position sollte auch die 3'-Position von (aS)-L1 modifiziert werden. Durch selektive Monobromierung (Schema 4.22) und anschließender Kreuzkupplung sollten somit zwei weitere Modifikationen von (aS)-L1 synthetisiert werden.



Schema 4.20: Geplante Funktionalisierung der 3'-Position von (aS)-L1 durch selektive Bromierung. (R = H, Me)

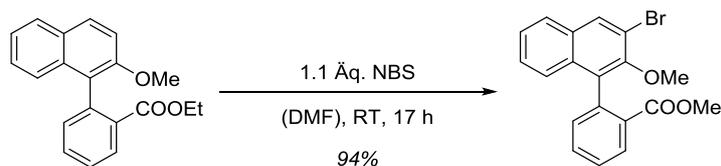
Um eine spätere Kreuzkupplung zu ermöglichen wurden alle Reaktionen nicht mit der freien Carbonsäure (aS)-L1 sondern mit den Methylestern (aS)-18a und (aS)-18b durchgeführt. Da

sich die Regioselektivitäten bei der Monobromierung von Phenolen und Anisolen oft unterscheiden, wurden die verschiedenen Bromierungsmethoden sowohl (a*S*)-**18a** als auch mit (a*S*)-**18b** getestet. Die beiden Ester konnten von (a*S*)-**L1** ausgehend in sehr guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 4.21).



Schema 4.21: Synthese der Ester (a*S*)-**18a** und (a*S*)-**18b** ausgehend von (a*S*)-**L1**.

In der Literatur finden sich viele Methoden zur selektiven *ortho*-Bromierung von Phenolen und Anisolen. Insbesondere eine von DMITRIENKO *et al.* publizierte Reaktion erschien vielversprechend.^[123] In dieser Publikation wurde ein Biarylsystem selektiv in *ortho*-Position zu einer Methoxygruppe bromiert. Das Substrat der Reaktion ist der Struktur von (a*S*)-**L1** sehr ähnlich (Schema 4.22). Als Bromierungsreagenz wurde hierbei NBS-DMF verwendet.^[124]

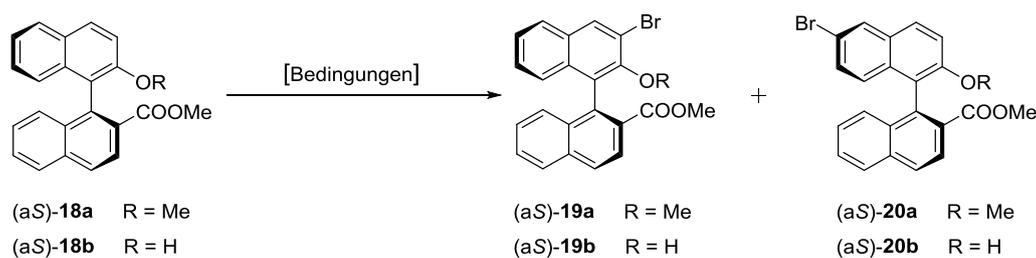


Schema 4.22: Von DMITRIENKO *et al.* publizierte selektive Bromierung eines Diarylsystems.^[123]

Mit dem vielversprechenden Protokoll von DMITRIENKO *et al.* wurde jedoch hauptsächlich das in 6'-Position bromierte (a*S*)-**20a** erhalten (Tabelle 4.17, Eintrag 1).

Weitere häufig verwendete Reagenzien für eine *ortho*-Bromierung von Phenolen sind NBS in Kombination mit katalytischen Mengen an Diisopropylamin^[125] und *N*-Brom-*tert*-Butylamin, welches aus elementarem Brom und *tert*-Butylamin gebildet wird.^[126,127]

Mit (a*S*)-**18b** konnte jedoch weder mit NBS-DMF, noch mit NBS und Diisopropylamin (Tabelle 4.17, Eintrag 3) oder *N*-Brom-*tert*-Butylamin (Tabelle 4.17, Einträge 4 & 5) eine selektive Bromierung erreicht werden. Stattdessen wurde eine komplexe Mischung unterschiedlichster Produkte erhalten, welche nicht weiter zugeordnet oder quantifiziert werden konnten. Auch die Reaktion von (a*S*)-**18b** mit elementarem Brom in Eisessig verlief unselektiv (Tabelle 4.17, Eintrag 7), wohingegen unter denselben Bedingungen (a*S*)-**18a** selektiv in 6'-Position bromiert wurde (Tabelle 4.17, Einträge 6 & 7).

Tabelle 4.17: Getestete Bedingungen zur selektiven Monobromierung von (a*S*)-**18a** und (a*S*)-**18b**.


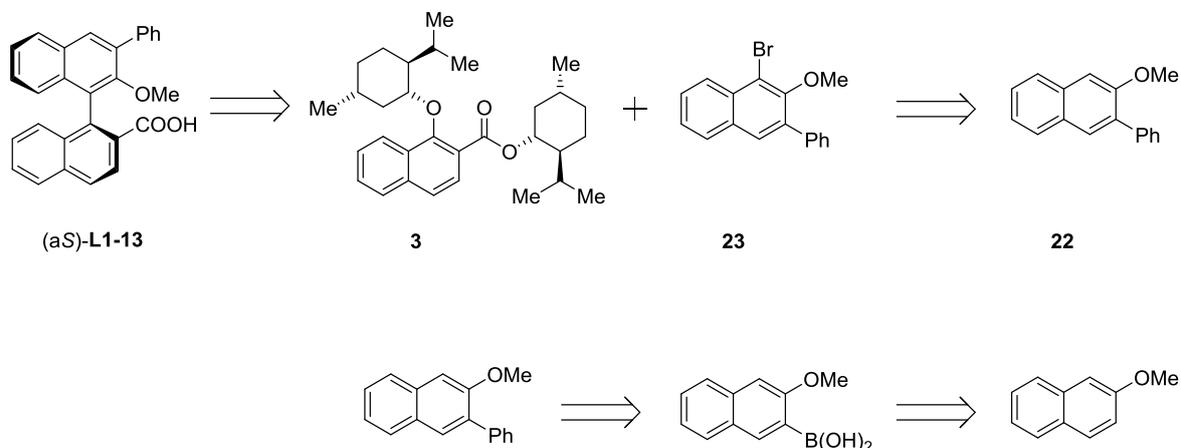
Eintrag	Reagenz	Lösungs- mittel	Temperatur	Zeit	Substrat	Resultat ^{a)}
1	NBS (1.1 Äq.)	DMF	RT	18 h	(a <i>S</i>)- 18a	30% (a <i>S</i>)- 18a 42% (a <i>S</i>)- 20a 19% (a <i>S</i>)- 19a
2	NBS (1.1 Äq.)	DMF	RT	18 h	(a <i>S</i>)- 18b	<i>komplexes Gemisch</i> ^{b)} [12% (a <i>S</i>)- 18a]
3	NBS (1.0 Äq.) DIPA (0.1 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	40 °C	18 h	(a <i>S</i>)- 18b	<i>komplexes Gemisch</i> ^{b)} [2% (a <i>S</i>)- 18a]
4	<i>tert</i> -Butylamin (1.5 Äq.) Br ₂ (1.0 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	-78 °C → RT	18 h	(a <i>S</i>)- 18b	<i>komplexes Gemisch</i> ^{b)}
5	<i>N</i> -Brom- <i>tert</i> -butylamin ^{o)} (1.1 Äq.)	<i>o</i> -DCB ^{d)}	0 °C	1 h	(a <i>S</i>)- 18b	<i>komplexes Gemisch</i> ^{b)}
6	Br ₂ (1.0 Äq.)	AcOH	RT	1 h	(a <i>S</i>)- 18a	17% (a <i>S</i>)- 18a 82% (a <i>S</i>)- 20a
7	Br ₂ (1.0 Äq.)	AcOH	RT	1 h	(a <i>S</i>)- 18b	<i>komplexes Gemisch</i> ^{b)} [13% (a <i>S</i>)- 18b]

a) Die Resultate basieren auf Auswertung des ¹H-NMR Spektrums des Roh-Produkts. Ausbeuten wurden via qNMR nach Zugabe von 20 µL 1,1,2,2-Tetrachlorethan als internen Standard bestimmt. **b)** Eine genaue Zuordnung der Signale und Quantifizierung der Reaktion war nicht möglich. Eine selektive Reaktion kann jedoch ausgeschlossen werden. **c)** Die Synthese von *N*-Brom-*tert*-butylamin erfolgte nach Literaturvorschrift.^[127] **d)** 1,2-Dichlorbenzol.

Da eine selektive Bromierung in 3'-Position mit den getesteten Methoden nicht möglich war, sollte (a*S*)-2'-Methoxy-3'-Phenyl-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure [(a*S*)-**L14**] in einer *De-novo*-Synthese – in Anlehnung an die Synthese von (a*S*)-**L1** – hergestellt werden.

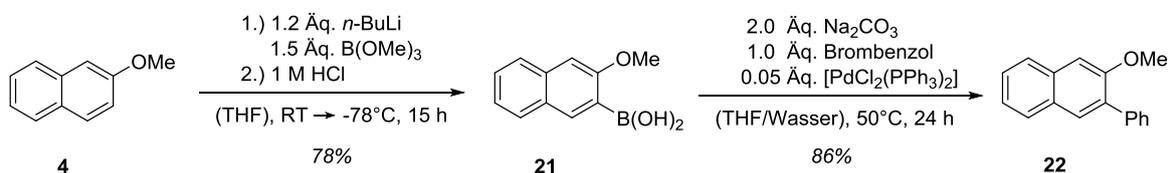
Die retrosynthetische Zerlegung von (a*S*)-**L14** zeigte, dass dabei auf das bekannte Vorläufermolekül **3** zurückgegriffen werden kann, um abermals über eine asymmetrische nukleophile aromatische Substitution das chirale Binaphthylsystem aufzubauen (Schema 4.23).

Das für diese Synthese notwendige zweite Edukt **23** sollte durch eine selektive Bromierung aus **22** erhalten werden. **22** kann wiederum in 2 Stufen aus **4** synthetisiert werden.^[128]



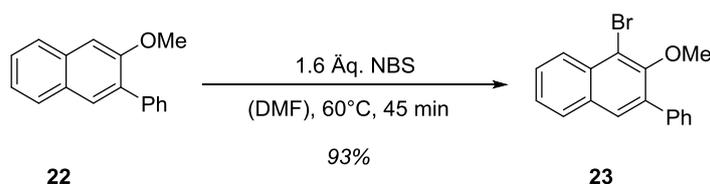
Schema 4.23: Retrosynthese des Liganden (aS)-L1-13.

Durch Lithierung mit *n*-Butyllithium, Abfangen der lithiierten Spezies mit Trimethylborat und anschließender saurer Hydrolyse mit wässriger HCl konnte **21** in 78% Ausbeute aus **4** erhalten werden. Die folgende SUZUKI-Kupplung mit Brombenzol ergab **22** in 86% Ausbeute (Schema 4.24).^[128,129]



Schema 4.24: Synthese der Intermediate **21** und **22**.

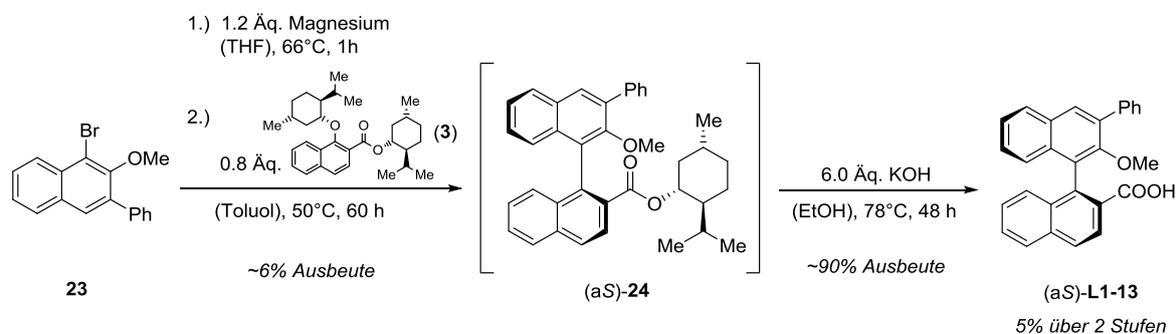
Nun wurde **22** selektiv in 1-Position unter Verwendung von NBS in DMF bromiert. 1-Brom-2-methoxy-3-phenylnaphthalin (**23**) wurde mit einer Ausbeute von 93% erhalten (Schema 4.25).^[128]



Schema 4.25: Synthese von **23** durch selektive Monobromierung.^[128]

Probleme verursachte die anschließende nukleophile aromatische Substitution des aus **23** erzeugten GRIGNARD-Reagenz mit **3** (Schema 4.26). So konnte auch nach 60 h Reaktionszeit

und einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C nur ein geringer Umsatz festgestellt werden. Da kein weiterer Reaktionsfortschritt festgestellt werden konnte, wurde die Reaktion nach 60 h abgebrochen. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie konnten ~6% eines verunreinigten Rohprodukts von (aS)-**24** erhalten werden.



Schema 4.26: Synthese von (aS)-**L1-13** durch nukleophile aromatische Substitution und Verseifung mit KOH.

Da das Rohprodukt nicht vollständig aufgereinigt werden konnte, wurde es direkt weiter umgesetzt. Nach Verseifung mit KOH wurde (aS)-**L14** mit einer Ausbeute von 5% (über 2 Stufen) erhalten (Schema 4.26). Dennoch wurde genug Substanz erhalten um den neuen Ligand in der titankatalysierten Hydroalkoxylierung zu testen. Daher wurde die Synthese vorerst nicht weiter optimiert.

Zusammenfassung:

Eine Late-Stage-Modifikation von (aS)-**L1** in 3'-Position durch selektive Monobromierung konnte nicht realisiert werden. Durch *De-novo*-Synthese wurde (aS)-**L1-13** als neue Ligandstruktur erhalten. (Abbildung 4.12).

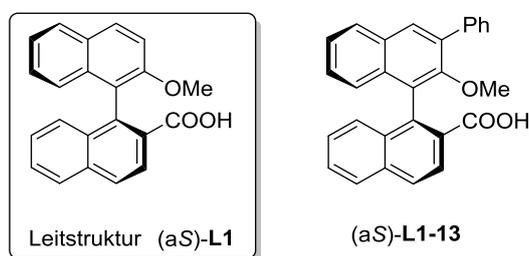
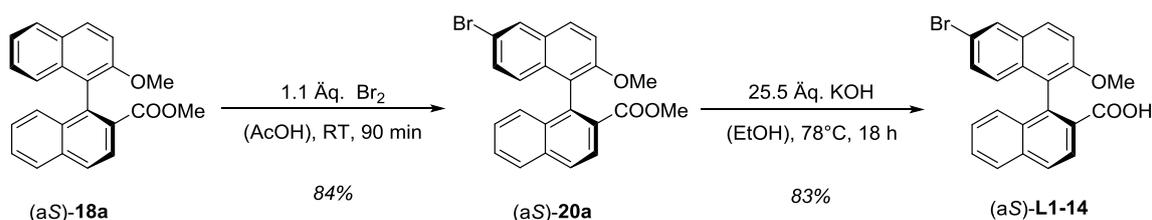


Abbildung 4.12: In C-3' modifizierter Ligand (aS)-**L1-13**.

4.2.5 Modifikation an C-6' von L1

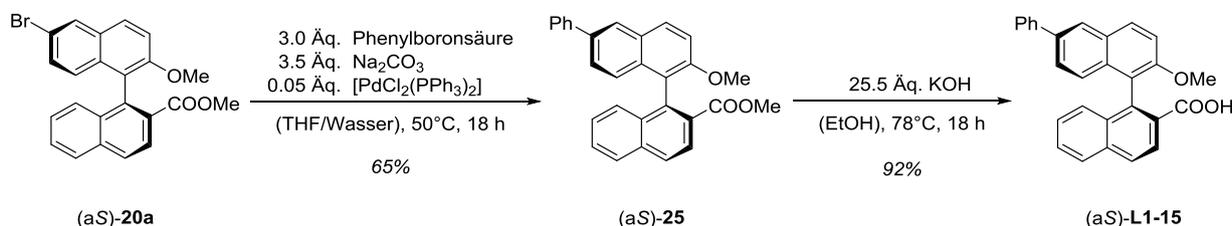
Die 6'-Position der Ligandstruktur lässt sich vergleichsweise einfach durch elektrophile aromatische Substitutionen modifizieren. Bereits während des Screenings zur Monobromierung des Methylester (a*S*)-**18a** zeigte sich, dass mit Brom in Eisessig selektiv an der 6'-Position bromiert wurde (Tabelle 4.16, Eintrag 6).

In einem präparativen Ansatz konnte (a*S*)-**20a** in 84% Ausbeute erhalten werden. Die Hydrolyse des Esters ergab den Liganden (a*S*)-**L1-14** (Schema 4.27).



Schema 4.27: Synthese des in C-6' bromierten Liganden (a*S*)-**L1-14**.

Eine weitere interessante Modifikation ist ein in C-6' mit einer Phenylgruppe funktionalisierter Ligand. Ausgehend von (a*S*)-**20a** konnte der Ligand (a*S*)-**L1-15** durch eine SUZUKI-Kupplung mit Phenylboronsäure und anschließender alkalischer Hydrolyse dargestellt werden (Schema 4.28).



Schema 4.28: Synthese von (a*S*)-2'-Methoxy-6'-phenyl-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure [(a*S*)-**L1-15**].

Durch die Synthese dieses Liganden stehen nun fünf verschiedene Varianten von (a*S*)-**L1** zur Verfügung, welche jeweils mit einer Phenylgruppe modifiziert wurden. Somit lässt sich der Einfluss der funktionellen Gruppe in Abhängigkeit von der Position im Liganden vergleichen.

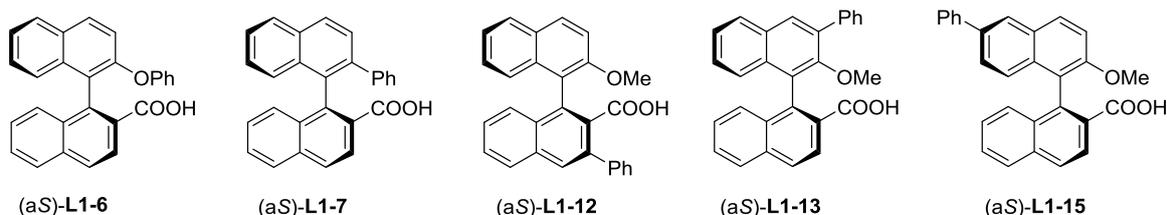
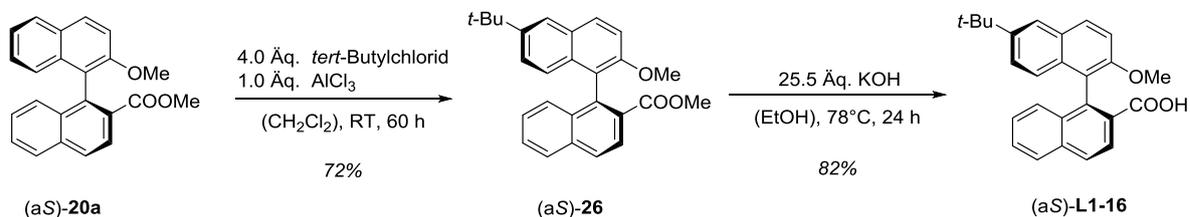


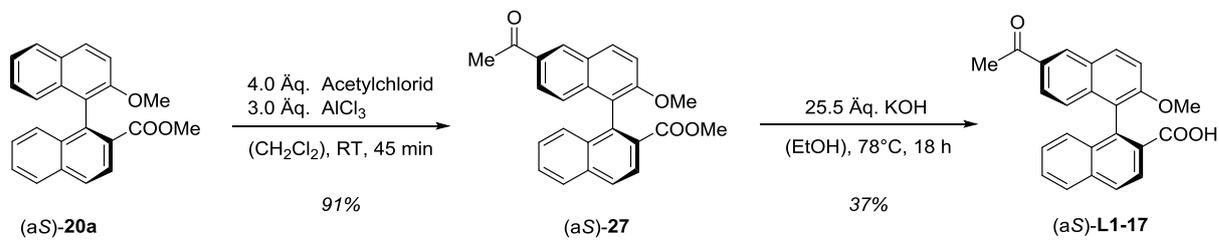
Abbildung 4.13: Übersicht über die mit einer Phenylgruppe funktionalisierten Modifikationen von (a*S*)-**L1**.

Nachdem (aS)-**18a** selektiv in C-6' bromiert werden konnte, wurden weitere elektrophile aromatische Substitutionen mit weiteren Elektrophilen durchgeführt. Durch eine FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung mit *tert*-Butylchlorid^[130] und anschließender Verseifung konnte (aS)-**L1-16** dargestellt werden (Schema 4.29).



Schema 4.29: Synthese von (aS)-**L1-16** durch FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung und anschließende Verseifung.

Nach demselben Prinzip wurde (aS)-**L1-17** durch eine FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung mit Acetylchlorid und anschließender Verseifung erhalten (Schema 4.30).



Schema 4.30: Synthese von (aS)-**L1-17** durch FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung und anschließende Verseifung.

Zusammenfassung:

Es wurden vier neue Derivate (a*S*)-**L1** synthetisiert. Dabei wurde sowohl Modifikationen mit einem σ -Donor [(a*S*)-**L1-16**] und einem σ -Akzeptor [(*S*)-**L1-14**], als auch Modifikationen mit π -Donoren [(a*S*)-**L1-14**, (a*S*)-**L1-15**] und einem π -Akzeptor [(a*S*)-**L1-17**] realisiert. Eine Übersicht über die in 6'-Position modifizierten Liganden ist in Abbildung 4.14 gegeben.

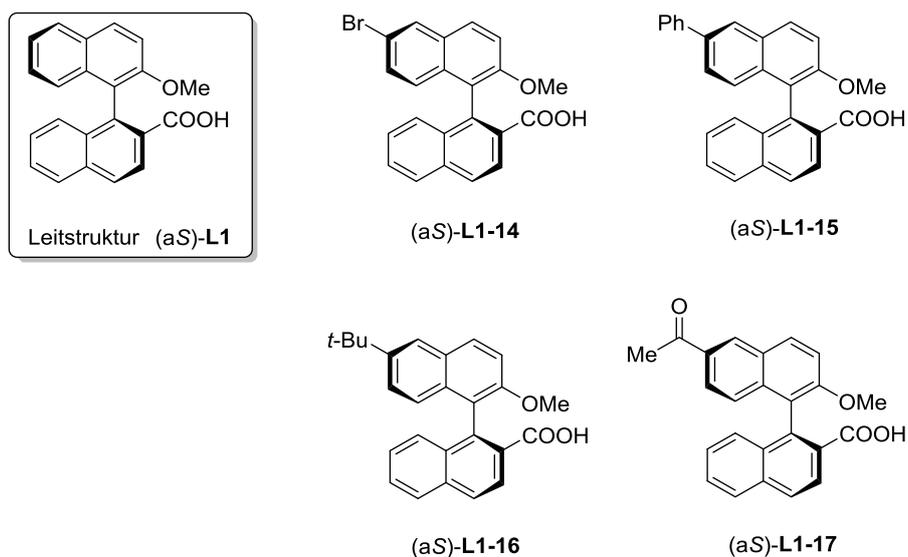


Abbildung 4.14: Übersicht über die Modifikation in C-6' erhaltenen Liganden.

4.2.6 Synthese von (a*S*)-3,5-Dichlor-2-(2-methoxynaphthalin-1-yl)benzoesäure

Wie (a*S*)-**L1** wurde auch (a*S*)-3,5-Dichlor-2-(2-methoxynaphthalin-1-yl)benzoesäure [(a*S*)-**L1-18**] zuvor als chirales Derivatisierungsreagenz eingesetzt.^[86] Die strukturelle Ähnlichkeit der beiden Moleküle macht (a*S*)-**L1-18** zu einer weiteren interessanten Ligandstruktur.

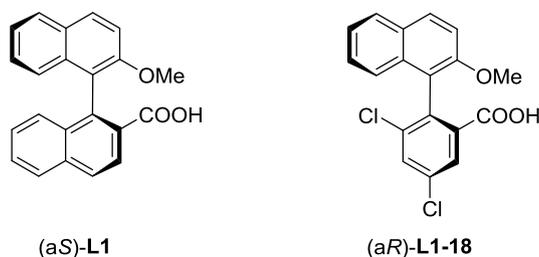
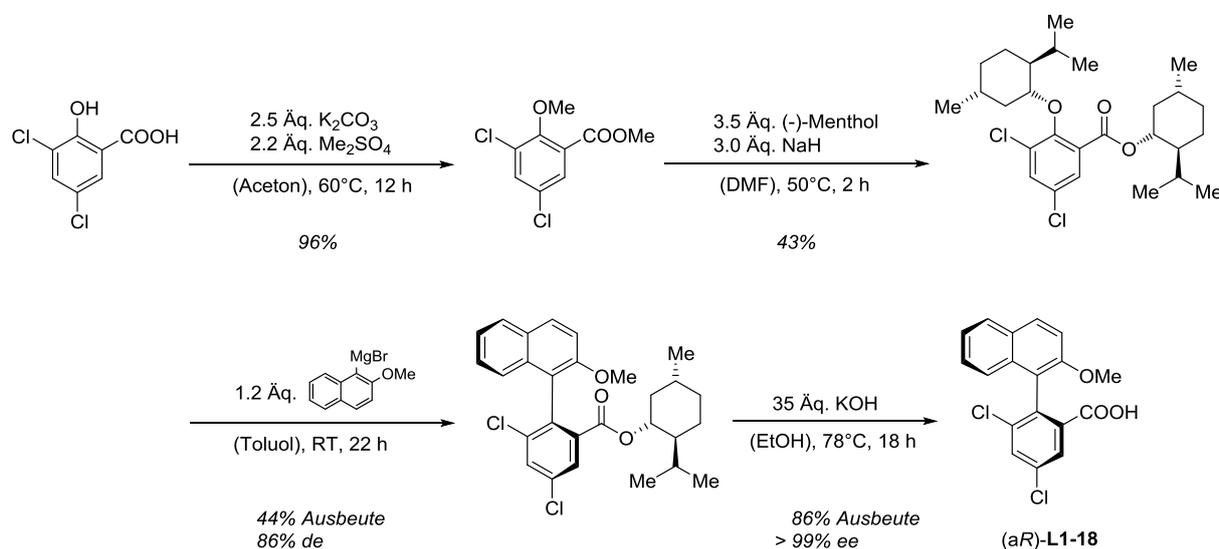


Abbildung 4.15: Strukturen der beiden Liganden (a*S*)-**L1** und (a*R*)-**L1-18**.

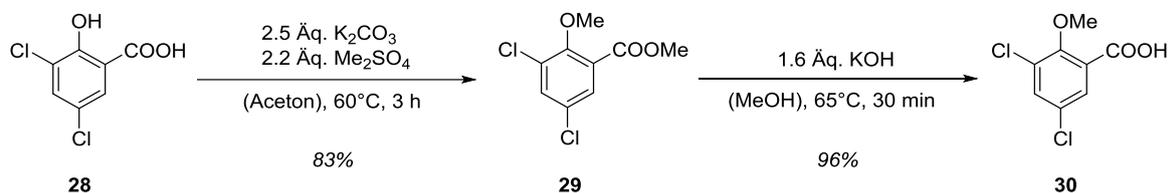
FUKUSHI gibt für die Synthese von **L1-18** zwei Mögliche Methoden an. Eine Synthese, analog zur Darstellung von (a*S*)-**L1**, mit einer asymmetrischen nukleophilen Substitution als Schlüsselschritt und eine symmetrische Variante, bei der die Enantiomere getrennt werden mussten.^[98] Die asymmetrische Synthese wurde im Arbeitskreis HINTERMANN bereits durchgeführt. Dabei wurden – insbesondere im Schlüsselschritt der Synthese – aber nur mäßige Ausbeuten erzielt (Schema 4.31).¹



Schema 4.31: Asymmetrische Syntheseroute zur Darstellung von (a*R*)-**L1-18**.¹

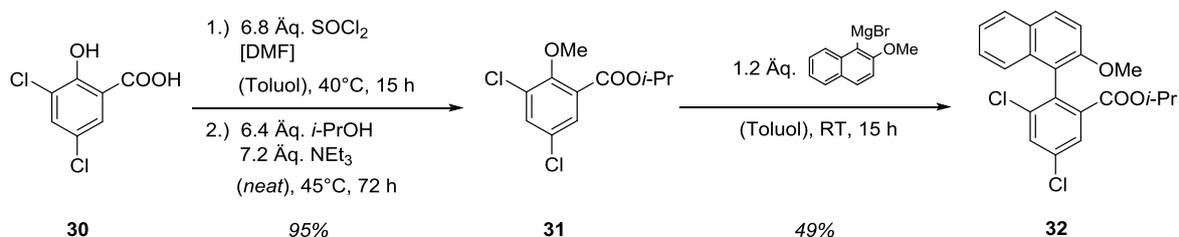
¹ Die asymmetrische Syntheseroute für den Liganden (a*R*)-**L1-18** wurde von M. Sc. Johannes Richers durchgeführt. Experimentelle Daten zu dieser Synthese sind daher in dieser Arbeit nicht aufgeführt.

Mit dem Ziel, die Ausbeute der Synthese zu verbessern, wurde in dieser Arbeit die zweite Syntheseroute zur Darstellung von **L1-18** verwendet. Ausgehend von 3,5-Dichlorsalicylsäure (**28**) wurde nach Dimethylierung und Hydrolyse des Esters 3,5-Dichloro-2-methoxybenzoesäure (**30**) erhalten (Schema 4.32).



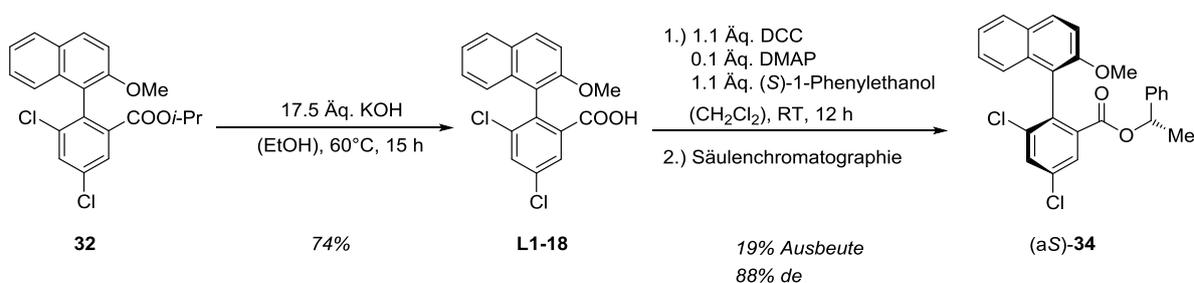
Schema 4.32: Synthese des Intermediats 3,5-Dichloro-2-methoxybenzoesäure (**30**).

Anschließend wurde **30** in den Isopropylester **31** überführt. Der Aufbau des Binaphthylgerüsts erfolgte durch eine nukleophile aromatische Substitution mit **31** und dem *in situ* aus **5** gebildeten GRIGNARD-Reagenz als Nukleophil (Schema 4.33).



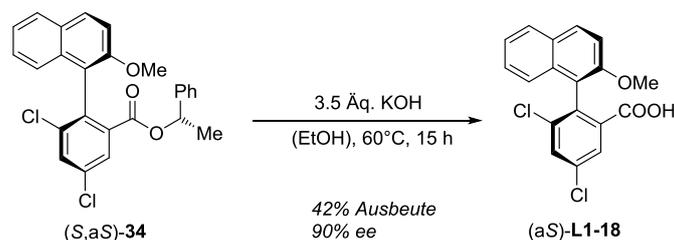
Schema 4.33: Synthese von **32** durch nukleophile aromatische Substitution.

Zur Trennung der beiden Enantiomere wurde **32** mit Kaliumhydroxid verseift, mit dem chiralen Alkohol (*S*)-1-Phenylethanol verestert und die entstandenen Diastereomere säulenchromatographisch getrennt.^[98] (*S,aS*)-**34** konnte mit einer Ausbeute von 19% erhalten werden (Schema 4.34). Die schlechte Ausbeute ist auf die unvollständige Trennung der beiden Diastereomere zurückzuführen. Die Konfiguration des isolierten Diastereomers wurde durch Vergleich des 1H - und des ^{13}C -NMR-Spektrums mit den NMR-spektroskopischen Daten aus der Literatur ermittelt.^[98]



Schema 4.34: Synthese des Ester (*aS*)-**34**.

Der Ligand (a*S*)-**L1-18** konnte durch Hydrolyse des Esters (a*S*)-**34** gewonnen werden. Nach Reinigung durch Umkristallisation wurde (a*S*)-**L1-18** mit 90% *ee* erhalten (Schema 4.35).

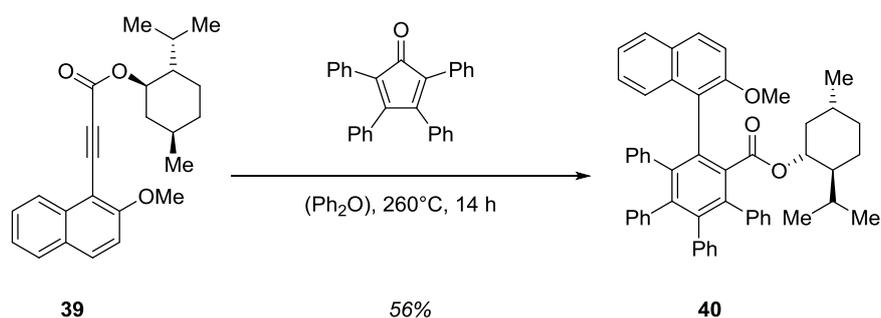


Schema 4.35: Synthese von (a*S*)-**L1-18** durch die abschließende Verseifung des Esters (*S,aS*)-**34**.

Durch die hier vorgestellte Synthesevariante konnte die Ausbeute und die Selektivität der Synthese nicht verbessert werden. Da durch die in Schema 4.31 gezeigt asymmetrische Syntheseroute (a*R*)-**L1-18** mit > 99% *ee* erhalten werden konnte, wurden die katalytischen Tests mit diesem Liganden durchgeführt.

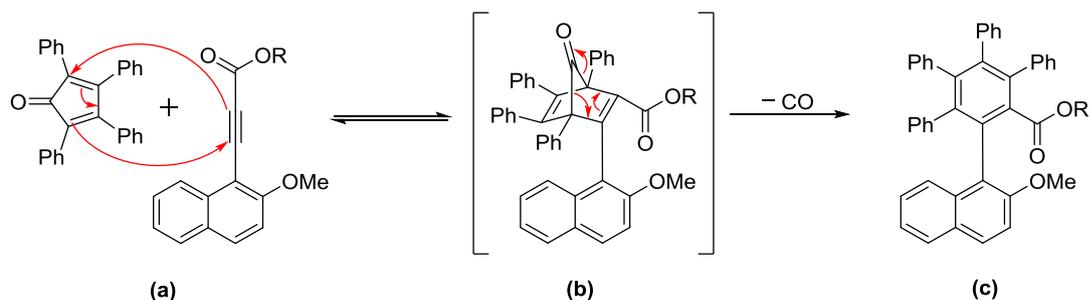
4.2.7 Studien zur von Synthese 2-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-3,4,5,6-tetraphenylbenzoesäure (**L1-19**)

Im Jahr 2010 veröffentlichten HAPKE *et al.* die Synthese des Esters **40**, welcher große strukturelle Ähnlichkeit zu **L1** aufweist.^[70] Das Biarylsystem wird bei dieser Synthese durch eine DIELS-ALDER-Cycloaddition von (2-Methoxynaphthalen-1-yl)-propionsäure-(1*S*)-(-)-menthylester (**39**) und Tetraphenylcyclopentadienon (Tetracyclon) aufgebaut (Schema 4.36).



Schema 4.36: Von HAPKE *et al.* beschriebene Synthese des diastereomeren Esters **40** durch DIELS-ALDER-Cycloaddition von **39** und Tetracyclon.^[70]

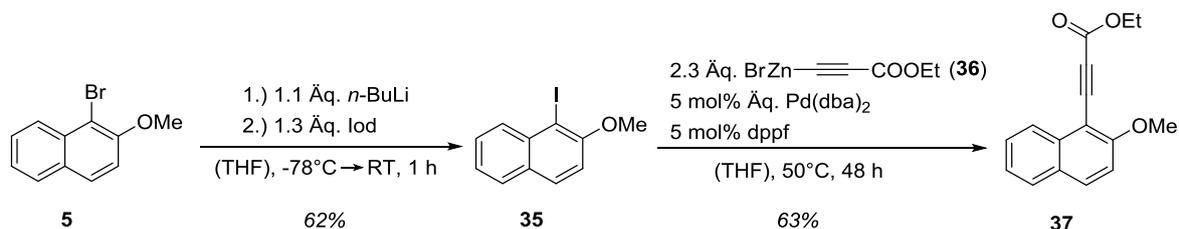
Das besondere an der gezeigten DIELS-ALDER-Reaktion ist die Abspaltung von Kohlenstoffmonooxid nach der eigentlichen Cycloaddition, wodurch ein aromatisches System gebildet wird (Schema 4.37).



Scheme 4.37: Reaktionsmechanismus der DIELS-ALDER-Reaktion zur Bildung des Esters **40**. Das reversibel gebildete Cycloadditionsprodukt **(b)** spaltet irreversibel Kohlenstoffmonooxid ab und bildet das Biarylsystem **(c)**.

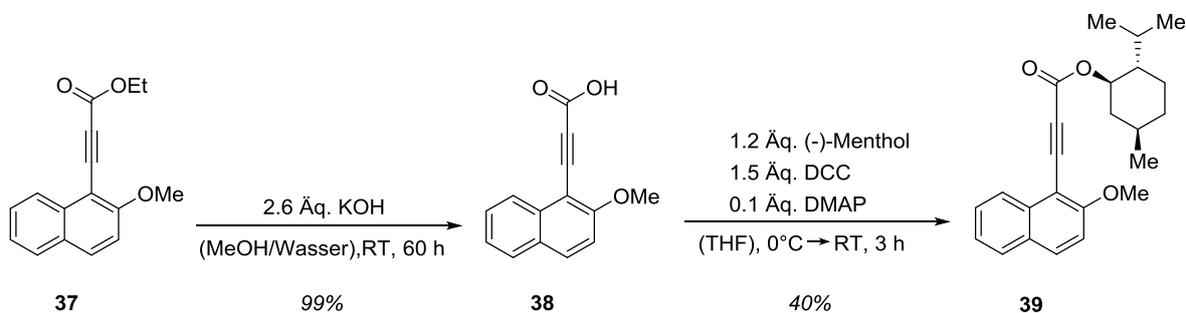
Die Synthese von **39** erfolgte dabei nach einer Variante der von HAPKE *et al.* veröffentlichten Syntheseroute.^[70,131] In einem ersten Schritt wurde 1-Brom-2-methoxynaphthalin (**5**) mit *n*-Butyllithium und Iod in das reaktivere 1-Iod-2-methoxynaphthalin (**35**) umgewandelt.^[132] Für den Erfolg der Synthese war eine Konzentration des Edukts **5** von ca. $0.7 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ entscheidend, da ansonsten diverse mehrfach halogenierte Nebenprodukte entstanden.

Der Ester **37** wurde durch eine NEGISHI-Kupplung zwischen **35** und dem Organozinkreagenz **36** erhalten (Schema 4.38).^[131]



Scheme 4.38: Synthese des Intermediates **37** durch NEGISHI-Kreuzkupplung.^[131,132]

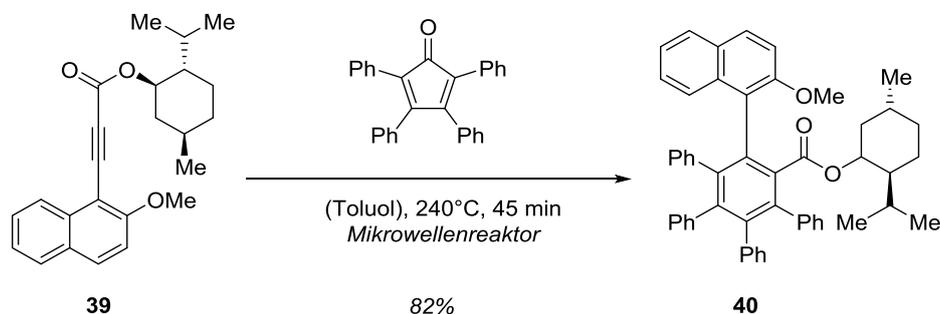
Durch Hydrolyse von **37** und anschließender DCC-Kupplung mit (-)-Menthol wurde der Ester **39** erhalten (Schema 4.39).



Scheme 4.39: Synthese von **39** durch Hydrolyse von **37** und DCC-Kupplung von **38** mit (-)-Menthol.

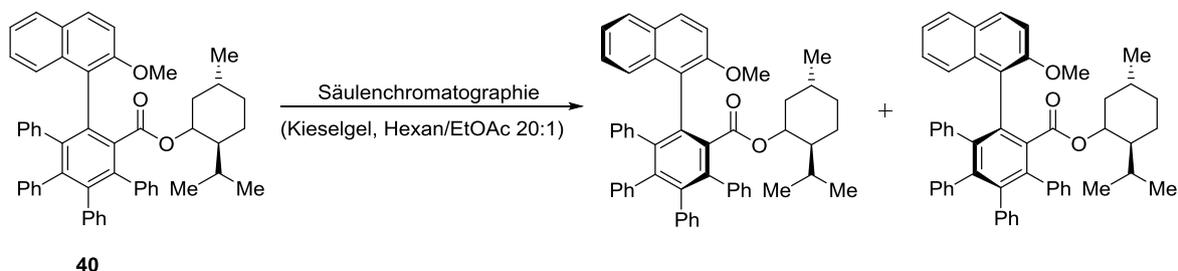
Die DIELS-ALDER-Reaktion von **39** und Tetracyclon erfordert sehr hohe Reaktions-temperaturen. Abweichend von der Literatur wurde die Reaktion in einem Mikrowellenreaktor

bei 240 °C durchgeführt. Diese komfortable Methode ermöglichte den Einsatz von Toluol statt Diphenylether als Lösungsmittel. Außerdem konnte die Reaktionszeit von 8 h auf 45 min verkürzt und die Ausbeute von 56% auf 82% verbessert werden (Schema 4.40).



Schema 4.40: Synthese des Esters **40** durch DIELS-ALDER-Cycloaddition im Mikrowellensynthesereaktor.

Die Trennung der beiden Atropisomere erfolgte durch Säulenchromatographie (Schema 4.41).



Schema 4.41: Trennung der Atropisomere von **40** durch Säulenchromatographie.

Als große Herausforderung stellte sich erneut die Hydrolyse des sterisch gehinderten Esters **40** heraus. Wie (α)-**15** konnte auch **40** durch keine gängige Methode in die freie Säure überführt werden. Analog zur Synthese des Liganden (α)-**L1-12** wurde versucht **40** mit LiAlH_4 zu hydrieren – ohne Erfolg. Daher konnte **L1-19** bislang nicht fertiggestellt werden.

4.2.8 Synthese und Modifikation von (aR)-[1,1'-Binaphthyl]-2,2'-dicarbonsäure [(aR)-L6]

Zwei weitere mögliche Liganstrukturen sind die Carbonsäuren (aR)-L6 und (aR)-L6-1. Insbesondere (aR)-L6-1 stellt eine interessante Struktur dar, weil sie wie die Leitstruktur (aS)-L1 sowohl über eine Carboxygruppe als auch eine schwächere koordinierende polare Gruppe verfügt (Abbildung 4.16).

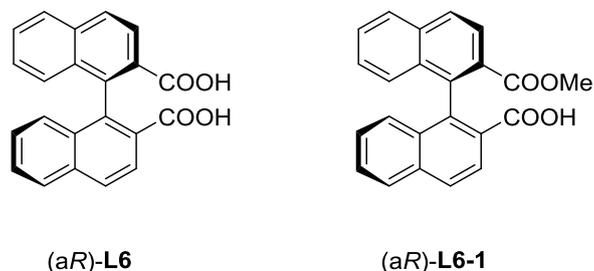
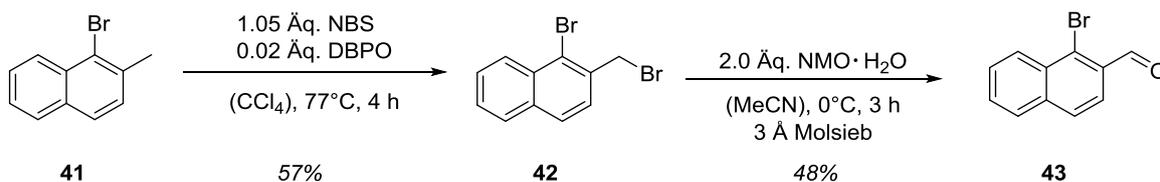


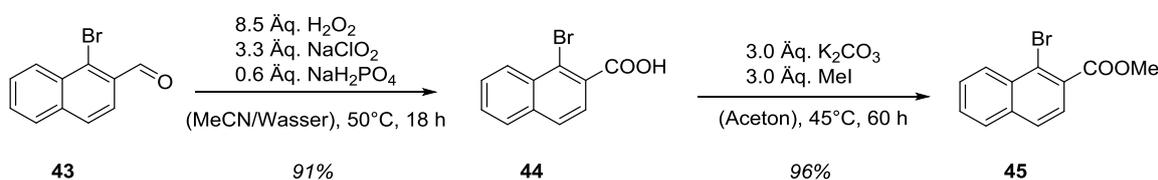
Abbildung 4.16: Strukturen der Liganden (aR)-L6 und (aR)-L6-1.

(aR)-L6 konnte in einer sechsstufigen Synthese ausgehend von 1-Brom-2-methylnaphthalin (**41**) erhalten werden. Hierfür wurde **41** mit NBS in benzylicher Position bromiert^[133,134,135] und anschließend mit NMO zu 1-Brom-2-naphthaldehyd (**43**) oxidiert (Schema 4.42).^[136]



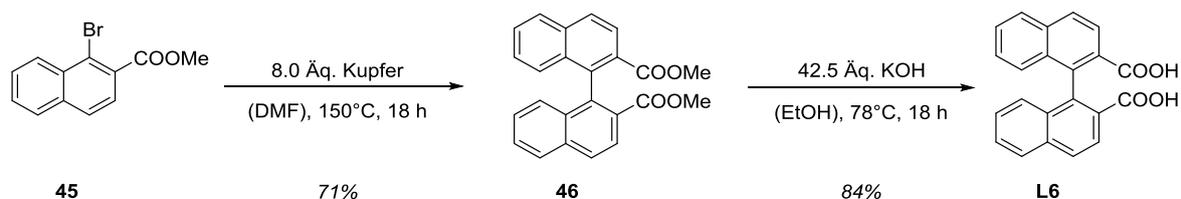
Schema 4.42: Synthese des Intermediates **43** ausgehend von 1-Brom-2-methylnaphthalin (**41**).

Der Aldehyd **43** wurde mit NaClO_2 und NaH_2PO_4 zu 1-Brom-2-naphthalincarbonsäure (**44**) oxidiert^[137] und mit Methyljodid zum Ester **45** umgesetzt (Schema 4.43).



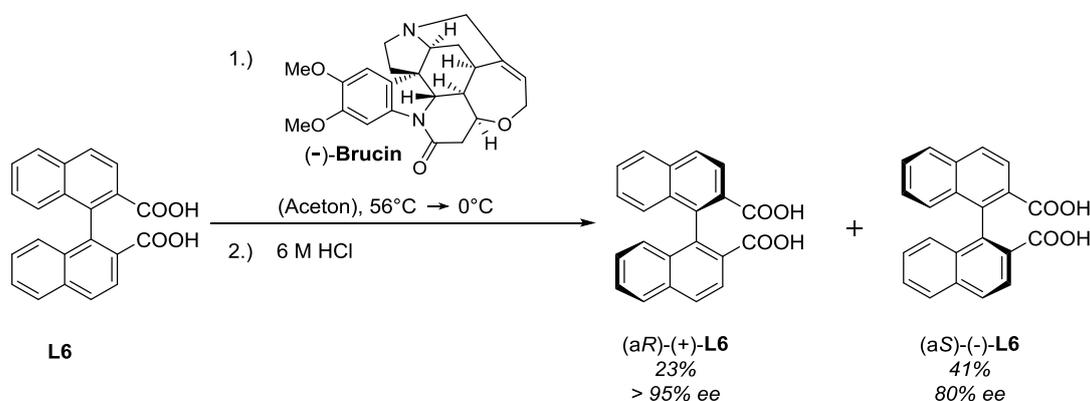
Schema 4.43: Synthese des Intermediates **45** ausgehend von 1-Brom-2-naphthaldehyd (**43**).

Die Bildung des Binaphthylsgerüsts erfolgte reduktiv durch eine ULLMANN-Kupplung. Hierzu wurde **45** mit elementarem Kupfer in siedendem DMF umgesetzt.^[134,135] **L6** konnte anschließend durch Verseifung aus dem Methylester **46** erhalten werden.



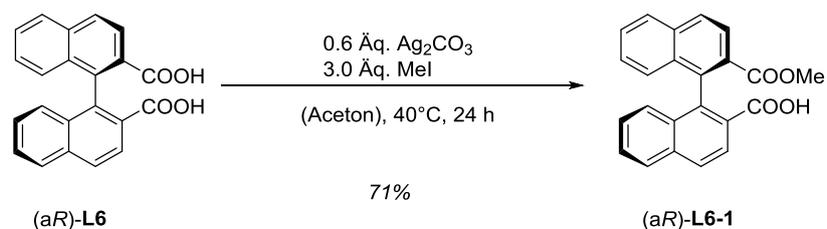
Schema 4.44: Synthese des Liganden **L-19** durch eine ULLMANN-Kupplung und anschließende Verseifung.

Die Trennung der Enantiomere erfolgte durch Kristallisation mit (-)-Brucin.^[134] (-)-Brucin bildet mit (aR)-**L6** ein in Aceton schwerlösliches Salz, während das Salz aus (aS)-**L6** und (-)-Brucin in Lösung bleibt. Nach Zersetzung des diastereomeren Salzes wurde (aR)-**L6** mit einem Enantiomerenüberschuss von > 95% erhalten. (aS)-**L6** konnte mit 80% *ee* aus der Mutterlauge isoliert werden (Schema 4.45).



Schema 4.45: Racematspaltung des chiralen Liganden **L6** mit (-)Brucin.^[134]

Ausgehend von (aR)-**L6** ließ sich der Monoester (aR)-**L6-1** darstellen. Da sich die beiden pK_a -Werte der Carboxygruppen von (aR)-**L6** deutlich unterscheiden, schien es möglich selektiv nur eine der beiden Carboxygruppen zu methylieren.^[138] Dennoch wurde neben dem erwünschten Produkt auch ca. 15% des Dimethylesters (aR)-**46** als Nebenprodukt erhalten. (aR)-**L6-1** konnte schließlich nach säulenchromatographischer Trennung mit einer Ausbeute von 71% erhalten werden (Schema 4.46).



Schema 4.46: Synthese von (aR)-**L6-1** ausgehend von der Dicarbonsäure (aR)-**L6** durch Monoveresterung.^[138]

4.2.9 Synthese von (aR)-BINOL und (aR)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthalin

Mit (aR)-**L2-1** sollte ein Ligand synthetisiert werden, die sich von der Leitstruktur (aS)-**L1** dadurch unterscheidet, dass er zwei Methoxygruppen, aber keine Carboxygruppe enthält.

Ausgangsstoff für die Synthese von (aR)-**L2-1** ist (R)-**BINOL** [(aR)-**L2**].

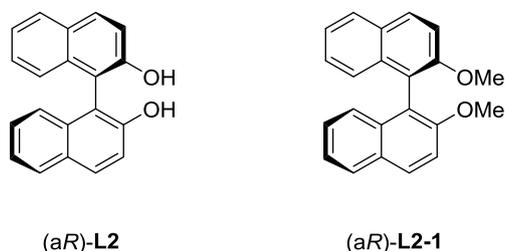
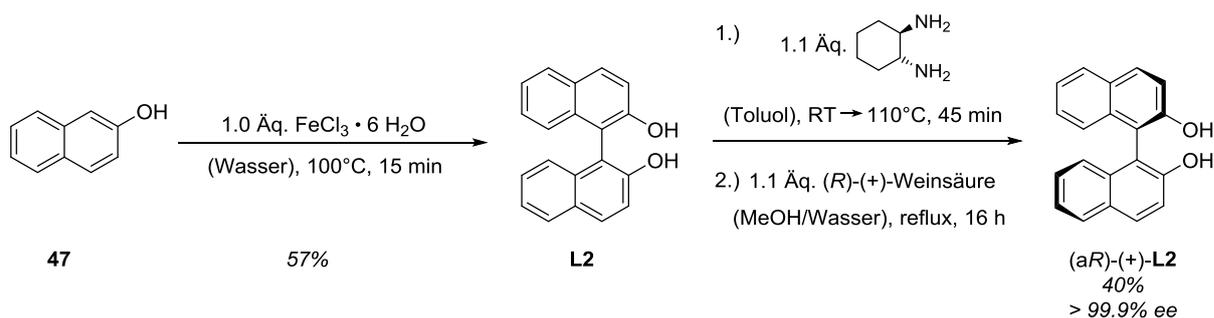


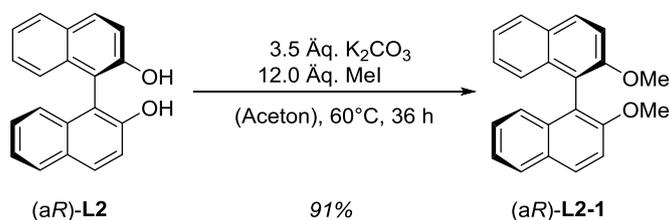
Abbildung 4.17: Strukturen der Liganden (aR)-**L2** und (aR)-**L2-1**.

L2 wurde nach einer Vorschrift von PUMMERER *et al.* aus dem Jahre 1926 aus 2-Naphthol (**47**) dargestellt.^[59] Die Trennung der Enantiomere erfolgte durch eine Racematspaltung mit (1R,2R)-Cyclohexan-1,2-diamin.^[139] (aR)-**L2** konnte dabei in Enantiomerenüberschüssen > 99.9% erhalten werden.¹



Schema 4.47: Synthese und Racematspaltung von **L2**.

(aR)-**L2-1** wurde aus (aR)-**L2** durch eine zweifache WILLIAMSON-Ethersynthese mit Methyljodid mit einer Ausbeute von 91% gewonnen.^[140]



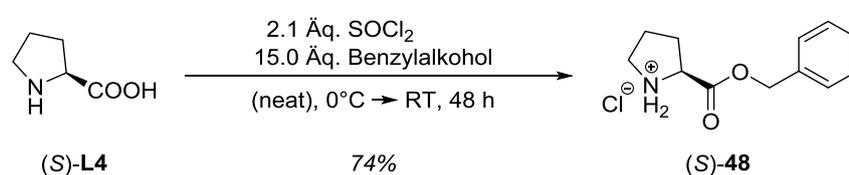
Schema 4.48: Synthese von (aR)-**L2-1** durch WILLIAMSON-Ethersynthese ausgehend von (aR)-**L2**.^[140]

¹ Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Produkts.

4.2.10 Weitere Ligandstrukturen

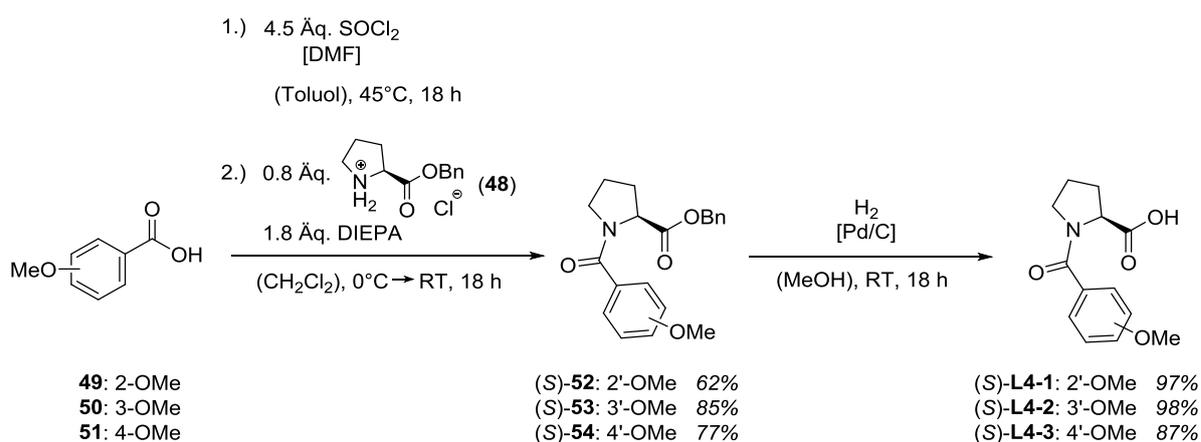
Die Struktur aller bislang synthetisierten Liganden basierte auf chiralen Binaphthylsystemen. In diesem Kapitel soll nun die Synthese einiger einfachen chiralen Liganden diskutiert werden, die durch Modifizierung von Carbonsäuren aus dem Pool chiraler Naturstoffe erhalten wurden. So können beispielsweise natürliche Aminosäuren modifiziert werden. Exemplarisch wurde dies mit L-Prolin [(*S*)-**L4**] durchgeführt. Dabei sollten verschiedene chirale Strukturen entstehen, die in Anlehnung an (*aS*)-**L1** über eine Carboxy- und eine Methoxygruppe verfügen.

Um die unterschiedlichen Modifikationen zu ermöglichen, wurde die Carboxygruppe von (*S*)-**L4** im ersten Schritt benzyliert (Schema 4.49).^[141]



Schema 4.49: Synthese von (*L*)-Prolinbenzylester Hydrochlorid [(*S*)-**48**].

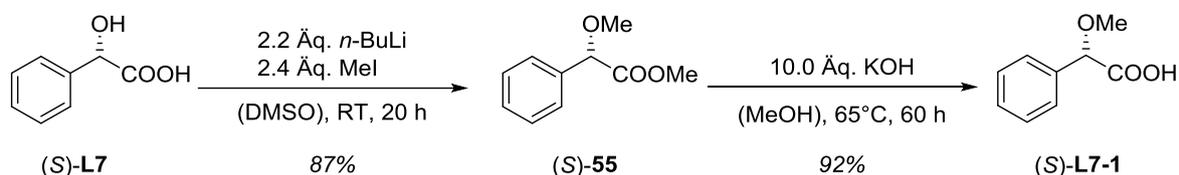
Die geschützte Aminosäure wurde nun mit verschiedenen Methoxybenzoesäurechloriden umgesetzt. Die Säurechloride wurden aus den entsprechenden Carbonsäuren erzeugt^[142] und anschließend mit (*S*)-**48** zur Reaktion gebracht. Nach Abspaltung der Benzylschutzgruppe durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff und Palladium auf Kohle, wurden die Liganden (*S*)-**L4-1**, (*S*)-**L4-2** und (*S*)-**L4-3** erhalten (Schema 4.50).^[143]



Schema 4.50: Synthese der Liganden (*S*)-**L4-1**, (*S*)-**L4-2** und (*S*)-**L4-3**.

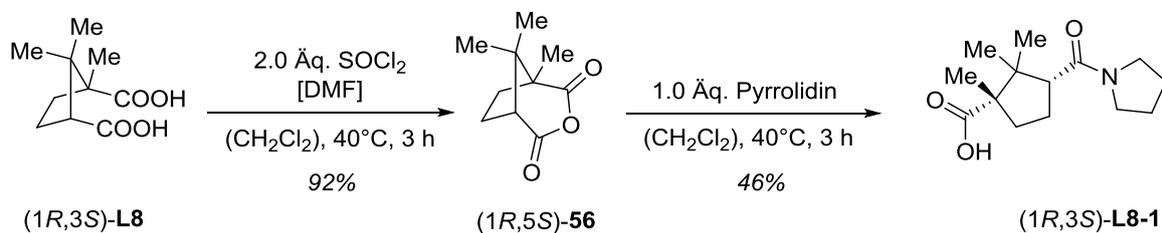
In einer weiteren Synthese wurde L-(+)-Mandelsäure [(*S*)-**L7**] in zwei Stufen zu (*S*)-2-Methoxy-2-phenylessigsäure [(*S*)-**L7-1**] umgesetzt (Schema 4.51). Nach Literatur-

vorschrift wurde (*S*)-L7 mit Dimethylolithium zweifach deprotoniert und anschließend methyliert.^[144] Nach Verseifung wurde (*S*)-L7-1 in 92% Ausbeute erhalten. Der Ligand weist die gleichen funktionellen Gruppen wie (*S*)-L1, allerdings ohne chirales Binaphthylrückgrat – dafür mit einem Chiralitätszentrum.



Schema 4.51: Synthese von (*S*)-L7-1 ausgehend von L-(+)-Mandelsäure [(*S*)-L7].

Auch (1*R*,3*S*)-Camphersäure [D-Camphersäure; (1*R*,3*S*)-L8] wurde als Ligand modifiziert. Dazu wurde (1*R*,3*S*)-L8 in D-Camphersäurehydrid [(1*R*,5*S*)-56] überführt^[145] und anschließend mit einem Amin umgesetzt – in diesem Fall mit Pyrrolidin (Schema 4.52).^[146] Auch bei (1*R*,3*S*)-L8-1 handelt es sich wieder um eine chirale Carbonsäure, die eine weitere polare Gruppe im Molekül trägt. Im Gegensatz zu den meisten anderen bislang vorgestellten Ligandstrukturen enthält (1*R*,3*S*)-L8-1 allerdings keine Methoxygruppe, sondern eine Amidgruppe.



Schema 4.52: Synthese von (1*R*,3*S*)-L8-1 ausgehend von (1*R*,3*S*)-Camphersäure [(1*R*,3*S*)-L8].^[146]

Zusammenfassung:

Durch Modifizierungen chiraler Carbonsäuren aus dem Pool chiraler Naturstoffe konnten eine Reihe weiterer möglicher Liganden für die titankatalysierte Hydroalkoxylierung hergestellt werden. Der Hauptunterschied zu den bislang synthetisierten Liganden besteht darin, dass diese Strukturen nicht über ein axial-chirales Biarylsystem verfügen, sondern Zentrochiral sind. Abbildung 4.19 gibt einen Überblick über diese Liganden.

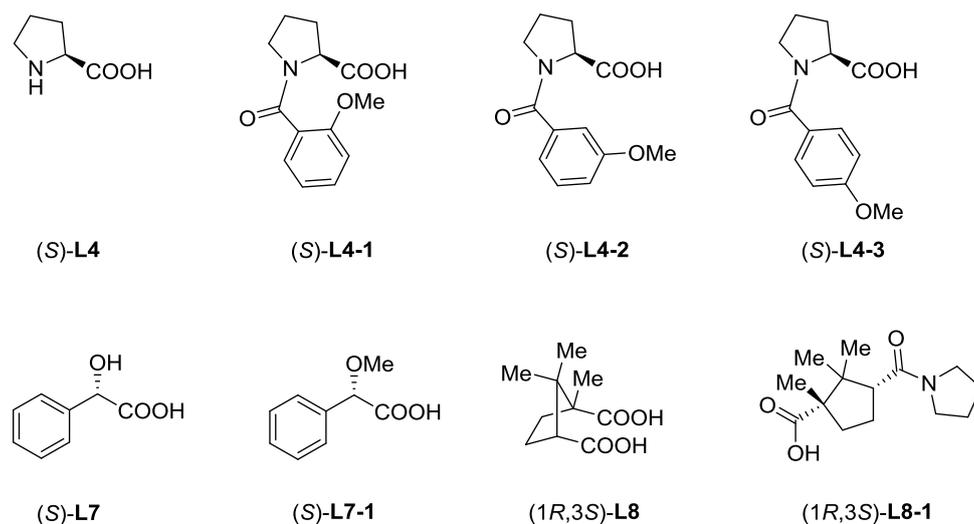


Abbildung 4.18: Natürliche Carbonsäuren und ihre Modifikationen – potentielle neue Liganden für die titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaran.

4.3 Auswirkung der Ligandvariation

Die zuvor synthetisierten Liganden wurden nun unter den optimierten Reaktionsbedingungen in der titankatalysierten Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol (**B1**) zu 2-Methylcumaran (**C1**) getestet. Eine Übersicht über die erzielten Ergebnisse geben die Tabellen 4.18 – 4.20 wieder.

In Tabelle 4.18 sind die Katalyseergebnisse mit unterschiedlichen Modifikationen von (a \mathcal{S})-**L1** gezeigt. Zum Vergleich: Mit (a \mathcal{S})-**L1** als Ligand wurde unter den hier angewendeten Bedingungen eine Ausbeute von 54% und ein Enantiomerenüberschuss von 75% erzielt (Tabelle 4.18, Eintrag 1).

Katalysen mit Alkoxy- und Aryloxgruppen in C-2' ergaben Ausbeuten zwischen 20–30% bei deutlich schlechteren Enantiomerenüberschüssen (Tabelle 4.18, Einträge 2–4, 7). Mit 5 mol% der beiden verbrückten Strukturen (a \mathcal{S})-**L1-4** und (a \mathcal{S})-**L1-5** konnten nur sehr geringe Umsätze und Enantiomerenüberschüsse erzielt werden (Tabelle 4.18, Einträge 5a & 6a). Da diese Liganden zwei Carboxylgruppen enthalten, betrug das Ti/RCO₂H-Verhältnis in diesen Experimenten 1:2. Die Wiederholung mit 2.5 mol% ergab hingegen (a \mathcal{S})-**C1** in deutlichen Enantiomerenüberschüssen (70% & 67%) – allerdings bei recht geringen Ausbeuten – erhalten (Tabelle 4.18, Einträge 5b & 6b).

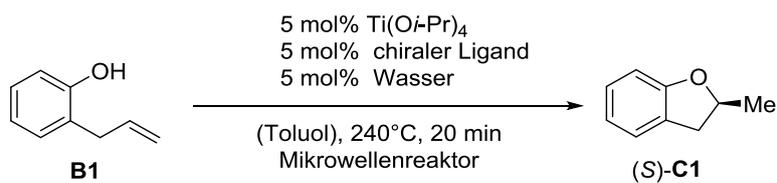
Die beiden Liganden (a \mathcal{S})-**L1-8** und (a \mathcal{S})-**L1-10**, die in 2'-Position mit einem Arylgruppe funktionalisiert wurden, weisen nur eine geringe katalytische Aktivität und eine geringe Enantioselektivität auf (Tabelle 4.18, Einträge 9 & 11). Keine Enantioselektivität und eine nur sehr geringe Aktivität wurde bei der Verwendung von (a \mathcal{S})-**L1-9** festgestellt (Tabelle 4.18, Eintrag 10). Vermutlich koordiniert die frei Hydroxygruppe zu stark an das Titanzentrum des katalytisch aktiven Komplexes und blockiert so die Reaktion.

Eine deutlich gesteigerte katalytische Aktivität im Vergleich zur Leitstruktur (a \mathcal{S})-**L1**, allerdings bei geringerer Enantioselektivität, ergibt die Hydroalkoxylierung mit dem in C-3 mit einer Methylgruppe modifizierte Ligand (a \mathcal{S})-**L1-10** auf (Tabelle 4.18, Eintrag 11). Der mit einer Phenylgruppe in der gleichen Position modifizierte Ligand (a \mathcal{S})-**L1-12** ist hingegen kaum aktiv. Da sowohl (a \mathcal{S})-**L1-10** als auch (a \mathcal{S})-**L1-12** mit elektronenreichen Gruppen in C-3 modifiziert wurden, ist die schwache Aktivität von (a \mathcal{S})-**L1-12** vermutlich auf den hohen sterischen Anspruch der Phenylgruppe zurückzuführen. Infolge der direkten Nachbarschaft zur Carboxygruppe verhindert die Phenylgruppe möglicherweise die Koordination des Liganden an das Titanzentrum und stört und somit die Katalyse.

Auch mit dem in C-3' ebenfalls mit einer Phenylgruppe modifizierten Ligand (a \mathcal{S})-**L1-13** wurden nur 23% Ausbeute bei immerhin 49% *ee* erzielt (Tabelle 4.18, Eintrag 14).

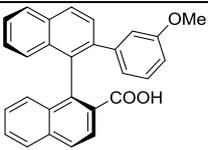
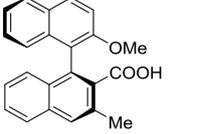
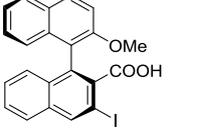
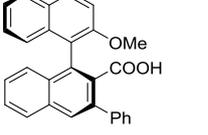
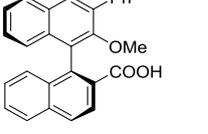
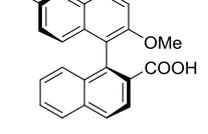
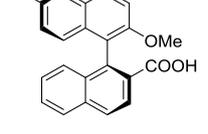
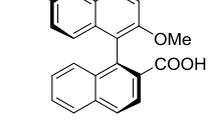
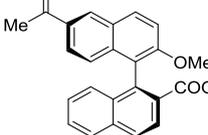
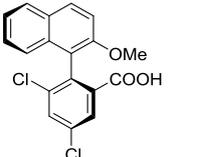
Positiv wirken sich elektronenreiche Gruppen in 6'-Position auf die Reaktivität und die Selektivität der titankatalysierten asymmetrischen Hydroalkoxylierung aus (Tabelle 4.18, Einträge 16 & 17). Mit dem in C-6' mit einer *tert*-Butylgruppe funktionalisierten Liganden (a*S*)-**L1-16** konnte mit einer Ausbeute von 71% und einem Enantiomerenüberschuss von 80% deutliche Verbesserungen erzielt werden. Der mit einem π -Akzeptor in C-6' modifizierte Ligand (a*S*)-**L1-17** hingegen zeigt keinerlei katalytische Aktivität.

Mit (a*R*)-**L1-18** konnten wiederum hohe 71% *ee* bei einer Ausbeute von 38% erhalten werden (Tabelle 4.18, Eintrag 19).

Tabelle 4.18: Modifikationen von (*S*)-L1 und die Auswirkungen auf die titankatalysierte Hydroalkoxylierung. ^{a)}

Eintrag	Ligand	Ausbeute ^{b)} [%]	ee ^{c)} [%]
1		54	75
2		29	51
3		30	49
4		21	36
5a		1	13
5b ^{d)}		10	70
6a		2	14
6b ^{d)}		6	67
7		24	36
8		13	20
9		5	0

Fortsetzung Tabelle 4.18:

Eintrag	Ligand	Ausbeute ^{b)} [%]	ee ^{c)} [%]
10		9	20
11		80	57
12		22	35
13		2	5
14		23	49
15		52	72
16		60	76
17		71	80
18		0	-
19		38	71

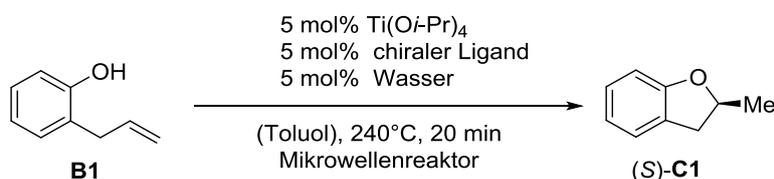
a) Reaktionsbedingungen: 1.5 mmol **B1**, 3 mL Toluol (Wassergehalt < 10 ppm). **b)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. **c)** Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Reaktionsprodukts. **d)** 2.5 mol% chiraler Ligand.

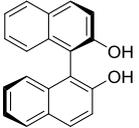
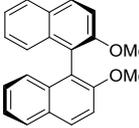
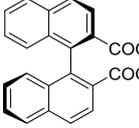
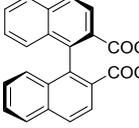
Neben Derivaten von (aS)-**L1** wurden auch die weiteren Biarylliganden getestet. Erneut ergab die Katalyse mit (aR)-**L2** als Ligand nur 10% Ausbeute und ein racemisches Produkt (Tabelle 4.19, Eintrag 1). Bei Verwendung von (aR)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthalin [(aR)-**L2-1**] resultierte bei geringfügig höherer Ausbeute, ebenfalls ein racemisches Produkt (Tabelle 4.19, Eintrag 2).

Mit der Dicarbonsäure (aR)-**L6** konnten bei lediglich 10% Ausbeute an C1 ein Enantiomerenüberschuss von 36% erzielt werden. Mit dem Monoester (aR)-**L6-1** wurde hingegen kaum Produkt erhalten (Tabelle 4.19, Eintrag 4).

Insbesondere die Ergebnisse der Tests mit den Liganden (aR)-**L2-1** und (aR)-**L6** sind für das Verständnis der asymmetrischen Hydroalkoxylierung interessant. Diese beiden Liganden tragen dieselben funktionellen Gruppen wie die Leitstruktur (aS)-**L1** und der bislang erfolgreichste Ligand (aR)-**L1-16**. Dennoch scheint gerade die Kombination einer stark koordinierenden Carboxygruppe und einer schwächer koordinierenden Methoxygruppe essentiell für einen erfolgreichen Liganden zu sein.

Tabelle 4.19: Screening weiterer Biarylliganden für die titankatalysierte Hydroalkoxylierung. ^{a)}

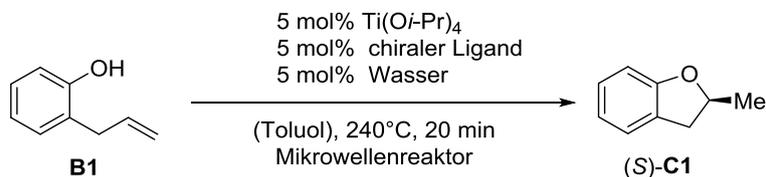


Eintrag	Ligand	Ausbeute ^{b)} [%]	ee ^{c)} [%]
1	 (aR)- L2	10	0
2	 (aR)- L2-1	15	0
3	 (aR)- L6	10	36
4	 (aR)- L6-1	3	0

a) Reaktionsbedingungen: 1.5 mmol **B1**, 3 mL Toluol (Wassergehalt < 10 ppm). **b)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. **c)** Bestimmt durch chirale HPLC.

Auch die durch Modifikation natürlicher Carbonsäuren erhaltenen Liganden wurden nun in einem Screening auf die asymmetrische titankatalysierte Hydroalkoxylierung angewendet.

Tabelle 4.20: Carbonsäuren aus dem Pool der chiralen Naturstoffe und ihre Modifikationen sowie chirale Phosphorsäuren als Liganden für die titankatalysierte Hydroalkoxylierung. ^{a)}



Eintrag	Ligandbezeichnung	Ligandstruktur	Ausbeute ^{b)} [%]	ee ^{c)} [%]
1	(S)-L4		0	-
2	(S)-L4-1		0	-
3	(S)-L4-2		0	-
4	(S)-L4-3		0	-
5	(S)-L7		22	0
6	(S)-L7-1		13	0
7	(1R,3S)-L8		0	-
8	(1R,3S)-L8-1		0	-
9	(R,R)-L9		0	-

a) Reaktionsbedingungen: 1.5 mmol **B1**, 3 mL Toluol (Wassergehalt < 10 ppm). **b)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als internem Standard bestimmt. **c)** Bestimmt durch chirale HPLC.

Die von (*S*)-Prolin [(*S*)-**L4**] abgeleiteten Strukturen zeigten jedoch keinerlei katalytische Aktivität (Tabelle 4.20, Einträge 1–4).

Die Verwendung von Mandelsäure [(*S*)-**L7**] und Methoxymandelsäure [(*S*)-**L7-1**] als Liganden ergab mäßige Ausbeuten, aber ausschließlich racemische 2-Methylcumaran (**C1**) als Produkt (Tabelle 4.20, Einträge 5 & 6).

(1*R*,3*S*)-Camphersäure [(1*R*,3*S*)-**L8**] sowie die davon abgeleitete Struktur (1*R*,3*S*)-**L8-1** waren katalytisch ebenso inaktiv (Tabelle 4.20, Einträge 7 & 8) wie die ebenfalls in diesem Screening getestete chirale Phosphorsäure (*R,R*)-**L9** (Tabelle 4.20, Eintrag 9).

Zusammenfassung:

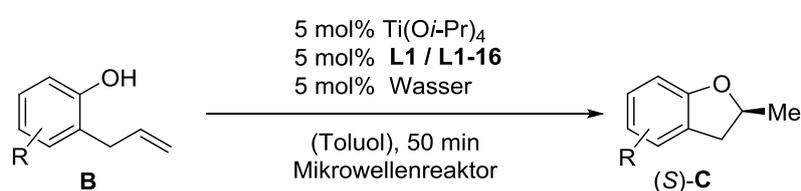
Das chirale Binaphthylsystem von (*aS*)-**L1**, mit einer Carboxygruppe und einer Methoxygruppe als koordinierende Gruppen, ist das entscheidende Strukturmotiv für chirale Liganden der asymmetrische titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol (**B1**) zu 2-Methylcumaran (**C1**). Gesteigert werden kann die katalytische Aktivität von (*aS*)-**L1** durch Modifikation des Liganden mit elektronenreiche Gruppen (Tabelle 4.17, Einträge 11, 16 & 17). Haben diese elektronenreichen Gruppen auch noch einen erhöhten sterischen Anspruch, wie beispielsweise bei (*aS*)-**L1-15** und (*aS*)-**L1-16**, so hat dies zusätzlich positive Auswirkungen auf die Selektivität des Liganden (Tabelle 4.18, Einträge 16 & 17). Allerdings ist es wichtig, dass sich diese sterisch anspruchsvollen Gruppen nicht in räumlicher Nähe zu den beiden koordinierenden Gruppen des Liganden befinden, da sonst die Koordination des Liganden an das Metall behindert wird (Tabelle 4.18, Einträge 13 & 14).

Chirale Biarylsysteme, die nicht über eine Carboxy- und eine Methoxygruppe verfügen, zeigten eine deutlich geringere Reaktivität oder Selektivität; Derivate chiraler Carbonsäuren oder chiraler Phosphorsäuren (Tabelle 4.20) zeigten kaum oder keine Aktivität.

4.4 Substratspektrum der titankatalysierten Hydroalkoxylierung

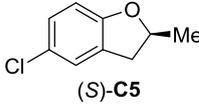
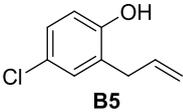
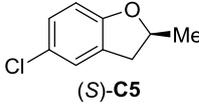
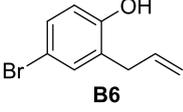
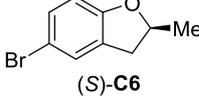
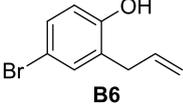
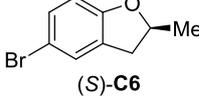
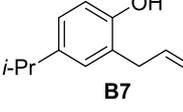
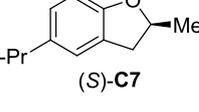
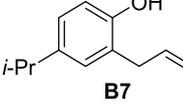
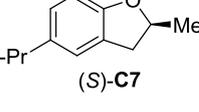
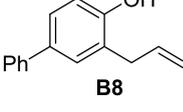
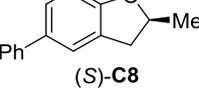
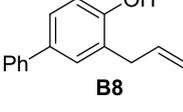
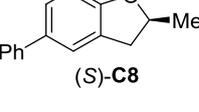
Die optimierten Bedingungen der titankatalysierten Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol zu 2-Methylcumran wurden nun auf die verschiedenen zuvor synthetisierten 2-Allylphenole angewendet. Als Liganden wurden jeweils (a*S*)-**L1** und der aus dem im Screening als reaktivster und selektivster Ligand hervorgegangene (a*S*)-**L1-16** eingesetzt. Um einen vollständigen Umsatz zu gewährleisten, wurde die Reaktionszeit im Vergleich zu den Screening-Experimenten auf 50 min erhöht. Die Ergebnisse der Reaktionen sind in Tabelle 4.21 zusammengefasst.

Tabelle 4.21: Substratvariation der titankatalysierte Hydroalkoxylierung. ^{a)}



Eintrag	Substrat	Produkt	Temp. [°C]	Ausbeute [%] ^{b)}	<i>ee</i> [%] ^{c)}
1a			240	(a <i>S</i>)- L1 : 84	75
1b			240	(a <i>S</i>)- L1-16 : 92	80
1c			220	(a <i>S</i>)- L1-16 : 81	85
2a			240	(a <i>S</i>)- L1 : 71	72
2b			240	(a <i>S</i>)- L1-16 : 79	75
2c			220	(a <i>S</i>)- L1-16 : 78	81
3a			240	(a <i>S</i>)- L1 : 88	78
3b			240	(a <i>S</i>)- L1-16 : 93	84
3c			220	(a <i>S</i>)- L1-16 : 88	87
4			240	(a <i>S</i>)- L1 : 56	72

Fortsetzung Tabelle 4.21:

Eintrag	Substrat	Produkt	Temp. [°C]	Ausbeute [%] ^{b)}	<i>ee</i> [%] ^{c)}
5a			240	(a <i>S</i>)- L1 : 90	62
5b			240	(a <i>S</i>)- L1-16 : 93	69
5c			220	(a <i>S</i>)- L1-16 : 88	73
6a			240	(a <i>S</i>)- L1 : 71	62
6b			240	(a <i>S</i>)- L1-16 : 86	73
7a			240	(a <i>S</i>)- L1 : 51	61
7b ^{d)}			240	(a <i>S</i>)- L1-16 : 83	77
8a			240	(a <i>S</i>)- L1 : 0	-
8b			240	(a <i>S</i>)- L1-16 : 31	59

a) Reaktionsbedingungen: 1.5 mmol 2-Allylphenol (**B**), 3 mL Toluol. **b)** Isolierte Ausbeuten nach Reinigung durch Säulenchromatographie. **c)** Bestimmt durch chirale HPLC des gereinigten Reaktionsprodukts. **d)** Durchgeführt mit 0.95 mmol **B7** und 8 mol% Ti(*Oi*-Pr)₄, 8 mol% (a*S*)-**L1-16** und 8 mol% Wasser.

(*S*)-2-Methylcumarane [(*S*)-**C1**; Tabelle 4.21 Einträge 1a & 1b], sowie die alkylierten Cumarane (*S*)-**C2** und (*S*)-**C3** (Tabelle 4.21, Einträge 2a, 2b, 3a & 3b) konnten mit bis zu 93% Ausbeute und Enantiomerenüberschüssen von bis zu 84% erhalten werden. Die halogenierten 2-Allylphenole **B4**, **B5** und **B6** konnten mit Ausbeuten von bis zu 93%, allerdings bei etwas geringeren Enantiomerenüberschüssen, cyclisiert werden (Tabelle 4.21, Einträge 4–6). Auch sterisch anspruchsvolle Gruppen, wie eine Isopropylgruppe (Tabelle 4.21, Eintrag 7) und eine Phenylgruppe (Tabelle 4.21, Eintrag 8b) in *para*-Position zur Hydroxygruppe des 2-Allylphenols, werden von der titankatalysierten Hydroalkoxylierung toleriert. Allerdings konnte 4-Phenyl-2-allylphenol (**B8**) nur mit dem aktiveren Liganden (a*S*)-**L1-16** umgesetzt werden, während mit (a*S*)-**L1** kein Umsatz erzielt werden konnte (Tabelle 4.21, Eintrag 8a).

Für die reaktiven Substrate **B1**, **B2**, **B3** und **B5** konnte durch das Herabsetzen der Reaktionstemperatur auf 220 °C die Enantioselektivität der Reaktion weiter verbessert werden. Die Cyclisierung von 3,5-Dimethyl-2-allylphenol (**B3**) bei 220 °C ergab (*S*)-2,5-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran [(*S*)-**C3**] mit 87% *ee* (Tabelle 4.21, Eintrag 3c).

Limitiert ist die Reaktion in der Cyclisierung von 2-Allylphenolen, welche mit polaren, koordinierenden Gruppen substituiert sind. So konnten die 2-Allylphenole **B9**, **B12**, **B13**, **B15** und **B17** nicht cyclisiert werden (Abbildung 4.19).

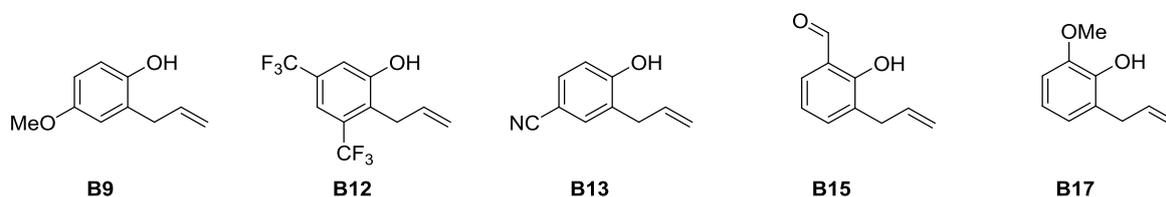


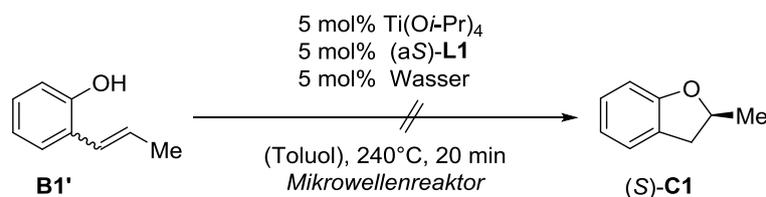
Abbildung 4.19: Mit polaren Gruppen substituierte 2-Allylphenole, welche nicht cyclisiert werden konnten.

Eine weitere Limitierung stellen funktionelle Gruppen in *ortho*-Position zu Hydroxygruppe des entsprechenden 2-Allylphenols dar (Abbildung 4.20). So ist bereits der sterische Anspruch einer Methylgruppe in dieser Position zu groß, als dass eine Cyclisierung möglich wäre.



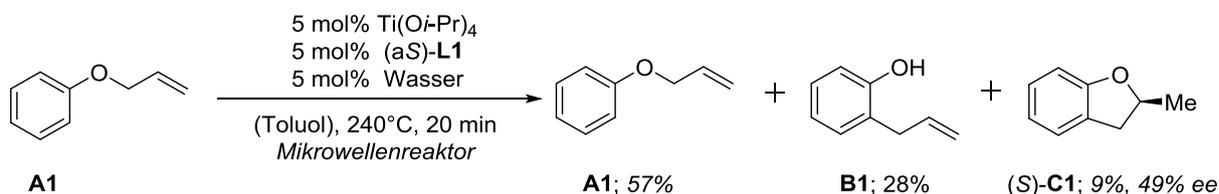
Abbildung 4.20: *Ortho* zur Hydroxygruppe substituierte 2-Allylphenole, welche nicht cyclisiert werden konnten.

Als weiteres Substrat wurde versucht 2-(Prop-1-en-1-yl)phenol (**B1'**) zu cyclisieren. Bei vollem Umsatz des Substrates konnte im ¹H-NMR-Spektrum die Bildung von 2-Methylcumaran (**C1**) nicht nachgewiesen werden. Stattdessen wurden erneut charakteristische Signale für die Bildung von Oligomeren aus dem Edukt detektiert. Eine Erklärung dafür, dass **B1'** nicht zu **C1** cyclisiert werden konnte, ist, dass es sich bei der Reaktion von **B1'** zu **C1** um eine ungünstige 5-endo-trig-Cyclisierung handelt. Die Reaktion von **B1** zu **C1** stellt dagegen eine kinetisch begünstigte 5-exo-trig-Cyclisierung dar.^[147]



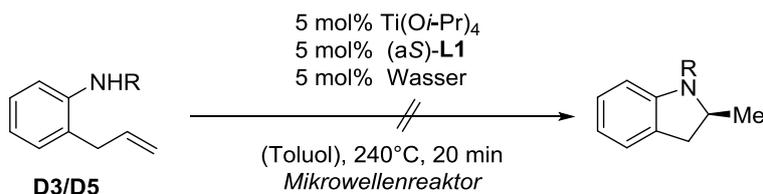
Schema 4.53: 2-(Prop-1-en-1-yl)phenol (**B1'**) konnte unter den Bedingungen der titankatalysierten Hydroalkoxylierung nicht zu (*S*)-**C1** cyclisiert werden.

Ferner wurde versucht eine Tandem-CLAISEN-Umlagerung-Hydroalkoxylierung zu ermöglichen. Allerdings konnten beim Umsatz von (Allyloxy)benzol (**A1**) bei einer Reaktionszeit von 50 min nur eine Ausbeute von 9% an (*S*)-**C1** mit 49% *ee* erhalten werden (Schema 4.54).



Schema 4.54: Titankatalysierte asymmetrische Tandem-CLAISEN-Umlagerung-Hydroalkoxylierung von **A1** ergab nur geringe Ausbeuten an (*S*)-**C1** mit 49% *ee*.

Versuche zur katalytischen Cyclisierung der 2-Allylaniline **D3** und **D5** verliefen ebenfalls erfolglos (Schema 4.55).



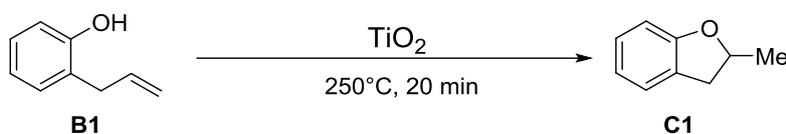
Schema 4.55: Erfolgreiche asymmetrische Hydroaminierung von 2-Allylanilinen [R = H (**D3**); R = Ts (**D5**)].

4.5 Heterogene Katalyse

Nachdem für die aluminiumkatalysierte Hydroalkoxylierung mit Al_2O_3 als heterogenem Katalysator ein signifikanter Umsatz bei der Cyclisierung von 2-Allylphenol (**B1**) zu 2-Methylcumaran (**C1**) festgestellt werden konnte, sollte dieses Konzept nun auch auf die titankatalysierte Hydroalkoxylierung übertragen werden. Hierfür wurden TiO_2 -Nanopartikel als potentieller Katalysator getestet. (Tabelle 4.22). Erste Versuche mit TiO_2 ergaben nur geringe Ausbeuten an **C1** (Tabelle 4.22, Eintrag 1), welche durch den Wechsel auf Chlorbenzol als Lösungsmittel (Tabelle 4.22, Eintrag 4) und höhere Katalysatorbeladungen (Tabelle 4.22, Eintrag 2) gesteigert werden konnten. Mit zunehmender Katalysatorbeladung musste auch die Menge an Lösungsmittel erhöht werden, um die zähe Masse, welche TiO_2 mit dem Lösungsmittel bildete, rührfähig zu halten. Analog zur Al_2O_3 -katalysierten

Hydroalkoxylierung verläuft die heterogene TiO_2 -katalysierte Hydroalkoxylierung weniger selektiv als die homogene Variante der Reaktion. So wurden trotz vollem Umsatz von **B1** maximal 40% Ausbeute erzielt (Tabelle 4.22, Eintrag 9). Der Versuch die Oberfläche der TiO_2 -Nanopartikel durch den chiralen Liganden (*aS*)-**L1** zu modifizieren hatte keinen Erfolg. Es wurden nur sehr geringe Ausbeuten von 3% erzielt (Tabelle 4.22, Eintrag 3). Auf eine Isolierung des Produkts für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde daher verzichtet.

Tabelle 4.22: Parameter-Screening für eine heterogene titankatalysierte Hydroalkoxylierung. ^{a)}



Eintrag	TiO_2	Lösungsmittel	Volumen [mL]	Ausbeute ^{b)} [%]
1	160 mg	Toluol	2	11 (64% B1)
2	240 mg	Toluol	3	21 (58% B1)
3 ^{c)}	240 mg	Toluol	3	3 (57% B1)
4	160 mg	Chlorbenzol	2	18 (50% B1)
5	240 mg	Chlorbenzol	2	24 (31% B1)
6	320 mg	Chlorbenzol	3	26 (30% B1)
7	400 mg	Chlorbenzol	3	29 (18% B1)
8	800 mg	Chlorbenzol	7	34 (7% B1)
9	1600 mg	Chlorbenzol	12.5	40 (0% B1)

a) Reaktionsbedingungen: 2 mmol **B1**, 2 mL Lösungsmittel, 20 min, 250 °C, Mikrowellenreaktor. **b)** Ausbeuten wurden durch qNMR unter Verwendung von Tetradecan als interner Standard bestimmt. **c)** Unter Verwendung von (*aS*)-**L1** als chiralem Liganden. Der chirale Ligand und TiO_2 wurden vor der katalytischen Umsetzung 15 min auf 120 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt.

4.6 Strukturelle Überlegungen

Im diesem Kapitel werden Experimente diskutiert, welche näher beleuchten sollen, was während der titankatalysierten Hydroalkoxylierung mit dem Substrat und dem chiralen Liganden geschieht. Der Schwerpunkt der Experimente lag dabei auf Untersuchungen über die Konfigurationsstabilität des chiralen Liganden **L1** unter den extremen thermischen Bedingungen der Modellreaktion. Außerdem soll die Struktur des *in situ* gebildeten Titankomplexes näher betrachtet werden. Insbesondere der Einfluss des Wassers auf die Bildung des katalytisch aktiven Titankomplexes soll dabei untersucht werden.

4.6.1 Thermische Stabilität des chiralen Liganden

Da die titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen bei ungewöhnlich hohen Temperaturen durchgeführt wird, sind Substrat und Katalysator extremen thermischen Belastungen ausgesetzt. Insbesondere die Stabilität der Konfiguration des chirale Binaphthylsystem der verwendeten Liganden bei solch hohen Temperaturen ist äußerst fraglich.

In einer ersten Versuchsreihe wurde (*aS*)-**L1** in Toluol gelöst und im Mikrowellenreaktor für 20 min erhitzt (Tabelle 4.23). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Enantiomerenüberschuss von (*aS*)-**L1** mittels der „Nicotin-Methode“ bestimmt (siehe Abbildung 4.7, Seite 56 und Seite 127).

Auffällig ist, dass der chirale Ligand eine große konfigurationale Stabilität aufweist. So ist bei 240 °C – also der Temperatur, bei welcher die titankatalysierte Hydroalkoxylierung durchgeführt wird – keine Änderung des Enantiomerenüberschuss des reisolierten Liganden im Vergleich zum eingesetzten Material festzustellen (Tabelle 4.23, Einträge 1 & 2). Auch bei 265 °C erfolgt keine Änderungen (Tabelle 4.23, Eintrag 3). Erst bei 280 °C ist ein kleiner Rückgang des Enantiomerenüberschusses zu erkennen, einhergehend mit der Entstehung nicht weiter charakterisierter Nebenprodukte. Ein signifikanter Rückgang des *ee* ist erst ab 300 °C zu erkennen, wenn der chirale Ligand mehrfach hintereinander erhitzt wird (Tabelle 4.23, Einträge 7 & 8).

Tabelle 4.23: Enantiomerenüberschüsse des reisolierten (a*S*)-**L1** nach Erhitzen in Toluol. ^{a)}

Eintrag	Temperatur [°C]	Zeit [min]	ee [%] ^{b)}
1	(Edukt)	-	99.7%
2	240	20	99.7%
3	265	20	99.7%
4 ^{c)}	280	20	99.1%
5 ^{c)}	290	20	98.9%
6 ^{c)}	300	20	98.8%
7 ^{c)}	300	2 × 20 ^{d)}	96.8%
8 ^{c)}	300	3 × 20 ^{d)}	95.7%

a) Reaktionsbedingungen: 10 mg (a*S*)-**L1**, 1.5 mL Toluol, Mikrowellenreaktor. **b)** Bestimmung des Enantiomerenüberschuss durch Hinzufügen von je 10 μ L (-)-Nicotin und anschließender ¹H-NMR Analyse. **c)** Ab 280 °C sind einige Nebenprodukte im ¹H-NMR neben dem reisolierten Liganden erkennbar. **d)** (a*S*)-**L1** wurde in Toluol für 20 min auf 300 °C erhitzt, auf RT abgekühlt und erneut auf 300 °C erhitzt.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde der *in situ* aus (a*S*)-**L1**, Ti(O*i*-Pr)₄ und Wasser gebildete chirale Titankomplex für 20 min auf unterschiedliche Temperaturen erhitzt. Anschließend wurde der Titankomplex mit 6 M Salzsäure hydrolysiert und der chirale Ligand reisoliert und via ¹H-NMR analysiert.

Tabelle 4.24: Reisolierung von (a*S*)-**L1** nach Erhitzen des chiralen Titankomplexes in Toluol. ^{a)}

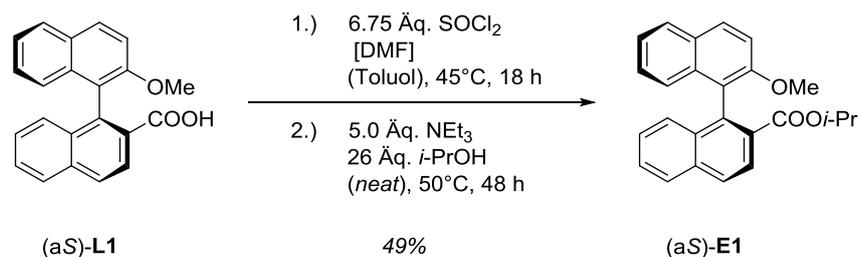
Eintrag	Temperatur	(a <i>S</i>)- L1 ^{b)} [%]	ee von (a <i>S</i>)- L1 [%]	Zugeordnete Nebenprodukte ^{b)}
1	240 °C	84	99.6%	1% (a <i>S</i>)- E1 ^{d)}
2	265 °C	81	99.5%	5% (a <i>S</i>)- E1 ^{d)}
3	290 °C	72	99.5%	16% (a <i>S</i>)- E1 ^{d)}

a) Reaktionsbedingungen: 32.8 mg **L1** (0.1 mmol, 1.0 \AA q), 29.9 μ L Ti(O*i*-Pr)₄, 1.8 μ L Wasser in 4 mL Toluol, 20 min, Mikrowellenreaktor. Aufarbeitung: Hydrolyse der Titankomplexe mit 6 M HCl_(aq). **b)** Ausbeuten wurden durch qNMR Analyse nach Zugabe von 20 μ L Tetradecan als internen Standard bestimmt. **c)** Bestimmung des Enantiomerenüberschuss durch Hinzufügen von je 20 μ L (-)-Nicotin zum reisolierten Rohprodukt und anschließender ¹H-NMR Analyse. **d)** Der Isopropylester **E1** wurde separat synthetisiert und die Peaks zweifelsfrei im ¹H-NMR Spektrum der Mischung zugeordnet. Weitere vorhandene Nebenprodukte konnten nicht zugeordnet werden.

Bei den Enantiomerenüberschüssen des reisolierten Liganden konnten keine signifikanten Änderungen im Vergleich zum Ausgangsmaterial festgestellt werden. Die Ursache hierfür könnte sein, dass die ohnehin sehr stabile Konfiguration des chiralen Liganden durch Koordination an das Titanzentrum nochmals fixiert wird.

Neben (a*S*)-**L1** konnte bei allen durchgeführten Experimenten im ¹H-NMR auch der Isopropylester (a*S*)-**E1** nachgewiesen werden. Je höher die Reaktionstemperatur, desto höher ist dabei auch der Anteil von (a*S*)-**E1** in der Reaktionslösung (Tabelle 4.24).

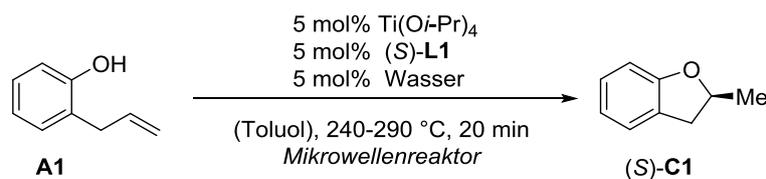
Um die Signale im ¹H-NMR Spektrum zweifelsfrei zuordnen zu können, wurde (a*S*)-**E1** aus (a*S*)-**L1** hergestellt (Schema 4.56). Die Signale der isolierten Verbindung stimmten mit den Signalen der Spezies im Reaktionsgemisch überein.



Schema 4.56: Synthese des Isopropylesters (a*S*)-**E1** ausgehend von (a*S*)-**L1**.

Schließlich wurde der chirale Ligand aus Reaktionsmischungen isoliert, welche unter den Bedingungen der titankatalysierten Hydroalkoxylierung mit 2-Allylphenol (**B1**) umgesetzt wurden. Hierzu wurde der Titankomplex mit 6 M Salzsäure und EDTA hydrolysiert, isoliert und anschließend via ¹H-NMR analysiert. Neben (a*S*)-**L1** wurde im ¹H-NMR abermals der Isopropylester (a*S*)-**E1** sowie der 2-Allylphenylsester (a*S*)-**E2** als Nebenprodukte identifiziert (Tabelle 4.25). Bei einer Reaktionstemperatur von 290 °C konnte nach der Reaktion (a*S*)-**L1** nicht mehr reisoliert werden (Tabelle 4.25, Eintrag 3). Durch GC-MS-Analyse der Reaktionsmischung bei 240 °C konnten neben **B1** und **C1** mehrere Dimerisierungsprodukte von **B1** gefunden werden. Eine Doppelbindungsisomerisierung von **B1** zu 2-(1-Prop-1-enyl)phenol (**B1'**) unter den katalytischen Bedingungen konnte nicht festgestellt werden. Dennoch kann diese Isomerisierung nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da **B1'** sich durch Oligomerisierungen der Analytik entzogen haben könnte.

Der Enantiomerenüberschuss des reisolierten chiralen Liganden (a*S*)-**L1** bei 240 °C, also der Reaktionstemperatur der titankatalysierten Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen, entspricht exakt dem Wert des Ausgangsmaterials (Tabelle 4.25, Eintrag 2). Bei 265 °C ist ein kleiner Rückgang des Enantiomerenüberschuss zu erkennen (Tabelle 4.25, Eintrag 3). Da bei 290 °C (a*S*)-**L1** nach der Umsetzung im Mikrowellenreaktor nicht mehr vorhanden war, konnte kein Enantiomerenüberschuss bestimmt werden.

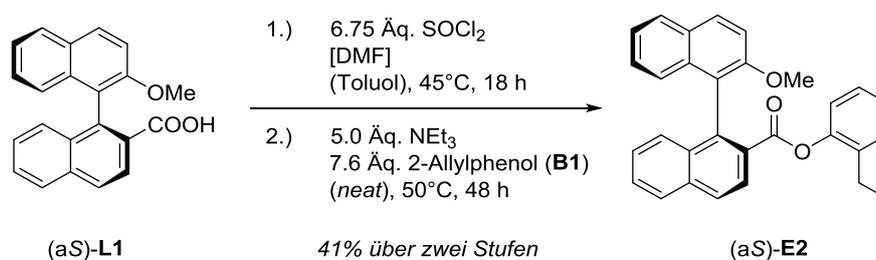
Tabelle 4.25: Reisolierung von (a*S*)-**L1** aus einer katalytischen Hydroalkoxylierung mit 2-Allylphenol. ^{a)}

Eintrag	Temperatur [°C]	(a <i>S</i>)- L1 ^{b)} [%]	ee von (a <i>S</i>)- L1 [%]	Zugeordnete Nebenprodukte ^{c)}
1	240	86	99.7%	7% (a <i>S</i>)- E1 4% (a <i>S</i>)- E2
2	265	61	99.4%	15% (a <i>S</i>)- E1 1% (a <i>S</i>)- E2
3	290	-	- ^{d)}	12% (a <i>S</i>)- E1 4% (a <i>S</i>)- E2

a) Reaktionsbedingungen: 32.8 mg **L1**, 29.9 μL Ti(Oi-Pr)_4 , 1.8 μL Wasser in 4 mL Toluol + 263 μL 2-Allylphenol, 20 min, Mikrowellenreaktor. Aufarbeitung: Hydrolyse der Titankomplexe mit 6 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ und 3.0 Äq. EDTA. (3 Tage rühren)

b) Ausbeuten wurden durch qNMR Analyse nach Zugabe von 20 μL Tetradecan als internen Standard bestimmt. **c)** Der Isopropylester **E1** und der 2-Allylphenylester **E2** wurden separat synthetisiert und die Peaks zweifelsfrei im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Mischung zugeordnet. Weitere vorhandene Nebenprodukte konnten nicht identifiziert werden. **d)** (a*S*)-**L1** nicht mehr vorhanden.

Analog zu (a*S*)-**E1** wurde auch (a*S*)-**E2** zur exakten Zuordnung der Signale im $^1\text{H-NMR}$ aus (a*S*)-**L1** synthetisiert (Schema 4.57).

**Schema 4.57:** Synthese des 2-Allylphenylesters (a*S*)-**E2** ausgehend von (a*S*)-**L1**.

Es bleibt festzuhalten, dass die konfigurationsale Stabilität des chiralen Liganden (a*S*)-**L1** unter den Reaktionsbedingungen der in dieser Arbeit präsentierten asymmetrischen titankatalysierten Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen gegeben ist. Bereits ohne Fixierung der Konfiguration des Liganden durch Koordination an das Titan-Zentralatom änderte sich der Enantiomerenüberschuss des eingesetzten chiralen Liganden bei Temperaturen von 240 °C nicht (Tabelle 4.23). Auch unter realistischen Reaktionsbedingungen sank der Enantiomerenüberschuss von (a*S*)-**L1** nicht (Tabelle 4.25).

4.6.2 Untersuchungen zur Struktur des chiralen Titankomplexes

Für ein tieferes Verständnis der titankatalysierten Hydroalkoxylierung sind Studien über die Natur des chiralen Titankomplexes unabdingbar.

Der verwendete Carboxylatoligand verfügt über zwei unterschiedliche koordinierende Gruppen mit insgesamt drei möglichen Koordinationsstellen. Somit sind sehr viele, unterschiedliche Bindungsmodi denkbar. HENRY *et al.* konnten für die Koordination von Salicylsäure, welche ebenfalls zwei koordinierend Gruppen mit drei möglichen Koordinationsstellen besitzt, an $\text{Ti}(\text{O}n\text{-Bu})_4$ dreizehn unterschiedliche Bindungsmodi nachweisen.^[148]

Zur Bildung der katalytisch aktivsten Titanspezies müssen cokatalytische Mengen an Wasser zugegen sein. Der Titankomplex wird dadurch partiell hydrolysiert. Alkoxygruppen werden durch Hydroxygruppen substituiert und kondensieren anschließend zu Polyoxotitanaten (Schema 4.56).^[149]



Schema 4.56: Schematische Darstellung der partiellen Hydrolyse von Titanalkoxiden mit Wasser.

Auch hierbei ist die Strukturvielfalt sehr ausgeprägt. So erhielten DAY, EBERPACHER und KLEMPERER *et al.* durch die Hydrolyse von Titan(IV)alkoxiden mit Wasser sieben- bis zwölkernige Komplexe.^[150,151] Zur Veranschaulichung sind in Abbildung 4.21 exemplarische verschiedene Kernstrukturen von Polyoxotitanaten dargestellt.^[150]

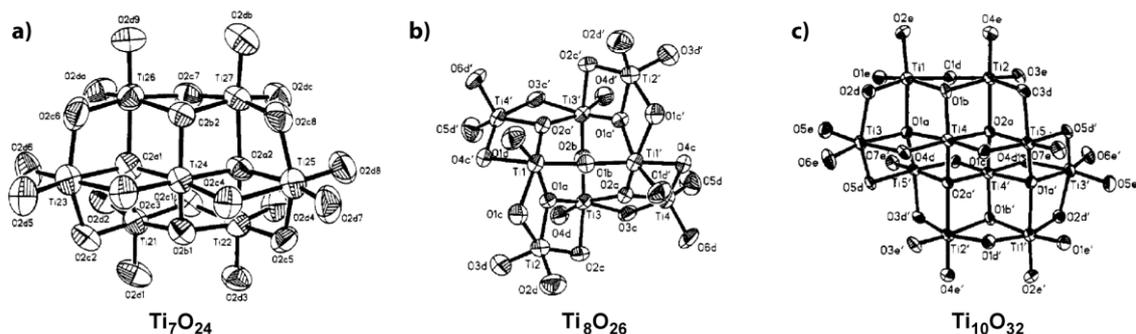


Abbildung 4.21: Kristallstrukturen unterschiedliche Kernstrukturen von Polyoxotitanaten, welche durch die Hydrolyse von Titan(IV)alkoxiden mit Wasser gewonnen wurden. **a)** Ti_7O_{24} -Kern des Komplexes $[\text{Ti}_7\text{O}_4](\text{OEt})_{20}$; **b)** Ti_8O_{26} -Kern des Komplexes $[\text{Ti}_8\text{O}_6](\text{OBz})_{20} \cdot \text{OEt}_2$; **c)** $\text{Ti}_{10}\text{O}_{32}$ -Kern des Komplexes $[\text{Ti}_{10}\text{O}_8](\text{OEt})_{24} \cdot \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$.^[150]

Um Aussagen über die molekulare Struktur des chiralen Titankatalysators und über den Einfluss des zugegebenen Wassers treffen zu können, wurden verschiedene *in situ* NMR-Experimente durchgeführt. Hierfür wurde (a*S*)-**L1** und $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ in perdeuteriertem Benzol gelöst und mit unterschiedlichen Mengen Wasser versetzt. Ausschnitte aus den ^1H -NMR Spektren dieser Experimente sind in Abbildung 4.22 dargestellt. Zur Analyse der Spektren wurde der Fokus auf die charakteristischen Signale der Methoxygruppe des chiralen Liganden (a*S*)-**L1** (Abbildung 4.22; rote Markierungen) und die Signale der beiden Methylgruppen der Isopropylgruppe der Titankomplexe (Abbildung 4.22, blaue Markierungen) gelegt. Zum Vergleich der entsprechenden Signale sind außerdem Ausschnitte aus den ^1H -NMR-Spektren von $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (Abbildung 4.22a) und (a*S*)-**L1** (Abbildung 4.22b) abgebildet.

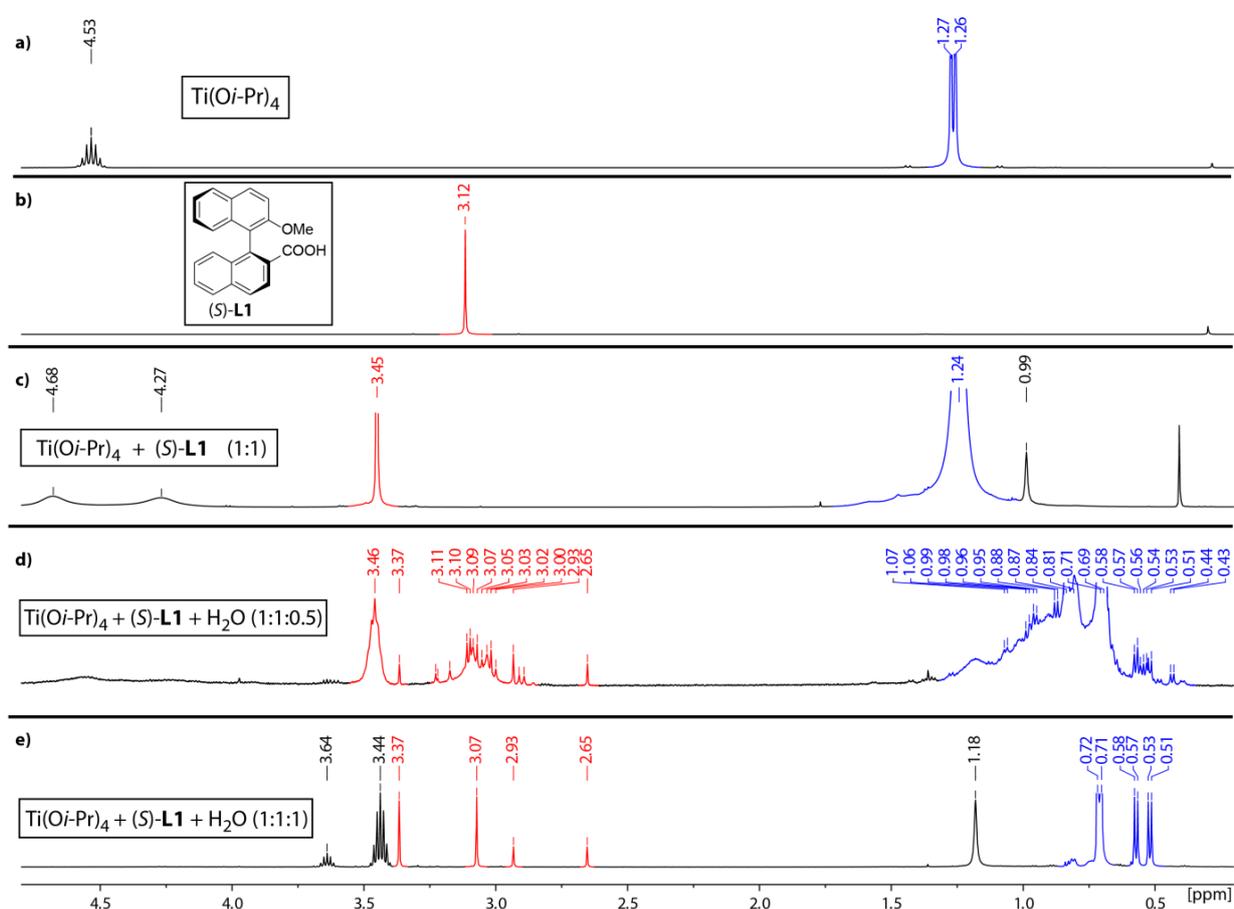


Abbildung 4.22: Ausschnitte aus den Spektren der *in situ* ^1H -NMR-Experimente des chiralen Titankomplexes. (500 MHz, Lösungsmittel: C_6D_6) **a)** $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ in C_6D_6 ; **b)** (a*S*)-**L1** in C_6D_6 ; **c)** $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1.0 Äq.) und (a*S*)-**L1** (1.0 Äq.) in C_6D_6 . **d)** $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1.0 Äq.), (a*S*)-**L1** (1.0 Äq.) und H_2O (0.5 Äq.) in C_6D_6 . **e)** $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1.0 Äq.), (a*S*)-**L1** (1.0 Äq.) und H_2O (1.0 Äq.) in C_6D_6 . Die charakteristischen Signale der Methoxygruppe des chiralen Liganden (a*S*)-**L1** sind rot markiert, die charakteristischen Signale der Methylgruppen der Isopropylgruppe des Titankomplexes und sowie von freiem Isopropanol sind blau markiert.

Das Spektrum von $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ in Abbildung 4.22a zeigt erwartungsgemäß die beiden charakteristischen Signale der Isopropylgruppe bei $\delta = 1.26$ ppm (d, 6 H) und 4.53 ppm (sept, 1 H) auf. Das Signal der Methoxygruppe des Liganden (*aS*)-**L1** in C_6D_6 erscheint bei 3.12 ppm (Abbildung 4.22b).

Die Koordination von (*aS*)-**L1** an das Titanzentrum führte zu einer Tieffeldverschiebung des Signals der Methoxygruppe des chiralen Liganden (Abbildung 4.22c; 3.12 ppm \rightarrow 3.45 ppm). Deutlich erkennbar sind auch die Unterschiede für die Isopropylgruppen des Titankomplexes: Während von $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ sehr scharfe Signale erhalten wurden (Abbildung 4.22a), wies das ^1H -NMR-Spektrum der Lösung aus $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4 + (\text{aS})\text{-L1}$ (1:1) für die Isopropylgruppe deutlich breitere Signale auf (Abbildung 4.22c; $\delta = 1.24, 4.27$ und 4.68 ppm). Außerdem führte die Koordination des chiralen Liganden zur Aufspaltung der Signale der Isopropylgruppen. Anstatt wie im ^1H -NMR-Spektrum von $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ ein Signal bei $\delta = 4.53$ ppm sind in Abbildung 4.23c zwei Signale bei $\delta = 4.27$ und $\delta = 4.68$ ppm zu erkennen. Aufgrund der Verbreiterung konnte die Multiplizität der Signale nicht mehr aufgelöst werden. Die breiten Signale deuten auf eine hohe Moleküldynamik des gebildeten Titankomplexes hin. Denkbar ist auch ein ständiger Ligandaustausch von freiem Isopropanol mit dem neu gebildeten Titancarboxylato-Komplex. Dieses Gleichgewicht würde auch erklären, warum speziell die Signale der Isopropylgruppen breite Linien aufweisen.

Durch die Zugabe von Wasser änderte sich das Bild (Abbildung 4.22d): Wo bislang nur ein Signal für die Methoxygruppe des Liganden zu erkennen war, wurden nun zwischen $\delta = 3.45$ und 2.65 ppm eine Vielzahl an Signalen sichtbar. Auch im Bereich für die charakteristischen Signale für die Isopropylgruppe zeigten sich nun mehrere schärfere Signale, überlagert vom Signal des freien Isopropanols ($\delta = \sim 0.77$ ppm). Dennoch sind die Signale weiterhin relativ breit. Im Vergleich zum Spektrum in Abbildung 4.22d ist die Moleküldynamik deutlich eingeschränkt. Ursache hierfür könnte die Verbrückung der Titanzentren durch Oxo- oder Hydroxobrücken sein.

Liegt eine äquimolare Mischung von $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, (*aS*)-**L1** und Wasser vereinfachte sich das ^1H -NMR-Spektrum deutlich (Abbildung 4.22e). Anstatt der Vielzahl von Signalen für die Methoxygruppe des chiralen Liganden waren nur noch vier scharfe Signale zu erkennen (Abbildung 4.22e; $\delta = 3.37, 3.07, 2.93$ und 2.65 ppm). Auffällig ist, dass die Signale bei $\delta = 3.37$ und 3.07 ppm sowie die Signale bei $\delta = 2.93$ und 2.65 ppm jeweils gleiche Intensitäten aufweisen. Durch Vergleich der entsprechenden Integrale ließen sich dem intensiveren Signalpaar $\delta = 3.37/3.07$ ppm zudem die beiden Dubletts der Isopropylgruppe

bei $\delta = 0.52$ und 0.57 ppm, sowie das Septett bei 3.64 ppm zuordnen. Die Signale bei $\delta = 3.44$ ppm (sept, 1 H) und bei 0.72 ppm (d, 6 H) wurden durch freies Isopropanol hervorgerufen. Dem Signalpaar bei $\delta = 2.93/2.65$ ppm ließen sich in den in situ NMR Experimenten keine Signale einer Isopropylgruppe zweifelsfrei zuordnen, da diese von den Signalen des freien Isopropanols überlagert werden.

Die Signale im ^1H -NMR-Spektrum in Abbildung 4.22e deuten darauf hin, dass zwei unterschiedliche Titankomplexe gebildet wurden (**K1a** und **K1b**). Da für jede gebildete Spezies je zwei Signale für die Methoxygruppe von (a*S*)-**L1** erhalten wurde, ist davon auszugehen, dass es sich bei den gebildeten Titankomplexen um mehrkernige Komplexe mit je zwei chemisch nicht äquivalenten Liganden pro Komplex handelt.

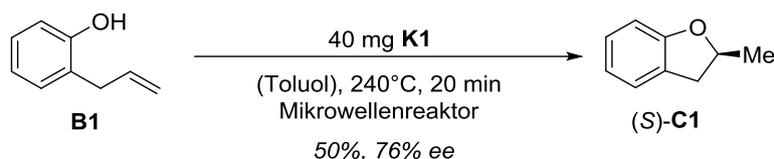
Das Stoffmengenverhältnis der beiden gebildeten Titanspezies **K1a** und **K1b** unterliegt keiner festen Zahl, sondern variierte von Versuch zu Versuch. Auch zwischen der Konzentration der Katalysatorlösung und dem Stoffmengenverhältnis der Titanspezies konnte keine Korrelation erkannt werden. Allerdings weisen die Signale für **K1a** bei $\delta = 3.37/3.07$ ppm im ^1H -NMR-Spektrum stets eine höhere Intensität auf als die Signale für **K1b** bei $\delta = 3.93/2.65$ ppm. Da die Ergebnisse der titankatalysierten Hydroalkoxylierung gut reproduzierbar sind, scheint das Verhältnis der beiden chiralen Titankomplexe unerheblich für den Erfolg der Katalyse zu sein.

Durch die Zugabe von weiteren Äquivalenten Wasser wurden keine neuen Signale im ^1H -NMR-Spektrum erhalten. Es konnte auch kein Zusammenhang zwischen dem Verhältnis von **K1a** und **K1b** und der Menge des zugesetzten Wassers festgestellt werden. Die Lösung trübte sich allerdings ab einem Wasseranteil von 2.5 Äquivalenten deutlich ein, was ein Indiz für die Bildung von TiO_2 als Produkt der vollständigen Hydrolyse des Titankomplexes ist.

K1a und **K1b** konnten im ^1H -NMR-Spektrum auch identifiziert werden, wenn eine Mischung aus (a*S*)-**L1** und $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1:1) schrittweise durch Zugabe von je 0.5 Äquivalenten Wasser hydrolysiert wurde. Interessanterweise kann dabei beobachtet werden, dass nach Zugabe von weiteren Äquivalenten Wasser das Verhältnis der beiden Titanspezies sich immer wieder änderte. Auch bei diesen Experimenten konnte keine Korrelation zwischen der Menge des zugesetzten Wassers und dem Verhältnis von **K1a** zu **K1b** festgestellt werden.

In einem weiteren Experiment wurden die gebildeten Titanspezies isoliert. Nach Trocknung am Hochvakuum wurde ein gelbes Pulver (**K1**) erhalten. Im ^1H -NMR-Spektrum konnten wieder die charakteristischen Signale der beiden Titanspezies **K1a** und **K1b** nachgewiesen werden. Auch im ^{13}C -NMR-Spektrum sind die beiden Spezies zu unterscheiden.

Mit diesem isolierten Feststoff wurde nun die titankatalysierte Hydroalkoxylierung mit 2-Allylphenol (**B1**) als Substrat durchgeführt: Bei einer Reaktionszeit von 20 min wurde (*S*)-2-Methylcumaran [(*S*)-**C1**] mit einer Ausbeute von 50% und ein Enantiomerenüberschuss von 76% erhalten (Schema 4.58). Zum Vergleich: Bei der Cyclisierung mit dem *in situ* aus $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, (*aS*)-**L1** und Wasser (je 5 mol%) gebildetem Katalysator konnte bei gleicher Reaktionszeit (*S*)-**C1** mit 54% Ausbeute und 75% *ee* erhalten werden.



Schema 4.58: Titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol (**B1**) zu (*S*)-2-Methylcumaran [(*S*)-**C1**] mit dem zuvor isolierten Titankomplex **K1** als Katalysator.

Um mehr über die molekulare Zusammensetzung von **K1** zu erfahren, wurde der Komplex massenspektrometrisch untersucht. Bei einem FAB-MS Experiment konnte dabei ein Signal bei $m/z = 1819.7$ detektiert werden.¹ Dies würde auf einen vierkernigen oxo- und hydroxo-verbrückten Titankomplex mit der Formel $\text{Ti}_4(\mu\text{-O})_2(\text{OH})_4[(\text{aS})\text{-L1}]_4(\text{O}i\text{-Pr})_4$ hinweisen ($m/z = 1819.7$, $[\text{M} - \text{OH}]^+$).

Im FAB-MS-Spektrum findet sich zudem noch ein weiteres Signal bei $m/z = 1551.8$, dies konnte jedoch keiner Summenformel zugeordnet werden.

¹ Das vollständige FAB MS Spektrum ist im Anhang abgebildet.

Wie bereits in Abschnitt 4.1 diskutiert wurde, ändert sich die Titanspezies durch die Zugabe von 2-Allylphenol deutlich. Optisch ist dies durch den Farbumschlag der Lösung von farblos/gelb zu orange/rot zu erkennen (Abbildung 4.2). Daher wurde untersucht, in wie weit sich die NMR-Spektren bei Zugabe von 2-Allylphenol verändern. **K2** bezeichnet die Titanspezies, welche durch Komplexierung von $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, (a*S*)-**L1** und Wasser (je 1.0 Äq.) sowie 2-Allylphenol (**B1**; 5.0 Äq.) erhalten wurde. Nach der Komplexierung in Toluol wurde **K2** als roter Feststoff durch Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und nach Waschen mit Pentan erhalten. Der Vorteil der Betrachtung der NMR-Spektren der isolierten und am Hochvakuum getrockneten Komplexe im Vergleich zu den Spektren der *in situ* generierten Komplexe besteht darin, dass die Signale von freiem Isopropanol und freiem 2-Allylphenol die Signale der Titanspezies nicht überlagern können.

In Abbildung 4.23 sind die ^1H -NMR-Spektren von 2-Allylphenol (**B1**; Abbildung 4.23c) sowie der Komplexe **K1** (Abbildung 4.23b) und **K2** (Abbildung 4.23c) dargestellt. Das ^1H -NMR-Spektrum von **K2** (Abbildung 4.23c) weist zwei Methoxy-Signale mit denselben Integralen bei $\delta = 3.68$ ppm (s, 3 H) und 3.12 ppm (s, 3 H) auf (rote Markierungen). Zudem sind im ^1H -NMR-Spektrum von **K2** keine Signale mehr zu erkennen, die auf eine Isopropylgruppe hindeuten (blaue Markierungen). Durch die Zugabe von 2-Allylphenol bei der Bildung von **K2** wurde Isopropoxid vollständig von 2-Allylphenolat als Ligand verdrängt. Die Signale der Protonen der Allylseitenkette von komplexiertem **B1** sind in Abbildung 4.23c grün markiert. Die chirale Umgebung des Komplexes führt zu einer Aufspaltung der Signale der allylischen Protonen in zwei Dubletts von Dubletts [$\delta = 2.78$ ppm (dd, 2 H) und $\delta = 3.06$ ppm (dd, 2 H)]. Insgesamt können im ^1H -NMR-Spektrum von **K2** 48 Protonen identifiziert werden. Dies entspricht zwei 2-Allylphenolat-Liganden und zwei (a*S*)-**L1**. Mit der Erkenntnis aus den zuvor durchgeführten Experimenten, dass weiterhin ein oxo- oder hydroxyverbrückter multinuclearer Komplex vorliegt kann eine Formel von $\text{Ti}_{2n}(\mu\text{-O})_x(\text{OH})_y[(\text{a}i\text{S})\text{-L1}]_{2n}(\text{2-Allylphenolat})_{2n}$ postuliert werden.

Im Gegensatz zum ^1H -NMR-Spektrum von **K1** ist im Spektrum von **K2** nur eine Titanspezies erkennbar. Dies erklärt auch, warum das variable Verhältnis von **K1a** und **K1b** keinen Einfluss auf das Katalyseergebnis hat.

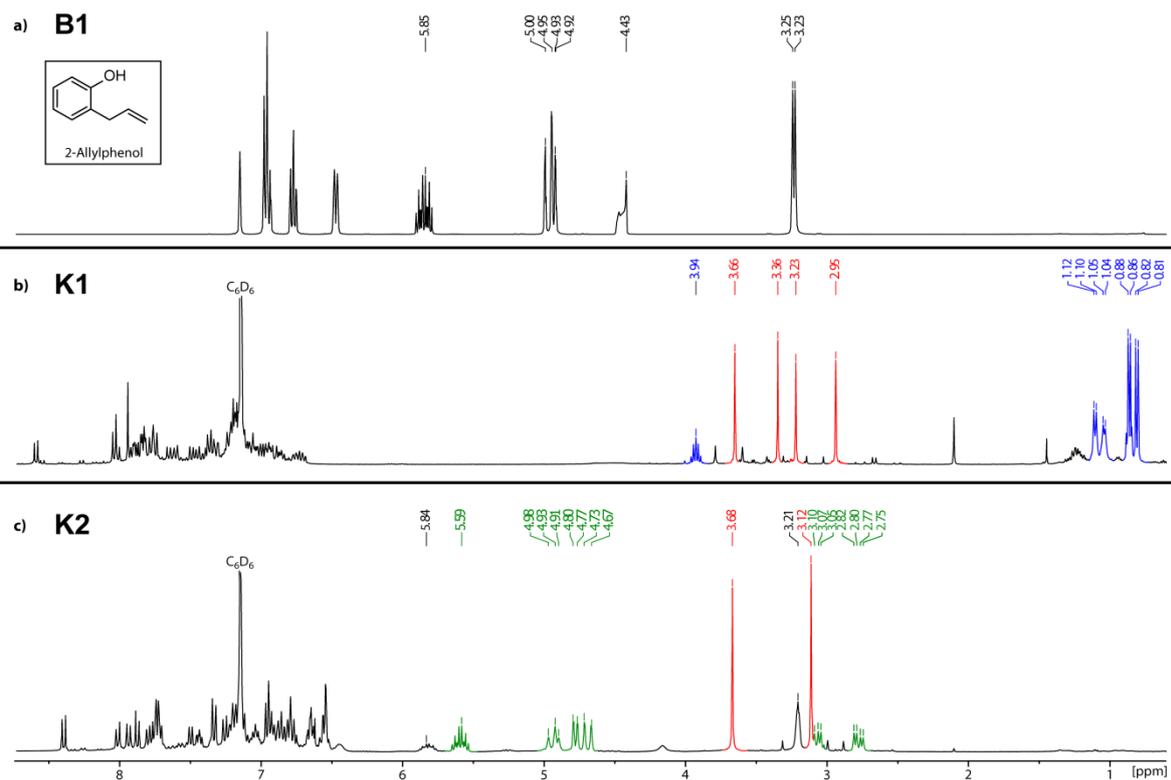


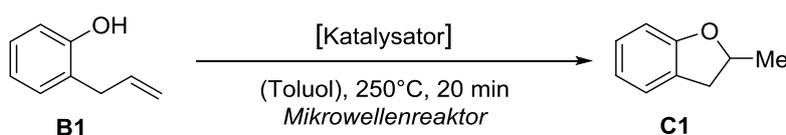
Abbildung 4.23: 1H -NMR Spektren (500 MHz, C_6D_6) von a) 2-Allylphenol (**B1**), b) der chiralen Titanspezies **K1** und c) der Titanspezies **K2**. Alle Spektren wurden in C_6D_6 aufgenommen. Farblich markiert sind die charakteristischen Signale der Methoxygruppe des chiralen Liganden (a δ)-**L1** (rot), die Signale, die durch Isopropylgruppen hervorgerufen werden (blau) und Signale, welche durch komplexiertes 2-Allylphenol verursacht werden (grün).

5 Weitere potentielle Metallkatalysatoren

Dieses Kapitel soll einen kurzen Überblick über weitere Screening-Experimente geben, die durchgeführt wurden, um neue Metallkatalysatoren für die Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen zu identifizieren.

Die bislang erfolgreich getesteten Metallkatalysatoren waren Metall-2-allylphenolate, die durch einen Ligandaustausch von 2-Allylphenol (**B1**) mit Metallalkoxid erhalten wurden. Durch den Umsatz von Basen wie KO t -Bu und KOH mit 2-Allylphenol könnten Kalium-2-allylphenolate erhalten werden, welche potentielle Katalysatoren für Hydroalkoxylierungen darstellen. In einem Screening wurden diverse Alkalimetall-Basen als potentielle Katalysatorvorläufer getestet (Tabelle 5.1). Allerdings konnte ausschließlich mit KO t -Bu eine sehr geringe Ausbeute an 2-Methylcumaran (**C1**) erzielt werden (Tabelle 5.1, Eintrag 1). Durch Verwendung überstöchiometrischer Mengen an KO t -Bu konnte die Umlagerung der Doppelbindung in 2-Allylphenol (**B1**) zu 2-(Prop-1-en-1-yl)phenol (**B1'**) erreicht werden (Schema 1.4; Seite 20). **B1'** bildet sowohl mit Al(O i -Pr) $_3$ als auch mit dem chiralen Titankatalysator unter den Reaktionsbedingungen der Hydroalkoxylierung Oligomere (siehe Schema 1.4, Seite 21). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der hier untersuchten Reaktionsmischung konnten jedoch keine Indizien für die Bildung von **B1'** oder die Bildung von Oligomeren gefunden werden.

Tabelle 5.1: Basen als potentielle Katalysatoren für die Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen. ^{a)}

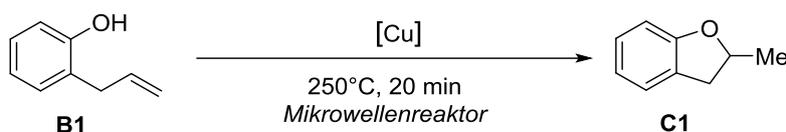


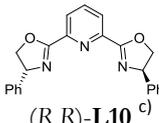
Eintrag	Katalysator [10 mol%]	Ausbeute ^{b)} [%]
1	KO t -Bu	4 (52% B1)
2	K $_2$ CO $_3$	-
3	KOH	-
4	Na $_2$ CO $_3$	-
5	NaOH	-

a) Reaktionsbedingungen: 2.0 mmol **B1**, 2 mL Toluol. **b) b)** Qualitative Analyse der Reaktionsmischungen erfolgte durch GC-MS-Analyse der Reaktionsmischungen. Bei Detektion von **C1** wurde die Ausbeute anschließend durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als interner Standard quantifiziert.

Als erfolgsversprechend wurde auch die Verwendung von Kupferverbindungen als potentielle Katalysatoren angesehen. Kupferverbindungen haben das Potential sowohl die Hydroxygruppe, als auch die Doppelbindung des 2-Allylphenols zu aktivieren. In einem ersten Screening wurden verschiedene Kupferverbindungen als Katalysatorvorläufer in Kombination mit unterschiedlichen Liganden getestet. Ein Problem stellte dabei die Löslichkeit der verwendeten Kupferverbindungen dar. Letztlich konnte mit keinem getesteten katalytischen System ein signifikanter Umsatz festgestellt werden (Tabelle 5.2).

Tabelle 5.2: Screening von Kupferverbindungen als potentielle Katalysatoren für Hydroalkoxylierung.^{a)}

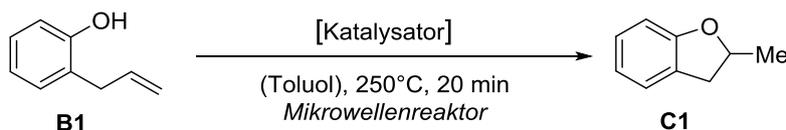


Eintrag	Katalysator [10 mol%]	Ligand	Lösungsmittel	Ausbeute ^{b)} [%]
1	Cu(acac) ₂	-	Toluol	- (90% B1)
2	Cu(OAc) ₂	-	Toluol	- (76% B1)
3	Cu(salen)	-	Toluol	- (94% B1)
4	[Cu(MeCN) ₄]PF ₆	-	Toluol	3 (90% B1)
5	[Cu(MeCN) ₄]PF ₆	50 mol% 2,4,6-Collidin ^{c)}	Toluol	4 (78% B1)
6	[Cu(MeCN) ₄]PF ₆	20 mol% 2,2'-Bipyridin ^{c)}	Toluol	- (90% B1)
7	[Cu(MeCN) ₄]PF ₆	50 mol% 2,4,6-Collidin ^{c)}	Benzonitril	- (95% B1)
8	[Cu(MeCN) ₄]PF ₆	50 mol% 2,4,6-Collidin ^{c)}	2-Methoxyethanol	1 (85% B1)
9	[Cu(MeCN) ₄]PF ₆	50 mol% 2,4,6-Collidin ^{c)}	Propylenglykol	- (99% B1)
10	[Cu(MeCN) ₄]PF ₆	50 mol% 2,4,6-Collidin ^{c)}	1,4-Dioxan	<1% (65% B1)
11	[Cu(MeCN) ₄]PF ₆	50 mol% 2,4,6-Collidin ^{c)}	DMF	- (99% B1)
12	[Cu(MeCN) ₄]PF ₆	-	2,4,6-Collidin	<1% (90% B1)
13	[Cu(MeCN) ₄]PF ₆	10 mol% (a,S)- L1 ^{c)}	Toluol	- (85% B1)
14	[Cu(MeCN) ₄]PF ₆	10 mol% (a,R)- L2 ^{c)}	Toluol	5 (84% B1)
15	[Cu(MeCN) ₄]PF ₆	10 mol%  (R,R)- L10 ^{c)}	Toluol	- (85% B1)

a) Reaktionsbedingungen: 2.0 mmol **B1**, 2 mL Lösungsmittel. **b)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als interner Standard bestimmt. **c)** Präkomplexierung des Kupfervorläufers mit dem Liganden für 15 min bei 120 °C im Mikrowellenreaktor.

Des Weiteren wurde das Screening auf unterschiedliche Metallacetylacetonate ausgeweitet – allerdings ohne die Metallvorläufer mit Liganden zu modifizieren (Tabelle 5.3). Signifikante Ausbeuten von 2-Methylcumaran (**C1**) konnten nur mit $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ (Tabelle 5.3, Eintrag 6) erhalten werden.

Tabelle 5.3: Metallacetylacetonate als potentielle Katalysatoren für Hydroalkoxylierung. ^{a)}



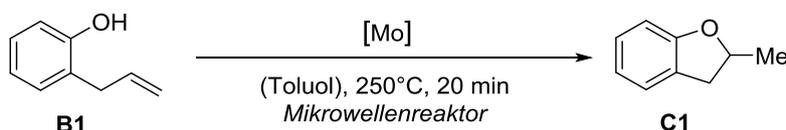
Eintrag	Katalysator [10 mol%]	Ausbeute ^{b)} [%]
1	$\text{Ca}(\text{acac})_2$	-
2	$\text{Zr}(\text{acac})_4$	-
3	$\text{Hf}(\text{acac})_4$	-
4	$\text{VO}(\text{acac})_2$	-
5	$\text{Cr}(\text{acac})_3$	-
6	$\text{MoO}_2(\text{acac})_2$	11 (72% B1)
7	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	-
8	$\text{Ru}(\text{acac})_3$	3 (18% B1)
9	$\text{Ni}(\text{acac})_2$	2 (5% B1)
10	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	2 (56% B1)
11	$\text{Zn}(\text{acac})_2$	-

a) Reaktionsbedingungen: 2.0 mmol **B**, 2 mL Toluol. **b)** Qualitative Analyse der Reaktionsmischungen erfolgte durch GC-MS-Analyse der Reaktionsmischungen. Bei Detektion von **C1** wurde die Ausbeute anschließend durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als interner Standard quantifiziert.

Nach dem mit $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ geringe, aber signifikante Ausbeuten von 2-Methylcumaran (**C1**) erzielt werden konnten, wurde durch Modifikation verschiedener Molybdänvorläufer mit unterschiedlichen Liganden versucht, die Aktivität des Katalysators zu erhöhen (Tabelle 5.4). Mit (aR)-**L2** konnten dabei immerhin 24% Ausbeute an **C1** erreicht werden (Tabelle 5.4, Eintrag 3). Mit den anderen getesteten Liganden konnten dagegen keine Verbesserungen erzielt werden (Tabelle 5.4, Einträge 2, 4 & 5). Alle Produkte – auch aus Katalysen mit chiralen Liganden – waren jedoch racemisch.

Mit $\text{Mo}(\text{CO})_6$ konnte in keinem der durchgeführten Experimente eine selektive Cyclisierung von **B1** zu **C1** erreicht werden (Tabelle 5.4, Einträge 6 – 10).

Tabelle 5.4: Molybdänverbindungen als potentielle Katalysatoren für Hydroalkoxylierung. ^{a)}

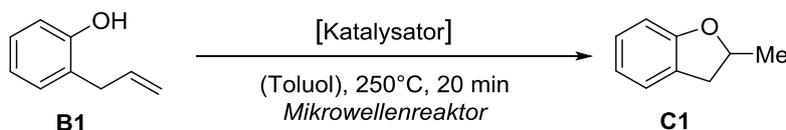


Eintrag	Katalysator [10 mol%]	Ligand	Ausbeute ^{b)} [%]	
1	$\text{MoO}_2(\text{acac})_2$	-	11	(72% B1)
2	$\text{MoO}_2(\text{acac})_2$	(aS)- L1	8	(73% B1)
3	$\text{MoO}_2(\text{acac})_2$	(aR)- L2	24	(64% B1)
4	$\text{MoO}_2(\text{acac})_2$	(R,R)- L10	<1	(79% B1)
5	$\text{MoO}_2(\text{acac})_2$	Salen	-	(92% B1)
6	$\text{Mo}(\text{CO})_6$	-	-	(<1% B1)
7	$\text{Mo}(\text{CO})_6$	(aS)- L1	-	(1% B1)
8	$\text{Mo}(\text{CO})_6$	(aR)- L2	<10 ^{c)}	(2% B1)
9	$\text{Mo}(\text{CO})_6$	(R,R)- L10	2	(5% B1)
10	$\text{Mo}(\text{CO})_6$	Salen	-	(38% B1)

a) Reaktionsbedingungen: 2.0 mmol **B1**, 2 mL Lösungsmittel. **b)** Ausbeuten wurden durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradecan als interner Standard bestimmt. **c)** Quantifizierung auf Grund der Vielzahl gebildeter Reaktionsprodukte und der Überlappung der entsprechenden Signale im ¹H-NMR nicht exakt möglich

Nach den erfolgreichen Hydroalkoxylierung mit Al_2O_3 und TiO_2 als Katalysatoren wurden schließlich noch einige Metalloxide auf ihre Eignung als Katalysatoren in der Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen getestet. Dabei konnten mit keiner der getesteten Verbindungen eine Selektive Reaktion von 2-Allylphenol (**B1**) zu 2-Methylcumaran (**C1**) festgestellt werden (Tabelle 5.5).

Tabelle 5.5: Metalloxide als potentielle Katalysatoren für Hydroalkoxylierung. ^{a)}



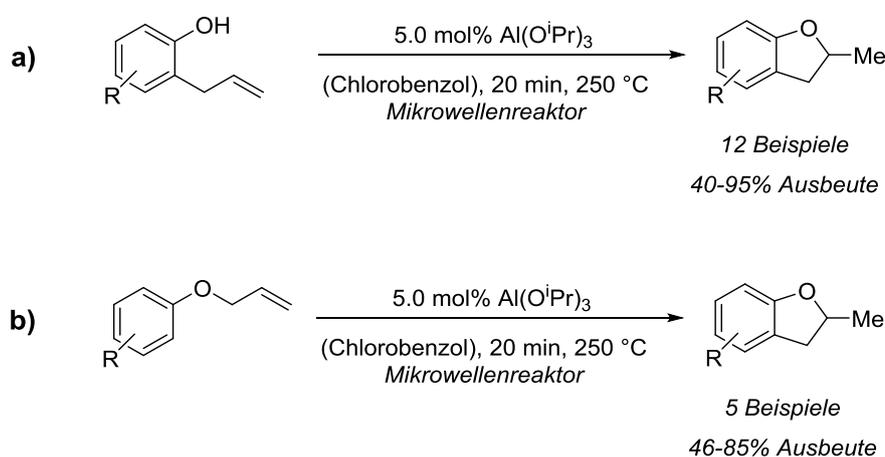
Eintrag	Katalysator	Ausbeute ^{b)} [%]
1	CaO	-
2	V ₂ O ₅	5 (66% B1)
3	Sb ₂ O ₃	-
4	MoO ₃	-
5	WO ₃	8 (77% B1)
6	MnO ₂	-
7	RuO ₂	2 (18% B1)
8	Cu ₂ O	-
9	CuO	2 (72% B1)
10	GeO ₂	-
11	Bi ₂ O ₃	-
12	SeO ₂	10 (6% B1)

a) Reaktionsbedingungen: 2.0 mmol **B**, 2 mL Toluol. **b)** Qualitative Analyse der Reaktionsmischungen erfolgte durch GC-MS-Analyse der Reaktionsmischungen. Bei Detektion von **C1** wurde die Ausbeute anschließend durch qNMR-Analyse unter Verwendung von Tetradekan als interner Standard quantifiziert.

6 Fazit & Ausblick

Mit der vorliegenden Arbeit ist es gelungen Metallalkoxide als Katalysatoren für die intramolekulare Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen zu etablieren. Durch die Verwendung schwach LEWIS-saurer Alkoxiden anstelle von Metalltriflaten konnte eine „versteckte Brønsted-Säurekatalyse“ ausgeschlossen werden.

Mit $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ konnte dabei eine umfangreiche Bandbreite an verschiedenen 2-Allylphenolen cyclisiert werden (Schema 6.1a). Auch eine Tandem-CLAISEN-Umlagerung-Hydroalkoxylierung von ausgewählten Allylarylethern konnte realisiert werden. (Schema 6.1b). Hervorzuheben ist die große Toleranz der Reaktion gegenüber unterschiedlichsten funktionellen Gruppen.

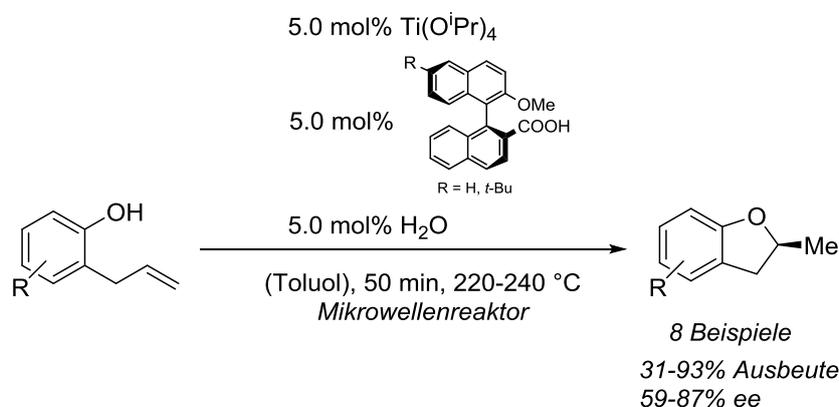


Schema 6.1: Zusammenfassung der aluminiumkatalysierten Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen (**a**) und der Tandem-Claisen-Umlagerung-Hydroalkoxylierung von Allylarylethern (**b**) im Mikrowellensynthesereaktor bei 250 °C.

Die asymmetrischen intramolekularen Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen stellt eine bedeutende Innovation da. Mit einem neu entwickelten *in situ* generierten chiralen multinuclearen Titankomplex konnten Enantioselektivitäten von bis zu 87% *ee* erreicht werden (Schema 6.2). Es handelt sich dabei um die erste asymmetrischen Hydroalkoxylierung von nicht-aktivierten Alkenen.

Die hohen Enantiomerenüberschüsse der Reaktionsprodukte sind umso erstaunlicher wenn man bedenkt, dass die Reaktionen bei Temperaturen von 220–240 °C durchgeführt wurden. Die hier präsentierte asymmetrische titankatalysierte Hydroalkoxylierung stellt damit die „heißeste“ bekannte asymmetrische Katalyse dar.^[88]

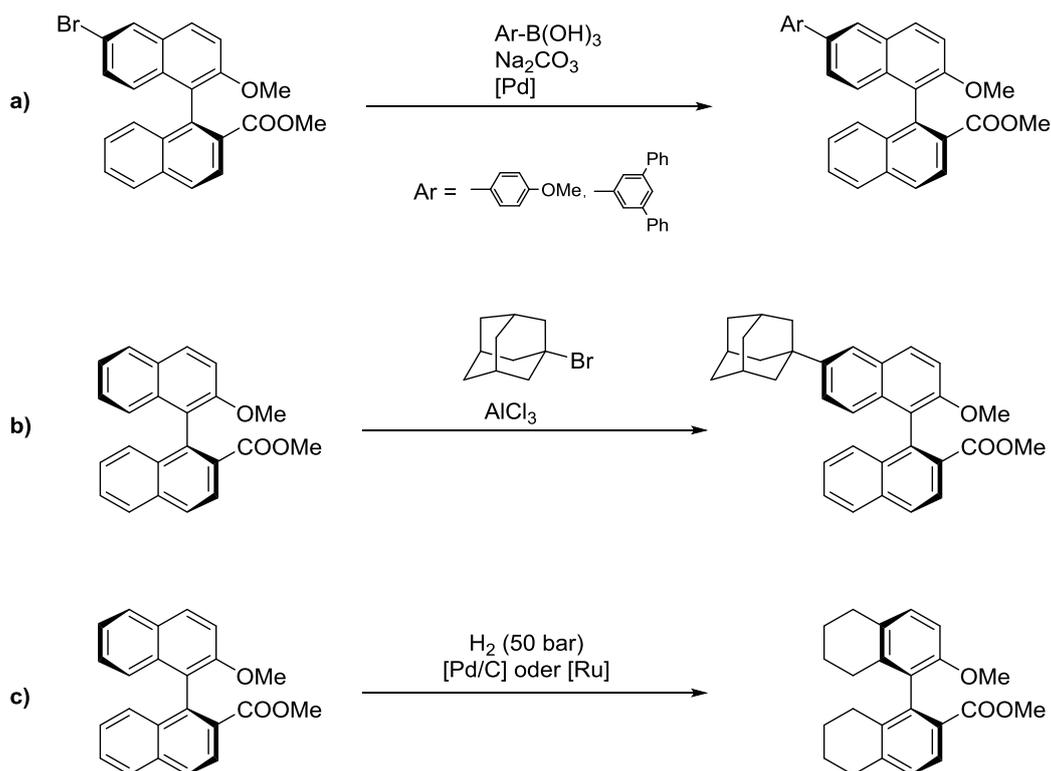
Außerdem konnte eine neue Ligandklasse etabliert werden: Die in dieser Arbeit verwendeten 2'-Methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäuren wurden zuvor noch nie als Liganden in der asymmetrischen Katalyse verwendet.



Schema 6.2: Zusammenfassung der asymmetrischen titankatalysierten Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen zu (*S*)-2-Methylcumaranen im Mikrowellensynthesereaktor bei Temperaturen von 220 – 240 °C.

Eine Herausforderung für die Zukunft ist die Erweiterung der Reaktion auf weitere Substrate – vielleicht sogar die Realisierung einer intermolekularen Hydroalkoxylierung. Gerade die geringe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen stellt aktuell ein Problem für die breite Anwendung der hier präsentierten Methode dar.

Um die Selektivität des chiralen Katalysators weiter zu erhöhen, könnten weitere Modifikationen des chiralen Liganden nützlich sein. Bislang konnten mit sterisch anspruchsvollen elektronenreichen Gruppen in 6'-Position der Leitstruktur (*aS*)-**L1** die besten Resultate erzielt werden – ein wichtiger Anhaltspunkt für weitere Modifikationen. Eine Möglichkeit um rasch neue Liganden zu synthetisieren besteht in der Kreuzkupplung des Esters (*aS*)-**20a** mit unterschiedlichen Boronsäuren (Schema 6.3a). Außerdem wären weitere Modifizierungen durch elektrophile aromatische Substitutionen denkbar (Schema 6.3b). Auch die teilweise Hydrierung des chiralen Binaphthylrückgrats von (*aS*)-**L1** wäre eine interessante Reaktion, um einen weiteren elektronenreichen chiralen Biarylliganden zu synthetisieren (Schema 6.3c).^[152,153] Allerdings besteht bei der Hydrierung das Risiko auch die Estergruppe zum Alkohol zu reduzieren.^[153]



Schema 6.3: Mögliche weitere Ligandmodifikationen um die Selektivität der asymmetrischen titankatalysierten Hydroalkoxylierung weiter zu erhöhen.

Durch NMR-Studien und FAB-MS-Experimente konnten belegt werden, dass es sich bei dem *in situ* generierten chiralen Titanspezies um einen mehrkernigen Titankomplex handelt. Die exakte molekulare Struktur der gebildeten Titanspezies bleibt jedoch weiter unklar. Aufschluss über die Struktur könnte eine Röntgenstrukturanalyse der Titanspezies liefern.

Um neue potentielle Katalysatoren zu entdecken, würde ein ausgedehntes Reaktionsscreening benötigt werden. Durch die bislang durchgeführten Versuche konnten nur mit einigen Borverbindungen, in Kombination mit Salicylsäure oder Weinsäure als Ligand, und mit $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ geringe aber signifikante Umsätze erzielt werden.



Teil C Experimenteller Teil

1 Geräte & Methoden

1.1 Lösungsmittel & Reagenzien

Kommerziell erhältliche **Chemikalien** wurden, wenn nicht anders vermerkt, direkt und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Lösungsmittel für Reaktionen wurden in Synthesequalität (Reinheit >99.5%) bezogen und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Lösungsmittel für säulenchromatographische Trennungen wurden vor Verwendung einfach am Rotationsverdampfer destilliert.

Trockene Lösungsmittel wurden nach Filtration über Aluminiumoxid erhalten und unter Argonatmosphäre über Molekularsieb (3 Å) aufbewahrt. Der Wassergehalt der verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel wurde regelmäßig mit Hilfe einer Karl-Fischer-Titrationsapparatur überprüft. Hydrolyseempfindliche Chemikalien wurden unter Argonatmosphäre aufbewahrt. Bei sauerstoffempfindlichen Reaktionen wurde das Lösungsmittel vor Gebrauch durch Einleiten von Argon (15 min) entgast.

K_2CO_3 , KOH und K_3PO_4 wurden vor Verwendung fein gemörsert.

Unter **CLAISEN-Alkali** versteht man eine Lösung aus 200 g KOH in 100 mL Wasser und 200 mL Methanol.

2-Allylphenol wurde vor Verwendung destilliert, und unter Argonatmosphäre aufbewahrt. Vor der Verwendung in der titankatalysierten Hydroalkoxylierung wurde 2-Allylphenol über 4 Å Molekularsieb unter Argonatmosphäre aufbewahrt. Dabei ist darauf zu achten, dass das verwendete 2-Allylphenol nicht länger als eine Woche über Molekularsieb gelagert wird.

1.2 Geräte

Als **Heizbäder** dienten Silikonölbäder, deren Temperatur durch ein Kontakthermometer überwacht wurde.

Als **Kühlbäder** wurden folgende Kältemischungen verwendet:

0 °C: Wasser/Eis

-78 °C: Aceton/Trockeneis

-90 °C: Hexan/flüssiger Stickstoff

Alle **mikrowellenunterstützten Reaktionen (MAOS)** wurden in einem Monowave 300 Mikrowellen Synthese Reaktor der Fa. Anton Paar (Spezifikationen: max. Leistung: 850 W, max. Temperatur: 300 °C, max. Betriebsdruck: 30 bar), mit einem MAS 24 Autosampler durchgeführt. Als Reaktionsgefäße für die mikrowellenunterstützten Reaktionen dienten Borsilikat Gläser (Fassungsvermögen 10 mL) verschlossen durch eine PEEK-Kappe und ein PTFE-beschichtetes Silikonseptum. Diese werden im weiteren Verlauf als „Mikrowellenreaktionsgefäße“ bezeichnet. Die Innentemperatur wurde durch ein Infrarotthermometer gemessen, welches in regelmäßigen Abständen gegen ein faseroptisches Rubinthermometer kalibriert wurde. Ein typisches Temperatur- und Druckprofil einer mikrowellenunterstützten Reaktion findet sich im Anhang.

1.3 Analytische Methoden

1.3.1 Instrumentelle Analytik

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel (Partikeldurchmesser: 35-70 µm) der Fa. Acros durchgeführt.

Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (GC-MS) wurde an einer GC-MS-Kopplung der Fa. Thermo Fisher Scientific durchgeführt (GC-System: Thermo Fisher Scientific Trace GC Ultra mit einer TG-SQC Säule (Länge: 15 m, Innendurchmesser: 0.25 mm, 0.25 µm Film) mit Helium als Trägergas. Massendetektion: Thermo Fisher Scientific ISQ mit Elektronenstoß-Ionisation EI, 70 eV).

Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS) wurde an einer LC-MS-Kopplung der Fa. Thermo Fisher Scientific durchgeführt (LC-System: Dionex

Ultimate 3000 mit einer C18-Säule (4.6×30 mm; Partikeldurchmesser: $3.5 \mu\text{m}$). Massendetektion: LCQ-Fleet mit Elektronenspray-Ionisation (ESI).

Hochauflösende Massenspektren (HRMS) wurden von Mitarbeitern der Zentralanalytik an der Fakultät Chemie der Technischen Universität München aufgenommen. **EI HRMS** wurden an einem DFS High Resolution MS (EI, 70 eV) der Fa. Thermo Fisher Scientific aufgenommen; **ESI HRMS** wurden an einer LTQ FT Ultra, ausgerüstet mit einem Fourier-Transformierten Ionen-Cyclotron-Resonanz (FT-ICR) MS Detektor der Fa. Thermo Scientific, aufgenommen.

Die **Fast Atom Bombardement Massenspektrometrie (FAB MS)** wurde von Mitarbeitern der Zentralanalytik an der Fakultät Chemie der Technischen Universität München auf einem MAT 90 doppelfokussierendem Hochleistungsmassenspektrometer der Fa. Finnigan MAT durchgeführt. Als Matrix wurde 3-Nitrobenzylalkohol (NBA) verwendet.

Für die **analytische chirale Hochleistungsflüssigchromatographie (analytische HPLC)** wurde als chirale stationäre Phase eine ChiralCell OJ-Säule (250×4.6 mm) oder eine ChiralCell OD-Säule (250×4.6 mm) der Fa. Chiral Technologies verwendet. Als technische Komponenten kamen ein Agilent 1260 Infinity Standard Autosampler, eine Agilent 1260 Infinity Quaternäre Pumpe, ein Agilent 1290 Infinity thermostatierbarer Säulenofen und ein Agilent 1260 Infinity Diode-Array-Detektor zum Einsatz. Als mobile Phase dienten Gemische aus *n*-Hexan, *n*-Heptan und Isopropanol.

Qualitative Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf Kieselgelplatten der Fa. Merck mit Fluoreszenzindikator (Glas, G-25, F254) durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm und durch Entwicklung mit *Mostain* ($10 \text{ g } (\text{NH}_4)_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}] \cdot 4 \text{ H}_2\text{O}$, $0.2 \text{ g } \text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4 \text{ H}_2\text{O}$, $12 \text{ mL H}_2\text{SO}_4$ (konz.) in $190 \text{ mL H}_2\text{O}$).

Die Bestimmung des Wassergehaltes von Lösungsmitteln erfolgte mit einer **Karl-Fischer-Titrationsapparatur** Titroline KF trace der Fa. Schott Instruments.

Die Bestimmung der **Drehwerte** erfolgte an einem Perkin Elmer 241 Polarimeter mit einer Natriumdampfampe als Lichtquelle in CH_2Cl_2 als Lösungsmittel.

Die Messungen der **Kernspinresonanzspektren (NMR)** erfolgte an den Geräten AV-250, AV-360 und AV-500 der Fa. Bruker. Die Messungen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben. ^1H -NMR Spektren wurden auf Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$ ppm) kalibriert. Im ^{13}C -NMR dient das deuteriumgekoppelte Multipllett des Lösungsmittel als Referenz.^[154] Für die Kalibrierung der

^{19}F -NMR Spektren wurde eine Maschinenreferenzierung mit CFCl_3 als externem Standard verwendet.

Für die Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s – Singulett, bs – breites Singulett, d – Dublett, t – Triplett, q – Quartett, p – Pentet, sept – Septett, m – Multipllett, ψ - pseudo.

1.3.2 Quantitative NMR-Analyse (qNMR)

Die quantitative Analyse von Reaktionsmischungen und Reaktionsprodukten erfolgt durch Auswertung der Integrale bestimmter charakteristischer Signale im ^1H -NMR-Spektrum relativ zu einem Referenzsignal eines internen Standards.^[155]

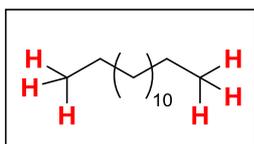
Für die Aufnahme der NMR-Spektren wurde ein Delay von $d_1 = 10$ s zwischen den Pulsen verwendet.

Zur Probenvorbereitung gibt es zwei mögliche Verfahren:

- Die Reaktionsmischung wurde direkt mit einer exakt abgemessenen Menge eines internen Standards versetzt und durch Rühren vermischt. Anschließend wurde eine Probe für die ^1H -NMR-Analyse entnommen.
- Das Rohprodukt einer Reaktion wurde nach der Aufarbeitung in CDCl_3 (~ 1.5 mL) gelöst und mit einer exakt abgemessenen Menge eines internen Standards versetzt. Anschließend wurden 0.5 mL dieser Lösung für die ^1H -NMR-Analyse entnommen.

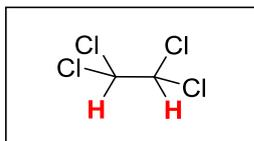
Für die Ausbeutebestimmung der katalytischen Experimente wurde Methode **(a)** verwendet. Für die Ausbeutebestimmung in Experimenten der Ligandsynthese wurde **(b)** angewendet.

Als interne Standards wurden Tetradecan und 1,1,2,2-Tetrachlorethan verwendet. Zur Referenzierung wurden folgende Signale herangezogen:



Tetradecan:

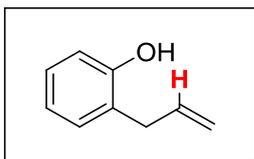
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (t, $J = 6.5$ Hz, 6 H) ppm.



1,1,2,2-Tetrachlorethan:

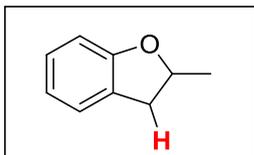
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.91$ (s, 2 H) ppm.

Für die Ausbeutebestimmung der katalytischen Hydroalkoxylierung wurden folgende Signale herangezogen:



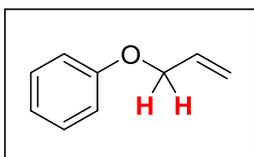
2-Allylphenol:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.02\text{--}5.89$ (m, 1 H) ppm.



2-Methylcumaran:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.74$ (dd, $J = 15.3$ Hz, 7.7 Hz, 1 H) ppm.



Allyloxybenzol:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.57$ (d, $J = 5.3$ Hz, 2 H) ppm.

1.3.3 Nicotin-Methode zur ee -Bestimmung chiraler Liganden

Eine Probe des chiralen Liganden (30 μmol , 1.0 Äq.) wurde in CDCl_3 (0.5 mL) gelöst und mit (-)-Nicotin (10 μL , 60 μmol , 2.0 Äq.) versetzt. Von dieser Lösung wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen, wobei ein Delay von $d_1 = 10$ s zwischen den Pulsen verwendet wurde. Das charakteristische Signal der Methoxygruppe des Hauptenantiomers des Liganden findet sich bei ~ 3.7 ppm. Die chemische Verschiebung des Signals der Methoxygruppe des Nebenisomers ist ca. 0.05 ppm größer als die des Hauptisomers. Die Exaktheit der Integration kann durch den Vergleich der Intensitäten mit den Signalen der ^{13}C -Satelliten ($\sim 1\%$ der Intensität des Hauptsignals) bestimmt werden.

Für die Leitstruktur **L1** wurden durch Anwendung der „Nicotin-Methode“ folgende charakteristische Signale erhalten:

Methoxysignal des Hauptisomers (aS)-**L1**: $\delta = 3.71$ ppm

Methoxysignal des Nebenisomers (aR)-**L1**: $\delta = 3.76$ ppm

^{13}C -Satelliten des Hauptisomers (aS)-**L1**: $\delta = 3.57$ und 3.86 ppm

Der Enantiomerenüberschuss aller chiraler Liganden, die über eine Carboxy- und eine Methoxygruppe verfügen, wurde durch die „Nicotin-Methode“ bestimmt und Enantiomerenüberschüsse zwischen 99.7% und $> 99.9\%$ erzielt. Allerdings gibt es nur für **L1** und **L1-18** Literaturreferenzen gibt^[98] und für alle neuen Strukturen konnte kein Vergleich mit den Racemat der Verbindungen durchgeführt werden.

1.3.4 Titration metallorganischer Reagenzien

Zur Bestimmung der Konzentration von Lösungen organometallischer Reagenzien wurden folgende Methoden angewendet:

a) Titration von Organolithium-Reagenzien:

Eine exakt bestimmte Menge Diphenyllessigsäure (~ 100 mg; $M = 212.25$ g/mol) wurde bei RT in THF (1.5 mL) gelöst. Die Organolithiumlösung wurde unter starkem Rühren nun solange zugetropft, bis ein Farbumschlag nach tiefgelb erkannt wurde. Aus dem verbrauchten Volumen V der Organolithiumlösung und der Stoffmenge n der eingesetzten Diphenyllessigsäure kann die Konzentration C der Lösung berechnet werden:

$$C_{\text{Organolithiumlösung}} = \frac{n_{\text{Diphenyllessigsäure}} [\text{mmol}]}{V_{\text{Organolithiumlösung}} [\text{mL}]}$$

b) Titration von GRIGNARD-Reagenzien:

Eine exakt bestimmte Menge 2-Hydroxybenzaldehydphenylhydrazon (~ 100 mg; $M = 212.25$ g/mol) wurde bei RT in THF (1.5 mL) gelöst. Die GRIGNARD-Lösung wurde unter starkem Rühren nun solange zugetropft, bis ein Farbumschlag von gelb nach dunkelorange erkannt wurde. Aus dem verbrauchten Volumen V der GRIGNARD-Lösung und der Stoffmenge n des eingesetzten 2-Hydroxybenzaldehydphenylhydrazons kann die Konzentration C der Lösung berechnet werden:

$$C_{\text{GRIGNARD-Lösung}} = \frac{n_{\text{2-Hydroxybenzaldehydphenylhydrazon}} [\text{mmol}]}{V_{\text{GRIGNARD-Lösung}} [\text{mL}]}$$

2 Experimentelle Vorschriften und analytische Daten

2.1 Screening-Vorschriften für die katalytische Hydroalkoxylierung

Anmerkung:

In diesem Kapitel sind allgemeine Screening-Vorschriften für die verschiedenen metallkatalysierten Hydroalkoxylierungen aufgeführt. Die exakten Angaben über die jeweils verwendeten Katalysatorbeladungen und Lösungsmittel, sowie etwaige Abweichungen zur Standardvorschrift sind den entsprechenden Tabellen im Kapitel „Resultate & Diskussion“ zu entnehmen. Die Ergebnisse der Screening-Experimente sind im experimentellen Teil nicht nochmals aufgeführt!

2.1.1 Screening-Vorschrift für die metallkatalysierte Hydroalkoxylierung ohne Ligand

In einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde der Metallkatalysator im Lösungsmittel (2.0 mL) vorgelegt und mit 2-Allylphenol (2.00 mmol, 1.0 Äq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Mikrowellenreaktor auf 250 °C erhitzt und die Zieltemperatur für 20 min gehalten. Nach Abkühlen auf RT wurden 100 µL Tetradecan als interner Standard zugesetzt und eine Probe zur qNMR-Analyse entnommen.

2.1.2 Screening-Vorschrift für die metallkatalysierte Hydroalkoxylierung mit Ligand

In einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurden der Metallkatalysator und der Ligand im Lösungsmittel (2.0 mL) vorgelegt und im Mikrowellenreaktor zur Präkomplexierung auf 120 °C erhitzt und die Zieltemperatur für 15 min gehalten. Nach Abkühlen auf RT wurde 2-Allylphenol (2.00 mmol, 1.0 Äq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde im Mikrowellenreaktor auf 250 °C erhitzt und die Zieltemperatur für 20 min gehalten. Nach Abkühlen auf RT wurden 100 µL Tetradecan als interner Standard zugesetzt und eine Probe zur qNMR-Analyse entnommen.

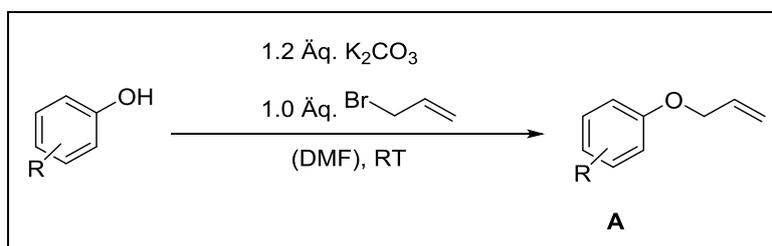
Wurde die Reaktion mit einem chiralen Liganden durchgeführt und konnte durch die qNMR-Analyse 2-Methylcumarin als Reaktionsprodukt identifiziert werden, so wurde das Reaktionsgemisch ohne vorherige wässrige Aufarbeitung säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/Et₂O 50:1) aufgetrennt. Der Enantiomerenüberschuss des Produkts wurde durch chirale HPLC des gereinigten Produkts bestimmt.

2.1.3 Screening-Vorschrift für die titankatalysierte Hydroalkoxylierung

In einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde der chirale Ligand unter Argonatmosphäre mit dem Titanvorläufer versetzt. Wasser wurde in Form eines Tropfens an der Glaswand platziert und sofort mit dem Lösungsmittel heruntergespült. Das Gemisch wurde 10 min bei 60 °C gerührt, anschließend mit 2-Allylphenol (1.50 mmol, 1.0 Äq) versetzt und im Mikrowellenreaktor erhitzt. Die Zieltemperatur wurde für die Länge der angegebenen Reaktionszeit gehalten. Nach Abkühlen auf RT wurden 100 µL Tetradecan als interner Standard zugegeben und eine Probe für die qNMR-Analyse entnommen. Konnte durch die qNMR-Analyse 2-Methylcumarin als Reaktionsprodukt identifiziert werden, so wurde das Reaktionsgemisch ohne vorherige wässrige Aufarbeitung säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/Et₂O 50:1) aufgetrennt. Der Enantiomerenüberschuss des Produkts wurde durch chirale HPLC des gereinigten Produkts bestimmt.

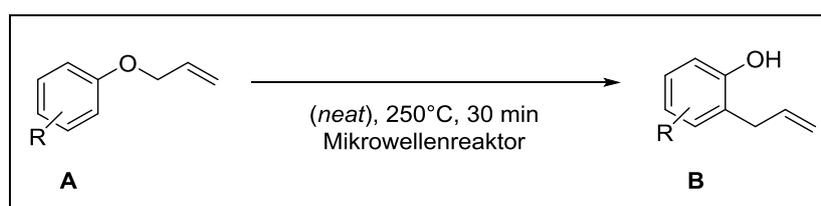
2.2 Experimentelle Daten für die Substrate der Hydroalkoxylierung

2.2.1 Synthesevorschrift für die Allylierung von Phenolen (SV 1)

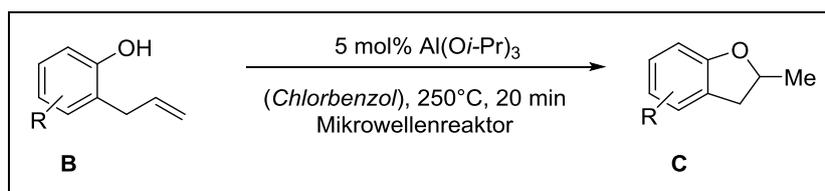


Eine Suspension aus K_2CO_3 (10.35 g, 74.9 mmol, 1.2 Äq.) in DMF (20 mL) wurde mit dem entsprechenden Phenol (62.43 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und 5 min bei RT gerührt. Anschließend wurde Allylbromid (5.4 mL, 62.4 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch bis zum vollständigen Umsatz bei RT gerührt. Der Fortschritt der Reaktion wurde durch DC verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wurden Hexan (50 mL) und Wasser (200 mL) hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Hexan ($2 \times 50 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser ($2 \times 100 \text{ mL}$) und CLAISEN-Alkali ($2 \times 100 \text{ mL}$) gewaschen und dann am Rotationsverdampfer auf ca. 10 mL eingengt. Der Rückstand wurde über Al_2O_3 filtriert und mit Hexan nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der entsprechende Allylarylether (**A**) erhalten.

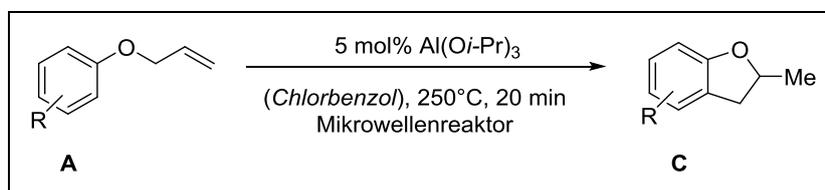
2.2.2 Synthesevorschrift für die CLAISEN-Umlagerung von Allylarylethern (SV 2)



In einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde der Allylarylether (**A**) im Mikrowellenreaktor auf 250 °C erhitzt und diese Temperatur 30 min gehalten. Die Reinheit des erhaltenen Produkts (**B**) wurde durch 1H -NMR Analytik überprüft und das Rohprodukt anschließend eventuell durch Säulenchromatographie gereinigt.

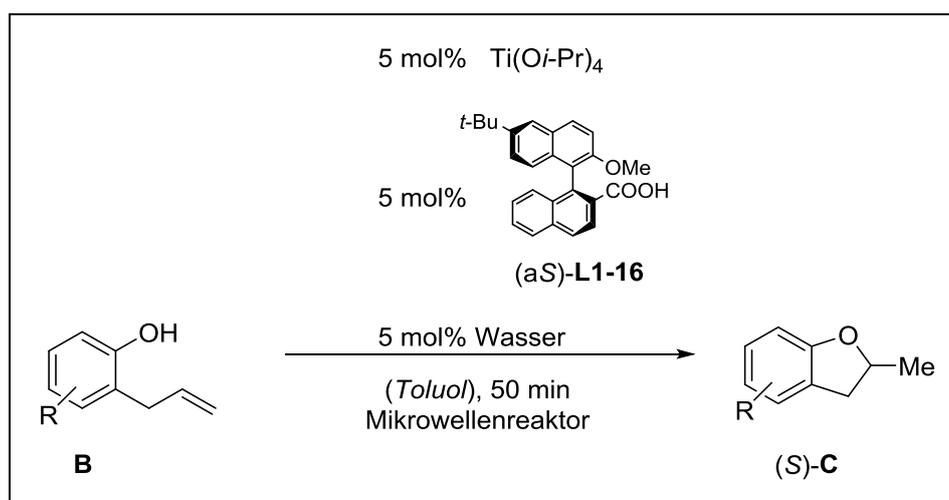
2.2.3 Synthesevorschrift für die aluminiumkatalysierte Hydroalkoxylierung (SV3)

In einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde Al(O*i*-Pr)₃ (20.4 mg, 0.10 mmol, 0.05 Äq.) in Chlorbenzol (1.7 mL) vorgelegt und mit dem entsprechenden 2-Allylphenol (2.00 mmol, 1.0 Äq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Mikrowellenreaktor auf 250 °C erhitzt und die Zieltemperatur für 20 min gehalten. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch direkt und ohne vorherige wässrige Aufarbeitung säulenchromatographisch aufgetrennt.

2.2.4 Synthesevorschrift für die aluminiumkatalysierte Tandem-CLAISEN-Umlagerung-Hydroalkoxylierung (SV 4)

In einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde Al(O*i*-Pr)₃ (20.4 mg, 0.10 mmol, 0.05 Äq.) in Chlorbenzol (1.7 mL) vorgelegt und mit dem entsprechenden Allylarylether (2.00 mmol, 1.0 Äq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Mikrowellenreaktor auf 250 °C erhitzt und die Zieltemperatur für 20 min gehalten. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch direkt und ohne vorherige wässrige Aufarbeitung säulenchromatographisch aufgetrennt.

2.2.5 Synthesevorschrift für die titankatalysierte Hydroalkoxylierung (SV 5)

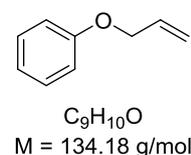


In einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde (*aS*)-L1-16 (28.8 mg, 75 μmol , 0.05 Äq.) unter Argonatmosphäre mit $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (22.4 μL , 75 μmol , 0.05 Äq.) versetzt. Wasser (1.4 μL , 75 μmol , 0.05 Äq.) wurde in Form eines Tropfens an der Glaswand platziert und sofort mit Toluol (3 mL) heruntergespült. Das Gemisch wurde 10 min bei 60 °C gerührt, anschließend mit dem entsprechenden 2-Allylphenol (1.50 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und im Mikrowellenreaktor auf 220 °C oder 240 °C erhitzt. Die Zieltemperatur wurde für 50 min gehalten. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch direkt und ohne vorherige wässrige Aufarbeitung säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan \rightarrow Pentan/ Et_2O 50:1) aufgetrennt. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch chirale HPLC des gereinigten Produkts bestimmt.

2.2.6 Experimentelle Daten der Allylarylether

(Allyloxy)benzol**A1**

Synthese gemäß SV 1, aber unter Verwendung von 36.0 g (383 mmol) Phenol, 33.0 mL (383 mmol) Allylbromid und 63.5 g (459 mmol) K_2CO_3 in 200 mL DMF. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 46.2 g (344 mmol, 90%) **A1** als farbloses Öl erhalten.



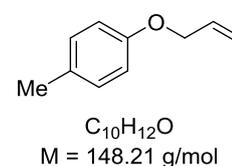
1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.54 (dt, J = 5.3 Hz, 1.4 Hz, 2 H), 5.28 (dd, J = 10.5 Hz, 1.4 Hz, 1 H), 5.41 (dd, J = 17.3 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 5.95 – 6.17 (m, 1 H), 6.84–7.05 (m, 3 H), 7.18–7.36 (m, 2 H) ppm.

^{13}C -NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 68.87, 114.90, 117.72, 120.98, 129.57, 133.53, 158.75 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[156]

1-(Allyloxy)-4-methylbenzol**A2**

Synthese gemäß SV 1, unter Verwendung von *para*-Kresol (6.75 g, 62.4 mmol). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 8.61 g (58.1 mmol, 93%) **A2** als farbloses Öl erhalten.



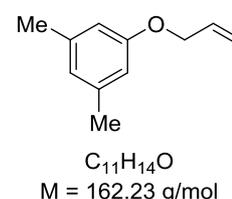
1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.28 (s, 3 H), 4.51 (dt, J = 5.3 Hz, 1.4 Hz, 3 H), 5.27 (dd, J = 10.5 Hz, 1.4 Hz, 1 H), 5.40 (dd, J = 17.3 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.05 (ddt, J = 17.2 Hz, 10.5 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) ppm.

^{13}C -NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.61, 69.07, 114.78, 117.60, 130.01, 133.71, 156.64 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[157,158]

1-(Allyloxy)-3,5-dimethylbenzol**A3**

Synthese gemäß SV 1, unter Verwendung von 3,5-Dimethylphenol (7.63 g, 62.43 mmol). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 9.72 g (59.9 mmol, 96%) **A3** als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.28$ (s, 6 H), 4.50 (dt, $J = 5.3$ Hz, 1.5, 3 H), 5.26 (dd, $J = 10.5$ Hz, 1.4 Hz, 1 H), 5.40 (dd, $J = 17.3$ Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.05 (ddt, $J = 17.2$ Hz, 10.5 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 6.55 (s, 2 H), 6.60 (s, 1 H) ppm.

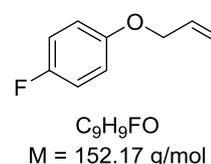
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.59$, 68.82, 112.66, 117.51, 122.77, 133.72, 139.31, 158.82 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[159]

1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol

A4

Synthese gemäß SV 1, unter Verwendung von 4-Fluorphenol (5.74 mL, 62.4 mmol). Die Reaktionsmischung wurde 6 h bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 8.85 g (58.0 mmol, 93%) **A4** als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.49$ (dt, $J = 5.3$ Hz, 1.4 Hz, 2 H), 5.28 (dd, $J = 10.5$ Hz, 1.4 Hz, 1 H), 5.40 (dd, $J = 17.3$ Hz, 1.4 Hz, 1 H), 5.95–6.13 (m, 1 H), 6.80–6.89 (m, 2 H), 6.91–7.01 (m, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 69.60$, 115.79 (d, $J_{\text{CF}} = 8.0$ Hz), 116.03 (d, $J_{\text{CF}} = 7.1$ Hz), 117.85, 133.35, 155.56, 157.09 (d, $J_{\text{CF}} = 283.9$ Hz) ppm.

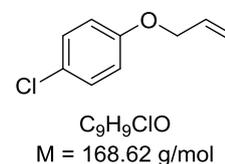
$^{19}\text{F NMR}$ (235 MHz, CDCl_3): $\delta = -123.98$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[160]

1-(Allyloxy)-4-chlorbenzol

A5

Synthese gemäß SV 1, unter Verwendung von 4-Chlorphenol (8.03 g, 62.43 mmol). Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 10.2 g (60.7 mmol, 97%) **A5** als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.51$ (dt, $J = 5.3$ Hz, 1.4 Hz, 2 H), 5.29 (dd, $J = 10.5$ Hz, 1.4 Hz, 1 H), 5.40 (dd, $J = 17.3$ Hz, 1.5 Hz, 1 H), 6.03 (ddt, $J = 17.3$ Hz, 10.5 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 6.80–6.89 (m, 2 H), 7.18–7.27 (m, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 69.24, 116.20, 118.01, 125.87, 129.45, 133.08, 157.35$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[157,158]

1-(Allyloxy)-4-brombenzol

A6

Synthese gemäß SV 1, unter Verwendung von 4-Bromphenol (10.8 g, 62.43 mmol). Die Reaktionsmischung wurde 6 h bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 12.7 g (59.6 mmol, 95%) **A6** als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.50$ (dt, $J = 5.3$ Hz, 1.4, 2 H), 5.29 (dd, $J = 10.5$ Hz, 1.4 Hz, 1 H), 5.39 (dd, $J = 17.2$ Hz, 1.4 Hz, 1 H), 6.02 (ddt, $J = 17.2$ Hz, 10.5 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) ppm.

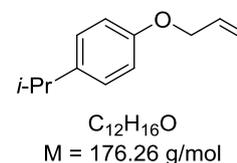
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 69.14, 113.14, 116.71, 118.02, 132.37, 133.01, 157.83$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[161]

1-(Allyloxy)-4-isopropylbenzol

A7

Synthese gemäß SV 1, unter Verwendung von 4-Bromphenol (8.50 g, 62.43 mmol). Die Reaktionsmischung wurde 6 h bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 9.63 g (54.6 mmol, 88%) **A7** als farbloses Öl erhalten.



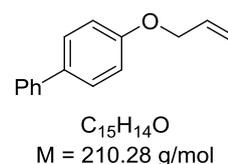
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H), 2.86 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.51 (dt, $J = 5.3$ Hz, 1.5 Hz, 2 H), 5.27 (dd, $J = 10.5$ Hz, 1.5 Hz, 1 H), 5.40 (dd, $J = 17.3$ Hz, 1.5 Hz, 1 H), 6.06 (ddt, $J = 22.5$ Hz, 10.5 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.34, 33.42, 69.04, 114.69, 117.58, 127.36, 133.75, 141.37, 156.84$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[162]

4-(Allyloxy)-1,1'-biphenyl**A8**

Synthese gemäß SV 1, unter Verwendung von [1,1'-Biphenyl]-4-ol (10.62 g, 62.43 mmol). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 10.90 g (51.8 mmol, 83%) **A8** als weißer Feststoff erhalten.



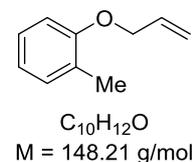
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 4.58 (dt, J = 5.3 Hz, 1.3 Hz, 2 H), 5.31 (dd, J = 10.5 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 5.44 (dd, J = 17.3 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 6.09 (ddt, J = 17.3 Hz, 10.5 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.27–7.37 (m, 1H), 7.36–7.46 (m, 2 H), 7.45–7.61 (m, 4 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 69.04, 115.18, 117.83, 126.80, 126.87, 128.26, 128.85, 133.44, 134.08, 140.94, 158.32 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[158]

1-(Allyloxy)-2-methylbenzol**A9**

Synthese gemäß SV 1, unter Verwendung von *ortho*-Kresol (6.75 g, 62.43 mmol). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 8.30 g (56.0 mmol, 90%) **A9** als farbloses Öl erhalten.



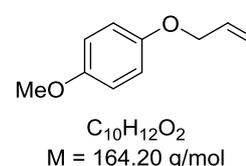
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ = 2.25 (s, 3 H), 4.54 (dt, J = 5.0 Hz, 1.6 Hz, 3 H), 5.27 (dd, J = 10.5 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 5.43 (dd, J = 17.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.07 (ddt, J = 17.3 Hz, 10.5 Hz, 5.0 Hz, 1 H), 6.79–6.88 (m, 3H), 7.08–7.17 (m, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ = 16.41, 68.83, 111.49, 117.00, 120.62, 126.82, 127.14, 130.85, 133.82, 156.89 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[163]

1-(Allyloxy)-4-methoxybenzol**A10**

Synthese gemäß SV 1, unter Verwendung von 4-Methoxyphenol (7.75 g, 62.43 mmol). Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 7.26 g (44.2 mmol, 70%) **A10**



als hellgelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.76 (s, 3 H), 4.48 (dt, *J* = 5.3 Hz, 1.5 Hz, 2 H), 5.27 (dd, *J* = 10.5 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 5.39 (dd, *J* = 17.3 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 6.05 (ddt, *J* = 17.3 Hz, 10.5 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 6.76–6.94 (m, 4 H) ppm.

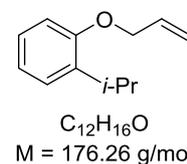
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 55.88, 69.71, 114.78, 115.91, 117.61, 133.79, 152.93, 154.08 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[164]

1-(Allyloxy)-2-isopropylbenzol

A11

Synthese gemäß SV 1, unter Verwendung von 2-Isopropylphenol (8.50 g, 62.43 mmol). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 10.1 g (57.4 mmol, 92%) **A11** als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 3.37 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 4.55 (dt, *J* = 4.9 Hz, 1.6 Hz, 2 H), 5.26 (dd, *J* = 10.6 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 5.43 (dd, *J* = 17.3 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.08 (ddt, *J* = 17.3 Hz, 10.5 Hz, 4.9 Hz, 1 H), 6.83 (dd, *J* = 8.1 Hz, 0.9 Hz, 1 H), 6.90 – 6.96 (m, 1 H), 7.10–7.16 (m, 1 H), 7.22 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.7 Hz, 1 H) ppm.

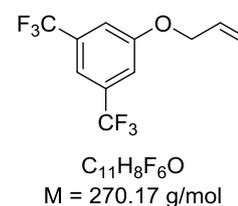
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 22.81, 27.02, 68.93, 111.83, 116.88, 120.92, 126.26, 126.60, 133.86, 137.46, 155.93 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[165]

1-(Allyloxy)-3,5-bis(trifluormethyl)benzol

A12

Synthese gemäß SV 1, unter Verwendung von 3,5-Bis(trifluormethyl)phenol (14.37 g, 62.43 mmol). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 16.2 g (60.0 mmol, 96%) **A12** als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 4.63 (dt, *J* = 5.3 Hz, 1.4 Hz, 2 H), 5.36 (dd, *J* = 10.5 Hz, 1.4 Hz, 1 H), 5.45 (dd, *J* = 17.3 Hz, 1.4 Hz, 1 H), 6.04 (ddt, *J* = 17.3 Hz, 10.5 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 7.32 (s, 2 H), 7.46 (s, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 69.42, 114.37 (sept, J_{CF} = 3.8 Hz), 115.07 (d, J_{CF} = 3.2 Hz), 118.74, 123.14 (q, J = 272.7 Hz), 131.74, 132.76 (q, J = 33.4 Hz), 159.06 ppm.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃): δ = -63.08 (d, J = 4.8 Hz) ppm.

EI-HRMS: Berechnet für C₁₁H₈F₆O⁺: 270.0474; gefunden: 270.0470.

4-Allyloxybenzonitril

A13

Synthese gemäß SV 1, unter Verwendung von 4-Hydroxybenzonitril (7.44 g, 62.43 mmol). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 5.23 g (32.9 mmol, 53%) **A13** als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 4.59 (dt, J = 5.3 Hz, 1.4 Hz, 2 H), 5.33 (dd, J = 10.5 Hz, 1.4 Hz, 1 H), 5.42 (dd, J = 17.3 Hz, 1.4 Hz, 1 H), 6.03 (ddt, J = 17.3 Hz, 10.5 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) ppm.

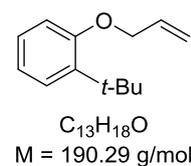
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 69.15, 104.27, 115.59, 118.61, 119.30, 132.22, 134.10, 161.98 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[158]

1-(Allyloxy)-2-*tert*-butylbenzol

A14

Synthese gemäß SV 1, unter Verwendung von 2-*tert*-Butylphenol (9.38 g, 62.43 mmol). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 8.00 g (42.0 mmol, 67%) **A14** als farbloses Öl erhalten.



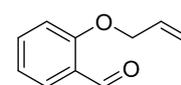
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9 H), 4.58 (dt, J = 5.0 Hz, 1.5 Hz, 2 H), 5.28 (dd, J = 10.6 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 5.45 (dd, J = 17.3 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.11 (ddt, J = 17.3 Hz, 10.6 Hz, 5.0 Hz, 1 H), 6.83–6.95 (m, 2 H), 7.11–7.21 (m, 1 H), 7.29 (dd, J = 7.7 Hz, 1.7 Hz, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 29.93, 35.01, 68.97, 112.68, 117.07, 120.60, 126.80, 127.08, 133.81, 138.50, 157.59 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[166]

2-(Allyloxy)benzaldehyd**A15**

Synthese gemäß SV 1, unter Verwendung von Salicylaldehyd (7.62 g, 62.43 mmol). Die Reaktionsmischung wurde zwei Tage bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 4.78 g (29.5 mmol, 47%) **A15** als gelbes Öl erhalten.



$C_{10}H_{10}O_2$
M = 162.19 g/mol

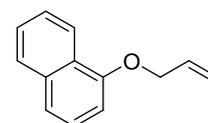
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.67 (dt, J = 5.1 Hz, 1.5 Hz, 2 H), 5.34 (dd, J = 10.5 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 5.46 (dd, J = 17.3 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 6.08 (ddt, J = 17.3 Hz, 10.5 Hz, 5.1 Hz, 1 H), 6.95–7.07 (m, 2 H), 7.53 (ddd, J = 8.5 Hz, 7.5 Hz, 1.9 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J = 7.5 Hz, 1.9 Hz, 1 H), 10.54 (s, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 69.34, 113.01, 118.21, 121.02, 125.30, 128.59, 132.54, 135.94, 161.09, 189.87 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[167]

1-(Allyloxy)naphthalen**A16**

Synthese gemäß SV 1, unter Verwendung von 1-Naphtol (9.00 g, 62.43 mmol). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wurden 10.41 g (91%) **A16** als rotes Öl mit einer Reinheit >90% (gemäß $^1\text{H-NMR}$) erhalten.



$C_{13}H_{12}O$
M = 184.24 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.73 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 5.35 (dd, J = 10.5 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 5.53 (dd, J = 17.3 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 6.10–6.28 (m, 1 H), 6.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.32–7.55 (m, 4 H), 7.75–7.85 (m, 1 H), 8.26–8.38 (m, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 69.09, 105.23, 117.46, 120.53, 122.24, 125.30, 125.91, 125.94, 126.51, 127.58, 133.50, 134.71, 154.48 ppm.

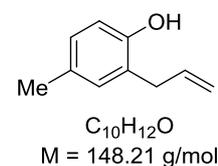
Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[168]

2.2.7 Experimentelle Daten der 2-Allylphenole

2-Allyl-4-methylphenol

B2

Synthese gemäß SV 2, unter Verwendung von 1-(Allyloxy)-4-methylbenzol (**A2**; 2.11 g, 14.2 mmol). Nach Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Pentan 1:20) wurden 1.92 g (13.0 mmol, 91%) **B2** als gelbes Öl erhalten.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.19 (s, 3 H), 3.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 4.70 (s, 1 H), 5.04 – 5.05 (ψ-t, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 5.11 (ψ-dq, *J* = 6.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 5.94 (ddt, *J* = 17.7 Hz, 9.5 Hz, 6.3 Hz, 1 H), 6.58–6.67 (m, 1 H), 6.83–6.91 (m, 2 H) ppm.

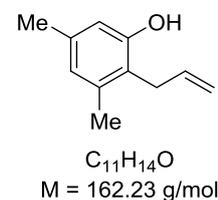
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 20.61, 35.31, 115.81, 116.47, 125.14, 128.40, 130.28, 131.11, 136.67, 151.97 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[157,158]

2-Allyl-3,5-dimethylphenol

B3

Synthese gemäß SV 2, unter Verwendung von 1-(Allyloxy)-3,5-dimethylbenzol (**A3**; 4.05 g, 25.0 mmol). Nach Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/Hexan 1:10) wurden 3.49 g (21.5 mmol, 86%) **B3** als gelber Feststoff erhalten.



¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 2.24 (s, 6 H), 3.38 (d, *J* = 5.8, 2 H), 4.73 (s, 1 H), 4.98–5.09 (m, 2 H), 5.89–6.03 (m, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H) ppm.

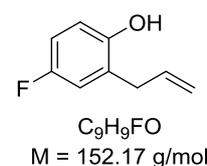
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 19.67, 21.08, 30.48, 114.22, 115.41, 120.79, 123.82, 135.93, 137.06, 137.97, 154.02 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[159]

2-Allyl-4-fluorphenol

B4

Synthese gemäß SV 2, unter Verwendung von 1-(Allyloxy)-4-fluorbenzol (**A4**; 3.97 g, 26.1 mmol). **B4** wurde ohne Aufreinigung in quantitativer Ausbeute erhalten.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.37 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.83 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 8.6 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 5.15–5.24 (m, 1 H), 5.98 (ddt, J = 16.8 Hz, 10.6 Hz, 6.3 Hz, 1 H), 6.69–6.87 (m, 3H) ppm.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 35.01, 114.00 (d, J_{CF} = 23.0 Hz), 116.58, 116.83 (d, J_{CF} = 14.8 Hz), 117.10, 127.22 (d, J_{CF} = 7.3 Hz), 135.68, 150.04, 157.31 (d, J_{CF} = 238.0 Hz) ppm.

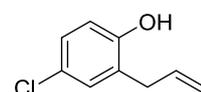
¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃): δ = -123.84 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[160,169]

2-Allyl-4-chlorphenol

B5

Synthese gemäß SV 2, unter Verwendung von 1-(Allyloxy)-4-chlorobenzol (**A5**; 2.41 g, 14.3 mmol). Nach Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan) wurden 2.25 g (13.3 mmol, 93%) **B5** als farbloses Öl erhalten.



C₉H₉ClO
M = 168.62 g/mol

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.37 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.93 (bs, 1 H), 5.15 (ψ -dq, J = 8.2 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 5.19–5.22 (m, 1 H), 5.98 (ddt, J = 17.0 Hz, 10.7 Hz, 6.4 Hz, 1 H), 6.71–6.78 (m, 1 H), 7.05–7.12 (m, 2 H) ppm.

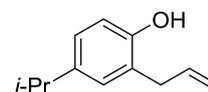
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 34.99, 117.17, 117.29, 125.75, 127.27, 127.74, 130.23, 135.61, 152.81 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[157,158]

2-Allyl-4-isopropylphenol

B7

Synthese gemäß SV 2, unter Verwendung von 1-(Allyloxy)-4-isopropylbenzol (**A7**; 3.24 g, 18.4 mmol). **B7** wurde ohne Aufreinigung in quantitativer Ausbeute erhalten.



C₁₂H₁₆O
M = 176.26 g/mol

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 2.83 (sept, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.40 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.86 (bs, 1 H), 5.13 (ψ -t, J = 1.2 Hz, 1 H), 5.18 (ψ -dq, J = 8.2 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 6.03 (ddt, J = 16.7 Hz, 10.2 Hz, 6.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.93–7.02 (m, 2 H) ppm.

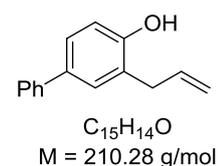
$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.35, 33.45, 35.41, 115.79, 116.40, 125.17, 125.61, 128.51, 136.76, 141.54, 152.10$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[165]

3-Allyl-[1,1'-biphenyl]-4-ol

B8

Synthese gemäß SV 2, unter Verwendung von 4-(Allyloxy)-1,1'-biphenyl (**A8**; 2.00 g, 9.51 mmol). Nach Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/Hexan 1:50) wurden 1.92 g (9.13 mmol, 96%) **B8** als weißer Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.48$ (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 4.95 (s, 1 H), 5.15–5.19 (m, 1 H), 5.23 (dq, $J = 9.2$ Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.06 (ddt, $J = 16.5$ Hz, 10.1 Hz, 6.3 Hz, 1 H), 6.86 – 6.90 (m, 1 H), 7.24–7.57 (m, 7 H) ppm.

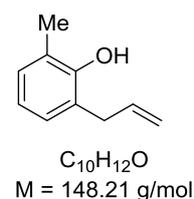
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 35.47, 116.35, 116.89, 125.69, 126.72, 126.81, 126.90, 128.83, 129.39, 134.35, 136.39, 141.02, 153.87$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[158]

2-Allyl-6-methylphenol

B9

Synthese gemäß SV 2, unter Verwendung von 1-(Allyloxy)-2-methylbenzol (**A9**; 2.14 g, 14.4 mmol). Nach Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/Hexan 1:20) wurden 1.73 g (11.7 mmol, 81%) **B9** als gelbes Öl erhalten.



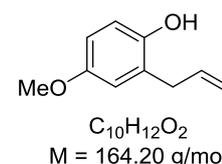
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.24$ (s, 3 H), 3.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.95 (s, 1 H), 5.14–5.22 (m, 2 H), 6.02 (ddt, $J = 16.6$ Hz, 10.1 Hz, 6.4 Hz, 1 H), 6.79 (ψ -t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.99, 35.72, 116.73, 120.55, 124.33, 124.66, 128.18, 129.50, 136.68, 152.70$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[157]

2-Allyl-4-methoxyphenol**B10**

Synthese gemäß SV 2, unter Verwendung von 1-(Allyloxy)-4-methoxybenzol (**A10**; 2.22 g, 13.5 mmol). Nach Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Pentan 1:50) wurden 1.99 g (12.1 mmol, 90%) **B10** als gelbes Öl erhalten.



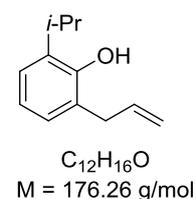
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 4.62 (s, 1 H), 5.13 (*ψ*-dq, *J* = 3.5 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 5.18 (*ψ*-dq, *J* = 3.1 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.00 (ddt, *J* = 17.5 Hz, 9.7 Hz, 6.3 Hz, 1 H), 6.64–6.78 (m, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 35.48, 55.88, 112.81, 116.11, 116.67, 116.70, 126.60, 136.30, 148.13, 153.98 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[157,158]

2-Allyl-6-isopropylphenol**B11**

Synthese gemäß SV 2, unter Verwendung von 1-(Allyloxy)-2-isopropylbenzol (**A11**, 2.09 g, 11.9 mmol). Nach Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Pentan 1:20) wurden 2.02 g (11.5 mmol, 97%) **B11** als gelbes Öl erhalten.



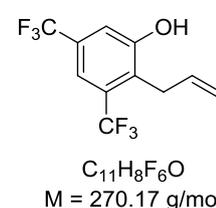
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 3.24 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 5.03 (s, 1 H), 5.17 (*ψ*-t, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 5.23 (*ψ*-dq, *J* = 8.6 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.03 (ddt, *J* = 16.5 Hz, 10.1 Hz, 6.4 Hz, 1 H), 6.86 (*ψ*-t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1.8, 1 H), 7.11 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1.6, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 22.83, 27.11, 36.12, 116.97, 120.80, 124.64, 124.94, 127.84, 135.16, 136.68, 151.83 ppm.

Verbindung aus der Literatur bekannt.^[170]

2-Allyl-3,5-bis(trifluormethyl)-phenol**B12**

Synthese gemäß SV 2, unter Verwendung von 1-(Allyloxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-benzol (**A12**; 5.53 g, 19.8 mmol). Nach Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel,



EtOAc/Hexan 1:50) wurden 3.86 g (14.3 mmol, 70%) **B12** als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.62 (d, *J* = 6.0, 2 H), 5.17 (dq, *J* = 17.2, 1.6, 1 H), 5.22 (dq, *J* = 10.1, 1.5, 1 H), 5.62 (bs, 1 H), 5.96 (ddt, *J* = 16.3, 10.2, 6.1, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 31.11 (q, *J*_{CF} = 2.1 Hz), 115.45 (m), 116.60 (m), 117.63, 123.47 (q, *J*_{CF} = 274.2 Hz), 124.24 (q, *J*_{CF} = 272.2 Hz), 128.16, 130.27 (q, *J*_{CF} = 33.6 Hz), 131.00 (q, *J*_{CF} = 30.7 Hz), 155.86 ppm.

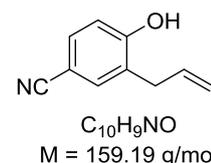
¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃): δ = -59.83 (d, *J* = 5.4 Hz), -63.11 (d, *J* = 6.9 Hz) ppm.

EI-HRMS berechnet für C₁₁H₈F₆O⁺: 270.0474; gefunden: 270.0468.

2-Allyl-4-cyanophenol

B13

Synthese gemäß SV 2, unter Verwendung von 4-(Allyloxy)benzonnitril (**A13**; 2.00 g, 12.6 mmol). Nach Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/Hexan 1:10) wurden 1.77 g (11.1 mmol, 88%) **B13** als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.12–5.25 (m, 2 H), 5.88–6.09 (m, 2 H), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.41–7.48 (m, 2 H) ppm.

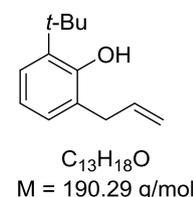
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 34.45, 104.01, 116.56, 117.79, 119.39, 127.28, 132.48, 134.59, 134.98, 158.27 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[158]

2-Allyl-6-*tert*-butylphenol

B14

Synthese gemäß SV 2, unter Verwendung von 1-(Allyloxy)-2-*tert*-butylbenzol (**A14**; 1.87 g, 9.83 mmol). Nach Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Pentan 1:20) wurden 1.77 g (9.30 mmol, 95%) **B14** als gelbes Öl erhalten.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 9 H), 3.42 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 5.12–5.34 (m, 3 H), 6.03 (ddt, *J* = 17.7 Hz, 9.7 Hz, 6.2 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.19 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.2 Hz, 1 H) ppm.

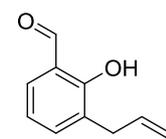
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.91, 34.81, 36.40, 117.31, 120.36, 125.09, 125.84, 128.42, 136.48, 136.96, 153.68$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[171]

3-Allyl-2-hydroxybenzaldehyd

B15

Synthese gemäß SV 2, unter Verwendung von 2-(Allyloxy)benzaldehyd (**A15**; 2.40 g, 14.8 mmol). Nach Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Et_2O /Pentan 1:20) wurden 1.55 g (9.56 mmol, 65%) **B15** als gelbes Öl erhalten.



$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$
M = 162.19 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.44$ (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 4.99–5.18 (m, 2 H), 6.00 (ddt, $J = 17.4$ Hz, 9.6 Hz, 6.6 Hz, 1 H), 6.97 (ψ -t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.32–7.51 (m, 2H), 9.89 (s, 1 H), 11.30 (s, 1 H) ppm.

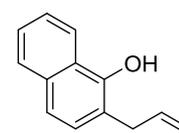
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 33.18, 116.38, 119.71, 120.44, 128.97, 132.02, 135.92, 137.27, 159.68, 196.83$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[172]

2-Allylnaphthalen-1-ol

B16

Synthese gemäß SV 2, unter Verwendung von 1-(Allyloxy)-naphthalen (**A16**; 2.45 g, 13.3 mmol). Nach Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Et_2O /Pentan 1:20) wurden 2.16 g (11.7 mmol, 88%) **B16** als rotes Öl mit einer Reinheit > 90% (gemäß $^1\text{H-NMR}$) erhalten.

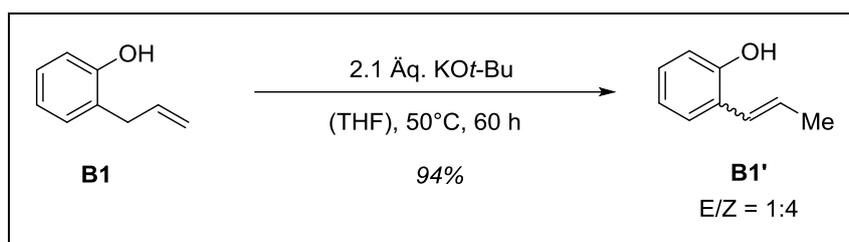


$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$
M = 184.24 g/mol

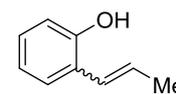
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.58$ (ψ -dt, $J = 6.2$ Hz, 1.4 Hz, 2 H), 5.22 (ψ -t, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 5.27 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.6 Hz, 1 H), 5.51 (bs, 1 H), 6.08 (ddt, $J = 16.5$ Hz, 10.2 Hz, 6.2 Hz, 1 H), 7.18–7.27 (m, 1 H), 7.37–7.52 (m, 3 H), 7.73–7.83 (m, 1 H), 8.13–8.22 (m, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 35.99, 117.15, 117.92, 120.53, 121.47, 125.00, 125.45, 125.93, 127.68, 128.58, 133.93, 136.28, 149.64$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[168]

**2-(Prop-1-en-1-yl)phenol****B1'**

Zu einer Suspension aus KO*t*-Bu (2.69 g, 23.9 mmol, 2.1 Äq) in THF (50 mL) wurde 2-Allylphenol (**B1**; 1.5 mL, 11.4 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben.



$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$
 $M = 134.18 \text{ g/mol}$

Die Reaktionsmischung wurde 60 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Mischung mit 2 M HCl (15 mL) neutralisiert. Nach Zugabe von Wasser (50 mL) und Et₂O (50 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (1 × 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Wasser (1 × 50 mL) und BRINE (1 × 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulen-chromatographie wurden 1.44 g (10.7 mmol, 94%) **B1'** als farbloses Öl erhalten. Das Verhältnis der E/Z-Isomere betrug 4:1.

(E)-B1'

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.91 (dd, $J = 6.6 \text{ Hz}, 1.7 \text{ Hz}, 3 \text{ H}$), 4.96 (s, 1 H), 6.20 (dq, $J = 15.9 \text{ Hz}, 6.6 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 6.57 (dd, $J = 15.9 \text{ Hz}, 1.6 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 6.95–6.74 (m, 2 H), 7.09 (td, $J = 7.8 \text{ Hz}, 1.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 7.28 (dd, $J = 7.6 \text{ Hz}, 1.6 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$) ppm.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 19.02, 115.78, 120.99, 124.18, 125.46, 127.50, 128.06, 128.39, 152.48 ppm.

(Z)-B1'

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.72 (dd, $J = 6.9 \text{ Hz}, 1.8 \text{ Hz}, 3 \text{ H}$), 4.96 (s, 1 H), 6.02 (dq, $J = 11.2 \text{ Hz}, 6.9 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 6.39 (d, $J = 11.1 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 6.75–6.95 (m, 2 H), 7.13–7.22 (m, 2 H) ppm.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 14.68, 115.23, 120.39, 123.61, 125.22, 128.68, 129.82, 131.26, 152.72 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[173]

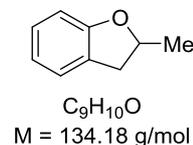
2.2.8 Experimentelle Daten der 2-Methylcumarane

2-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran

C1

Methode A: (Al(Oi-Pr)₃ katalysierte Hydroalkoxylierung)

Synthese gemäß SV 3, unter Verwendung von 2-Allylphenol (**B1**; 267 μ L, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Pentan 1:50) wurden 256 mg (1.91 mmol, 95%) **C1** als farbloses Öl erhalten.

**Methode B:** (Al(Oi-Pr)₃ katalysierte Tandem-CLAISEN-Umlagerung-Hydroalkoxylierung)

Synthese gemäß SV 4, unter Verwendung von (Allyloxy)benzol (**A1**; 263 μ L, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan) wurden 135 mg (1.01 mmol, 55%) **B1** als farbloses Öl erhalten.

Methode C: (Al₂O₃ katalysierte Hydroalkoxylierung)

In einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde 2-Allylphenol (**B1**; 1.07 mL, 8.00 mmol, 1.0 Äq.) mit Al₂O₃ (204 mg, 2.00 mmol, 0.25 Äq.) versetzt und anschließend im Mikrowellenreaktor auf 250 °C erhitzt und diese Temperatur 20 min gehalten. Das Rohprodukt wurde über Al₂O₃ filtriert und der Filterkuchen mit Pentan (30 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und 641 mg (4.78 mmol, 59%) **C1** als farbloses Öl erhalten.

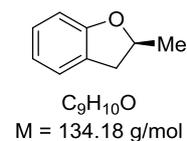
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 2.80 (dd, J = 15.4 Hz, 7.7 Hz, 1 H), 3.29 (dd, J = 15.4 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 4.74–4.98 (m, 1 H), 6.73–6.85 (m, 2 H), 7.06–7.25 (m, 2 H) ppm.

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 21.89, 37.26, 79.60, 109.45, 120.28, 125.08, 127.15, 128.07, 159.63 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[32,174]

(S)-2-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran**(S)-C1**

Synthese gemäß SV 5, unter Verwendung von 2-Allylphenol (**B1**; 197 μ L, 1.50 mmol) und **L1-16** als Ligand bei einer Reaktionstemperatur von 220 °C. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan → Et₂O/Pentan 1:50) wurden 163 mg (1.22 mmol, 81%) **(S)-C1** als farbloses Öl mit 85% *ee* erhalten.



HPLC (OJ, 46 × 250 mm, Hexan/*i*-PrOH 99:1, 0.4 mL/min, 10 °C): $t_R = 14.5$ min, (*S*)-(-)-Hauptenantiomer; 16.1 min, (*R*)-(+)-Nebenenantiomer.

HPLC (OD, 46 × 250 mm, Septan/*i*-PrOH 99:1, 0.5 mL/min, 20 °C): $t_R = 9.4$ min, (*R*)-(+)-Nebenenantiomer; 9.8 min, (*S*)-(-)-Hauptenantiomer.

$[\alpha]_D^{25} = -11.8^\circ$ ($c = 0.51$, CH₂Cl₂, @ 85% *ee*).

Anmerkung:

Die Absolutkonfiguration des Hauptenantiomers wurde durch den Vergleich der spezifischen Rotation und der chiralen HPLC des Reaktionsprodukts mit Literaturreferenzen bestimmt.^[175]

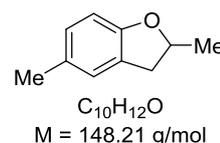
Die Absolutkonfigurationen aller weiteren Katalyseprodukte wurde analog zu (*S*)-**C1** angenommen.

2,5-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran

C2

Methode A: (Al(O*i*-Pr)₃ katalysierte Hydroalkoxylierung)

Synthese gemäß SV 3, unter Verwendung von 2-Allyl-4-methylphenol (**B2**; 293 μL, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Pentan 1:50) wurden 262 mg (1.77 mmol, 88%) **C2** als farbloses Öl erhalten.



Methode B: (Al(O*i*-Pr)₃ katalysierte Tandem-CLAISEN-Umlagerung-Hydroalkoxylierung)

Synthese gemäß SV 4, unter Verwendung von 1-(Allyloxy)-4-methylbenzol (**A2**; 306 μL, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/Hexan 1:50) wurden 266 mg (1.79 mmol, 85%) **C2** als farbloses Öl erhalten.

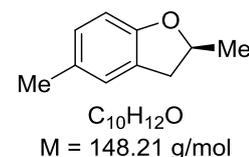
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.77 (dd, *J* = 15.4 Hz, 7.7 Hz, 1 H), 3.26 (dd, *J* = 15.4 Hz, 8.7 Hz, 1 H), 4.88 (ddq, *J* = 8.7 Hz, 7.7 Hz, 6.2 Hz, 1 H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 20.89, 21.87, 37.37, 79.61, 108.95, 125.70, 127.17, 128.36, 129.54, 157.54 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[22]

(S)-2,5-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran**(S)-C2**

Synthese gemäß SV 5, unter Verwendung von 2-Allyl-4-methylphenol (**B2**; 222 mg, 1.50 mmol) und **L1-16** als Ligand bei einer Reaktionstemperatur von 220 °C. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan → Et₂O/Pentan 1:50) wurden 172 mg (1.17 mmol, 78%) (*S*)-**C2** als farbloses Öl mit 81% *ee* erhalten.

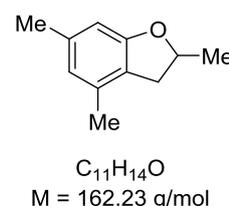


HPLC (OJ, 46 × 250 mm, Hexan/*i*-PrOH 99:1, 0.4 mL/min, 10 °C): *t*_R = 13.7 min, (*S*)-(–)-Hauptenantiomer; 16.2 min, (*R*)-(+)-Nebenenantiomer.

[α]_D²⁵ = –14.8 ° (*c* = 0.48, CH₂Cl₂, @ 78% *ee*).

2,4,6-Trimethyl-2,3-dihydrobenzofuran**C3**

Synthese gemäß SV 3, unter Verwendung von 2-Allyl-3,5-dimethylphenol (**B3**; 324 mg, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/Hexan 1:50) wurden 237 mg (1.46 mmol, 78%) **C3** als farbloses Öl erhalten.



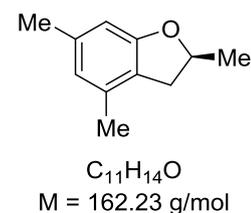
¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.66 (dd, *J* = 15.2 Hz, 7.5 Hz, 1 H), 3.18 (dd, *J* = 15.2 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 4.83–4.97 (m, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 6.48 (s, 1 H) ppm.

¹³**C-NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 18.82, 21.38, 21.95, 35.84, 79.47, 107.33, 121.90, 122.91, 134.26, 137.96, 159.46 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[176]

(S)-2,4,6-Trimethyl-2,3-dihydrobenzofuran**(S)-C3**

Synthese gemäß SV 5, unter Verwendung von 2-Allyl-3,5-dimethylphenol (**B3**; 243 mg, 1.50 mmol) und **L1-16** als Ligand bei einer Reaktionstemperatur von 220 °C. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan → Et₂O/Pentan 1:50) wurden 214 mg (1.31 mmol, 88%) (*S*)-**C3** als farbloses Öl mit 87% *ee* des (*S*)-Enantiomers erhalten.



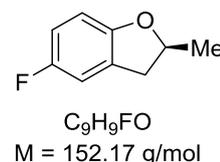
HPLC (OJ, 46 × 250 mm, Hexan/*i*-PrOH 99.5:0.5, 0.4 mL/min, 10 °C): $t_R = 12.5$ min, (*S*)-(-)-Hauptenantiomer; 14.4 min, (*R*)-(+)-Nebenenantiomer.

$[\alpha]_D^{25} = -15.8^\circ$ ($c = 0.58$, CH₂Cl₂, @ 87% *ee*).

(*S*)-5-Fluor-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran

(*S*)-**C4**

Synthese gemäß SV 5, unter Verwendung von 2-Allyl-4-fluorphenol (**B4**; 228 mg, 1.50 mmol) und **L1** als Ligand bei einer Reaktionstemperatur von 240 °C. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan → Et₂O/Pentan 1:50) wurden 131 mg (861 μmol, 56%) (*S*)-**C4** als farbloses Öl mit 72% *ee* erhalten.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.46$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 2.80 (dd, $J = 15.7$ Hz, 7.8 Hz, 1 H), 3.28 (dd, $J = 15.7$ Hz, 8.7 Hz, 1 H), 5.01 – 4.82 (m, 1 H), 6.64 (dd, $J = 8.7$ Hz, 4.2 Hz, 1 H), 6.77 (td, $J = 8.9$ Hz, 3.0 Hz, 1 H), 6.85 (dd, $J = 8.0$ Hz, 3.1 Hz, 2 H) ppm.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.78$, 37.52 (d, $J_{CF} = 1.9$ Hz), 80.26, 109.36 (d, $J_{CF} = 8.6$ Hz), 112.18 (d, $J_{CF} = 24.8$ Hz), 114.04 (d, $J_{CF} = 24.0$ Hz), 128.53 (d, $J_{CF} = 8.7$ Hz), 155.61 (d, $J_{CF} = 1.5$ Hz), 157.43 (d, $J_{CF} = 236.3$ Hz) ppm.

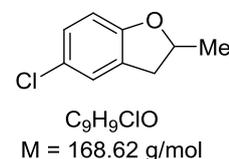
HPLC (OJ, 46 × 250 mm, Hexan/*i*-PrOH 99.5:0.5, 0.4 mL/min, 5 °C): $t_R = 24.9$ min, (*S*)-(-)-Hauptenantiomer; 26.7 min, (*R*)-(+)-Nebenenantiomer.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[174]

5-Chlor-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran

C5

Synthese gemäß SV 3, unter Verwendung von 2-Allyl-4-bromphenol (**B5**; 337 mg, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Pentan 1:50) wurden 263 mg (1.56 mmol, 78%) **C5** als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.45$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 2.79 (dd, $J = 15.7$ Hz, 7.6 Hz, 1 H), 3.29 (dd, $J = 15.7$ Hz, 8.8 Hz, 1 H), 4.93 (ddq, $J = 8.7$ Hz, 7.6 Hz, 6.2 Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.05 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.3 Hz, 1 H), 7.09–7.11 (m, 1 H) ppm.

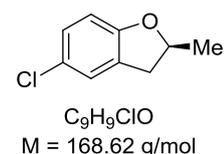
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.79, 37.19, 80.34, 110.30, 124.90, 125.18, 127.91, 129.10, 158.35$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[22]

(S)-5-Chlor-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran

(S)-C5

Synthese gemäß SV 5, unter Verwendung von 2-Allyl-4-chlorphenol (**B5**; 253 mg, 1.50 mmol) und **L1-16** als Ligand bei einer Reaktionstemperatur von 220 °C. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan \rightarrow Et₂O/Pentan 1:50) wurden 223 mg (1.32 mmol, 88%) (S)-C5 als farbloses Öl mit 73% *ee* erhalten.



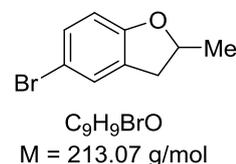
HPLC (OJ, 46 \times 250 mm, Hexan/*i*-PrOH 99:1, 0.4 mL/min, 10 °C): $t_R = 14.7$ min, (S)-(-)-Hauptenantiomer; 16.8 min, (R)-(+)-Nebenenantiomer.

$[\alpha]_D^{25} = -20.6^\circ$ ($c = 0.68$, CH_2Cl_2 , @ 73% *ee*).

5-Brom-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran

C6

Synthese gemäß SV 3, unter Verwendung von 2-Allyl-4-bromphenol (**B6**; 426 mg, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Pentan 1:50) wurden 272 mg (1.28 mmol, 64%) **C6** als farbloses Öl erhalten.



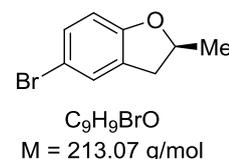
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 2.80 (dd, $J = 15.6$ Hz, 7.6 Hz, 1 H), 3.30 (dd, $J = 15.6$ Hz, 8.8 Hz, 1 H), 4.93 (ddq, $J = 13.8$ Hz, 8.6 Hz, 6.3 Hz, 1 H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.65, 36.96, 80.18, 110.82, 111.83, 127.90, 129.53, 130.70, 158.70$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[177]

5-Brom-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran**(S)-C6**

Synthese gemäß SV 5, unter Verwendung von 2-Allyl-4-bromphenol (**B6**; 320 mg, 1.50 mmol) und **L1-16** als Ligand bei einer Reaktionstemperatur von 240 °C. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan → Et₂O/Pentan 1:50) wurden 277 mg (1.30 mmol, 86%) (*S*)-**C6** als farbloses Öl mit 73% *ee* erhalten.

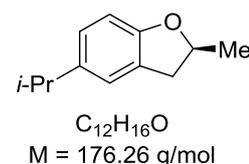


HPLC (OJ, 46 × 250 mm, Hexan/*i*-PrOH 99:1, 0.4 mL/min, 10 °C): *t_R* = 16.7 min, (*S*)-(-)-Hauptenantiomer; 19.8 min, (*R*)-(+)-Nebenenantiomer.

[α]_D²⁵ = -19.6° (*c* = 0.55, CH₂Cl₂ @ 73% *ee*).

5-Isopropyl-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran**(S)-C7**

Synthese gemäß SV 5, unter Verwendung von 2-Allyl-4-bromphenol (**B7**; 167 mg, 950 μmol), 22.4 μL (75 μmol, 8 mol%) Ti(O*i*-Pr)₄, 28.8 mg (75 μmol, 8 mol%) **L1-16** und 1.4 μL (75 μmol, 8 mol%) Wasser, bei einer Reaktionstemperatur von 240 °C. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Pentan → Et₂O/Pentan 1:50) wurden 139 mg (787 μmol, 83%) (*S*)-**C7** als farbloses Öl mit 77% *ee* erhalten.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 1.46 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 2.69 – 2.94 (m, 2 H), 2.79 (dd, *J* = 15.3 Hz, 7.9 Hz, 1 H), 2.84 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.28 (dd, *J* = 15.3 Hz, 8.7 Hz, 1H), 4.89 (ddq, *J* = 8.7 Hz, 7.9 Hz, 6.2 Hz, 1 H), 6.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 21.92, 24.58, 33.75, 37.47, 79.68, 108.94, 122.99, 125.91, 127.10, 141.05, 157.79 ppm.

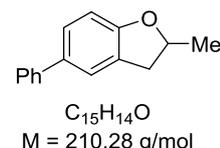
HPLC (OJ, 46 × 250 mm, Hexan/*i*-PrOH 99:1, 0.4 mL/min, 10 °C): *t_R* = 11.6 min, (*S*)-(-)-Hauptenantiomer; 14.0 min, (*R*)-(+)-Nebenenantiomer.

[α]_D²⁵ = -13.7° (*c* = 0.47, CH₂Cl₂, @ 77% *ee*).

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[165]

5-Phenyl-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran**C8**

Synthese gemäß SV 3, unter Verwendung von 3-Allyl-[1,1'-biphenyl]-4-ol (**B8**; 420 mg, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/Hexan 1:50) wurden 216 mg (1.03 mmol, 51%) **C8** als weißer Feststoff erhalten.



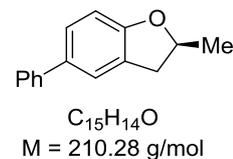
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 2.87 (dd, *J* = 15.4 Hz, 7.7 Hz, 1 H), 3.36 (dd, *J* = 15.4 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 4.97 (ddq, *J* = 8.8 Hz, 7.6 Hz, 6.2 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.26–7.57 (m, 7 H) ppm.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 21.95, 37.30, 80.13, 109.57, 123.98, 126.58, 126.92, 127.24, 127.88, 128.80, 133.97, 141.56, 159.37 ppm.

Verbindung aus der Literatur bekannt.^[178]

(S)-5-Phenyl-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran**(S)-C8**

Synthese gemäß SV 5, unter Verwendung von 3-Allyl-[1,1'-biphenyl]-4-ol (**B8**; 315 mg, 1.50 mmol) und **L1-16** als Ligand bei einer Reaktionstemperatur von 240 °C. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan → Et₂O/Pentan 1:50) wurden 98 mg (0.464 mmol, 31%) (*S*)-**C8** als farbloses Öl mit 59% *ee* erhalten.



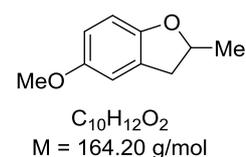
HPLC (OJ, 46 × 250 mm, Hexan/*i*-PrOH 98:2, 0.4 mL/min, 10 °C): *t_R* = 58.8 min, (*S*)-(-)-Hauptenantiomer; 62.8 min, (*R*)-(+)-Nebenenantiomer.

[α]_D²⁵ = -14.6° (*c* = 0.56, CH₂Cl₂; @ 59% *ee*).

5-Methoxy-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran**C9**

Methode A: (Al(*Oi*-Pr)₃ katalysierte Hydroalkoxylierung)

Synthese gemäß SV 3, unter Verwendung von 2-Allyl-4-methoxyphenol (**B9**; 307 μL, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Pentan 1:50) wurden 220 mg (1.34 mmol, 67%) **C9** als farbloses Öl erhalten.



Methode B: (Al(O*i*-Pr)₃ katalysierte Tandem CLAISEN-Umlagerung-Hydroalkoxylierung)

Synthese gemäß SV 4, unter Verwendung von 1-(Allyloxy)-4-methoxybenzol (**A9**; 328 mg, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/Hexan 1:50) wurden 231 mg (70%) **C9** als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 2.79 (dd, *J* = 15.5 Hz, 7.8 Hz, 1 H), 3.27 (dd, *J* = 15.5 Hz, 8.6 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.81–4.97 (m, 1 H), 6.65 (d, *J* = 1.3 Hz, 2 H), 6.73–6.76 (m, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 21.81, 37.79, 56.19, 79.78, 109.22, 111.57, 112.89, 128.21, 153.83, 154.10 ppm.

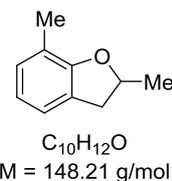
Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[22]

2,7-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran

C10

Methode A: (Al(O*i*-Pr)₃ katalysierte Hydroalkoxylierung)

Synthese gemäß SV 3, unter Verwendung von 2-Allyl-6-methylphenol (**B10**; 293 μL, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Pentan 1:50) wurden 282 mg (1.90 mmol, 95%) **C10** als farbloses Öl erhalten.



Methode B: (Al(O*i*-Pr)₃ katalysierte Tandem CLAISEN-Umlagerung-Hydroalkoxylierung)

Synthese gemäß SV 4, unter Verwendung von 1-(Allyloxy)-2-methylbenzol (**A10**; 306 μL, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/Hexan 1:50) wurden 138 mg (931 μmol, 46%) **C10** als farbloses Öl erhalten.

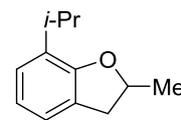
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.81 (dd, *J* = 15.3 Hz, 7.8 Hz, 1 H), 3.30 (dd, *J* = 15.3 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 4.79–5.01 (m, 1 H), 6.73 (*ψ*-t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.88–7.01 (m, 2 H) ppm.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 15.41, 22.01, 37.63, 79.23, 119.60, 120.12, 122.40, 126.37, 129.27, 158.13 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[22]

7-Isopropyl-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran**C11****Methode A:** (Al(*Oi*-Pr)₃ katalysierte Hydroalkoxylierung)

Synthese gemäß SV 3, unter Verwendung von 2-Allyl-6-isopropylphenol (**B11**; 410 mg, 2.32 mmol) und 23.7 mg Al(*Oi*-Pr)₃ (116 μmol, 5 mol%). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan) wurden 222 mg (1.26 mmol, 54%) **C11** als farbloses Öl erhalten.



C₁₂H₁₆O
M = 176.26 g/mol

Methode B: (Al(*Oi*-Pr)₃ katalysierte Tandem CLAISEN-Umlagerung-Hydroalkoxylierung)

Synthese gemäß SV 4, unter Verwendung von 1-(Allyloxy)-2-*iso*-propylbenzol (**A11**; 353 mg, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan) wurden 227 mg (1.29 mmol, 64%) **C11** als farbloses Öl erhalten.

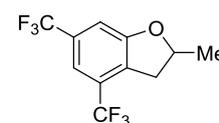
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 1.45 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 2.79 (dd, *J* = 15.3 Hz, 7.5 Hz, 1 H), 3.08 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.30 (dd, *J* = 15.3 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 4.90 (ddq, *J* = 8.8 Hz, 7.5 Hz, 6.2 Hz, 1 H), 6.78 (*ψ*-t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.96–7.02 (m, 2 H) ppm.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 22.02, 22.44, 22.47, 28.34, 37.52, 79.07, 120.28, 122.37, 124.83, 126.62, 130.57, 157.14 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[165]

2-Methyl-4,6-bis(trifluormethyl)-2,3-dihydrobenzofuran**C12**

Synthese gemäß SV 3, unter Verwendung von 2-Allyl-3,5-bis(trifluormethyl)phenol (**B12**; 540 mg, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/Hexan 1:20) wurden 216 mg (799 μmol, 40%) **C12** als farbloses Öl erhalten.



C₁₁H₈F₆O
M = 270.17 g/mol

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 3.00 (dd, *J* = 17.0 Hz, 7.6, 1 H), 3.53 (dd, *J* = 17.0 Hz, 9.0 Hz, 1 H), 5.08 (ddq, *J* = 9.0 Hz, 7.6 Hz, 6.3 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 21.65, 35.94, 81.12, 109.59 (q, *J*_{CF} = 3.4 Hz), 114.10 (m), 123.34 (q, *J*_{CF} = 272.4 Hz), 123.34 (q, *J*_{CF} = 272.9 Hz), 127.78 (q, *J*_{CF} = 33.5 Hz), 129.54, 131.46 (q, *J*_{CF} = 33.2 Hz), 160.98 ppm.

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3): $\delta = -62.70$ (s), -63.00 (s) ppm.

EI HRMS berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_6\text{O}^+$: 270.0474; gefunden: 270.0470.

2-Methyl-5-cyano-2,3-dihydro-benzofuran

C13

Synthese gemäß SV 3, unter Verwendung von 2-Allyl-4-cyanophenol (**B13**; 318 mg, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/Hexan 1:10) wurden 202 mg (1.27 mmol, 64%) **C13** als farbloses Öl erhalten.



^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.49$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 2.84 (dd, $J = 15.8$ Hz, 7.5, 1 H), 3.35 (dd, $J = 15.8$ Hz, 8.9 Hz, 1 H), 5.03 (ddq, $J = 8.9$ Hz, 7.5 Hz, 6.3 Hz, 1 H), 6.74–6.82 (m, 1 H), 7.39–7.47 (m, 2 H) ppm.

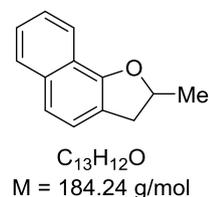
^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.80, 36.41, 81.17, 103.45, 110.33, 119.78, 128.75, 129.04, 133.68, 163.31$ ppm.

Verbindung aus der Literatur bekannt.^[179]

2-Methyl-2,3-dihydronaphtho[1,2-b]furan

C16

Synthese gemäß SV 3, unter Verwendung von 2-Allylnaphthalen-1-ol (**B16**; 369 mg, 2.00 mmol). Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/Hexan 1:50) wurden 154 mg (0.836 mmol, 42%) **C16** als rotes Öl erhalten.

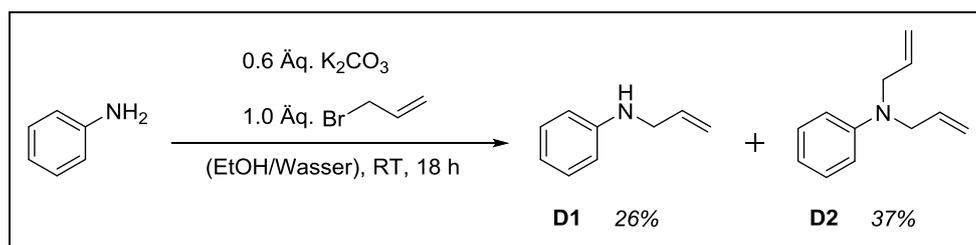


^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.55$ (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 2.98 (dd, $J = 15.2$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 15.1$ Hz, 9.1 Hz, 1 H), 5.06–5.21 (m, 1 H), 7.26–7.46 (m, 4 H), 7.74–7.83 (m, 1 H), 7.90–7.98 (m, 1 H) ppm.

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.23, 38.11, 80.43, 119.87, 119.95, 120.73, 121.61, 123.13, 125.27, 125.64, 127.97, 134.11, 154.99$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[22]

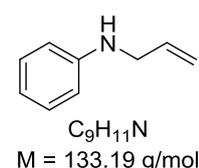
2.2.9 Synthese der 2-Allylaniline

**N-Allylanilin** und **N,N-Diallylanilin****D1 / D2**

K_2CO_3 (7.94 g, 74.9 mmol, 0.6 Äq.) wurde in Ethanol (160 mL) und Wasser (40 mL) vorgelegt und die Suspension mit Anilin (11.6 g, 125 mmol, 1.0 Äq.) und Allylbromid (10.8 mL, 125 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend für 18 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden Hexan (300 mL) und Wasser (200 mL) hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Hexan ($2 \times 100 \text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser ($2 \times 100 \text{ mL}$) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 20:1) wurden 6.24 g (46.9 mmol, 37%) **D1** und 5.53 g (31.9 mmol, 26%) **D2** als gelbe Öle erhalten.

N-Allylanilin (D1):

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.50$ (bs, 1 H), 3.77 (dt, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1.4 Hz, 3 H), 5.16 (dd, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 0.9 Hz, 1 H), 5.28 (dd, $J = 17.1 \text{ Hz}$, 1.8 Hz, 1 H), 5.96 (ddt, $J = 17.1 \text{ Hz}$, 10.4 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 6.62 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H), 6.67–6.77 (m, 1 H), 7.17 (ψ -t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H) ppm.

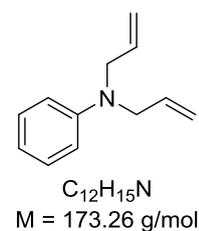


$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 46.68, 113.10, 116.31, 117.64, 129.32, 135.59, 148.17$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[76]

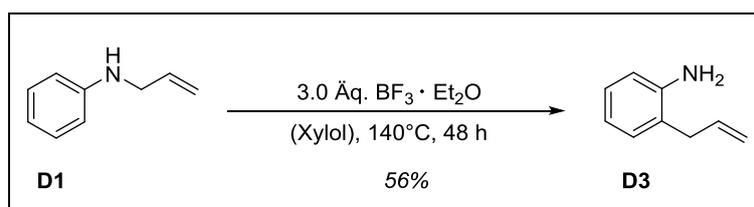
N,N-Diallylanilin (D2):

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.88$ –3.95 (m, 4 H), 5.11–5.24 (m, 4 H), 5.86 (ddt, $J = 17.0 \text{ Hz}$, 10.0 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 6.60–6.78 (m, 2 H), 7.11–7.32 (m, 1 H) ppm.

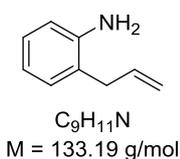


$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 52.88, 112.49, 116.11, 116.44, 129.19, 134.18, 148.84$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[76]

**2-Allylanilin****D3**

Unter Argonatmosphäre wurde **D1** (3.00 g, 22.5 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Xylol (30 mL) vorgelegt und für 48 h auf 140 °C erhitzt. Während dieser Zeit wurde portionsweise alle 5–10 h $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (9.0 mL, 67.5 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft. Nach Beendigung der Reaktion wurde das

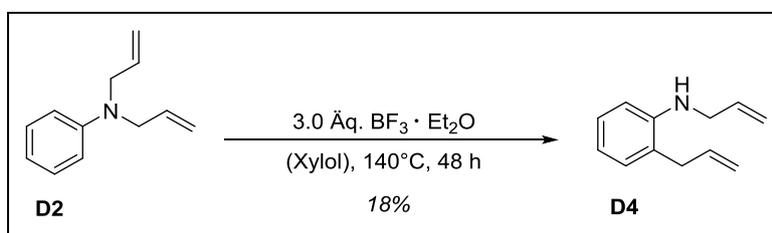


Reaktionsgemisch mit 5 M Natronlauge (150 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 2 M HCl ($2 \times 60 \text{ mL}$) extrahiert und die wässrige Phase mit Diethylether gewaschen. Die salzsaure wässrige Phase wurde durch Zugabe von Natriumhydroxid-Plätzchen ($\sim 15 \text{ g}$) basisch gestellt und anschließend mit Diethylether ($2 \times 35 \text{ mL}$) extrahiert. Dieser Etherauszug wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Hexan/ EtOAc 10:1) wurden 1.68 g (12.8 mmol, 56%) **D3** als gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.30$ (ψ -dt, $J = 6.1 \text{ Hz}, 1.7 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), 3.51 (bs, 1 H), 5.09 (dd, $J = 9.1 \text{ Hz}, 1.6 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 5.12–5.16 (m, 1 H), 5.95 (ddt, $J = 16.7 \text{ Hz}, 10.5 \text{ Hz}, 6.1 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 6.62–6.82 (m, 2 H), 6.99–7.14 (m, 2 H) ppm.

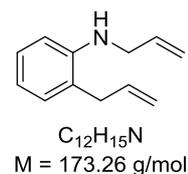
$^{13}\text{C-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 52.88, 112.49, 116.11, 116.44, 129.19, 134.19, 148.84$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[180]

**N,2-Diallylanilin****D4**

Unter Argonatmosphäre wurde **D2** (1.30 g, 7.51 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Xylol (17 mL) vorgelegt und für 48 h auf 140 °C erhitzt. Während dieser Zeit wurde portionsweise alle

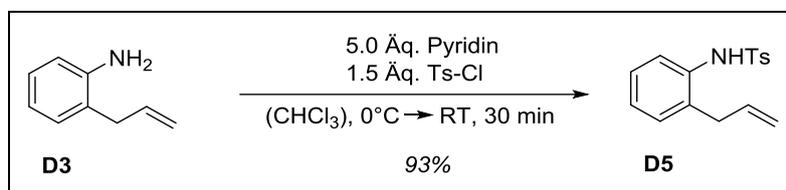
5–10 h $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3.0 mL, 22.5 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit 5 M Natronlauge (100 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 2 M HCl (2×50 mL) extrahiert und die wässrige Phase mit Diethylether gewaschen. Die salzsaure wässrige Phase wurde durch Zugabe von Natriumhydroxid-Plättchen (~ 15 g) basisch gestellt und anschließend mit Diethylether (2×30 mL) extrahiert. Dieser Ethersatz wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan) wurden 234 mg (1.35 mmol, 18%) **D4** als gelbes Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.31 (ψ -dt, J = 5.8 Hz, 1.7 Hz, 2 H), 3.79 (ψ -dt, J = 5.2 Hz, 1.7 Hz, 2 H), 5.04 – 5.35 (m, 4 H), 5.86–6.08 (m, 2 H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.70 (ψ -td, J = 7.4 Hz, 1.1 Hz, 1 H), 7.03–7.08 (m, 1 H), 7.15 (ψ -td, J = 7.7 Hz, 1.5 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 36.69, 46.54, 110.99, 116.21, 116.41, 117.51, 123.82, 127.79, 129.99, 135.56, 136.20, 146.22 ppm.

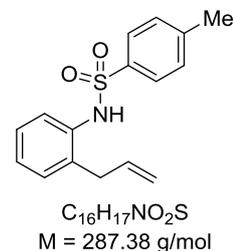
Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[77]



N-Tosyl-2-allylanilin

D5

Zu einer Lösung aus 2-Allylanilin (1.68 g, 12.6 mmol, 1.0 Äq.) in Chloroform (45 mL) wurde (5.09 mL, 63.4 mmol, 5.0 Äq.) Pyridin zugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Tosylchlorid (3.62 g, 19.0 mmol, 1.5 Äq.) wurde für 30 min bei RT gerührt und anschließend BRINE (50 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (1×30 mL) extrahiert.



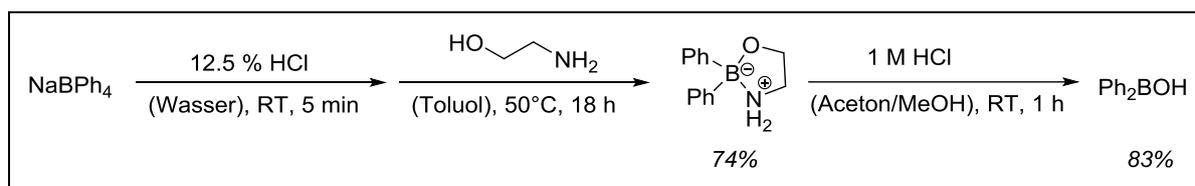
Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/Hexan 1:10) wurden 3.36 g (11.7 mmol, 93%) **D5** als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.39 (s, J = 2.4 Hz, 3 H), 3.02 (ddd, J = 5.9 Hz, 1.7 Hz, 1.6 Hz, 2 H), 4.94 (ψ -dq, J = 17.2 Hz, 1.7 Hz, 1 H), 5.11 (ψ -dq, J = 10.1 Hz, 1.7 Hz, 1 H), 5.78 (ddt, J = 17.2 Hz, 10.1 Hz, 5.9 Hz, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 7.01–7.15 (m, 2 H), 7.16–7.28 (m, 3 H), 7.40 (dd, J = 7.8 Hz, 1.4 Hz, 1 H), 7.56–7.65 (m, 2 H) ppm.

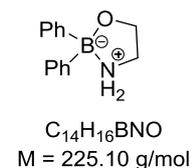
¹³C-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 21.68, 36.32, 117.20, 124.62, 126.39, 127.25, 127.84, 129.07, 129.68, 129.73, 130.61, 132.11, 135.15, 135.71, 136.96, 143.92 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[79,181]

2.3 Synthese von Diphenylborinsäure

2,2-Diphenyl-1,3,2λ⁴-oxazaborolidin

Natriumtetraphenylborat (4.00 g, 11.7 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Wasser (13 mL) unter leichtem Erwärmen gelöst und mit 3 M HCl (7 mL) versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen (10 mL) und am HV getrocknet. Der getrocknete Feststoff wurde in Toluol (16 mL) gelöst und mit 2-Aminoethanol (770 μL, 12.8 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und für 18 h auf 50 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer auf ~ 5 mL eingengt, wobei ein brauner Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit einer Pentan/CH₂Cl₂-Mischung (v/v 1:1; 50 mL) gewaschen und am HV getrocknet. Es wurden 1.94 g (8.66 mmol, 74%) 2,2-Diphenyl-1,3,2λ⁴-oxazaborolidin als brauner Feststoff erhalten.

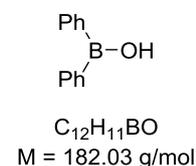


¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.76 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 6.98–7.07 (m, 1 H), 7.13 (ψ-t, J = 7.2, 2 H), 7.39 (d, J = 6.7 Hz, 2 H) ppm.

¹³C-NMR (63 MHz, DMSO-d₆): δ = 41.33, 62.39, 124.85, 126.56, 131.47 ppm.

Diphenylborinsäure

2,2-Diphenyl-1,3,2λ⁴-oxazaborolidin (540 mg, 2.40 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Aceton (1 mL) und Methanol (1 mL) vorgelegt und unter starkem Rühren mit 1 M HCl (3 mL) versetzt. Nach 1 h wurden Et₂O (15 mL) und Wasser (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2 × 15 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Wasser (1 × 15 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde am HV getrocknet und 362 mg (1.99 mmol, 83%) Diphenylborinsäure als leicht brauner Feststoff erhalten.



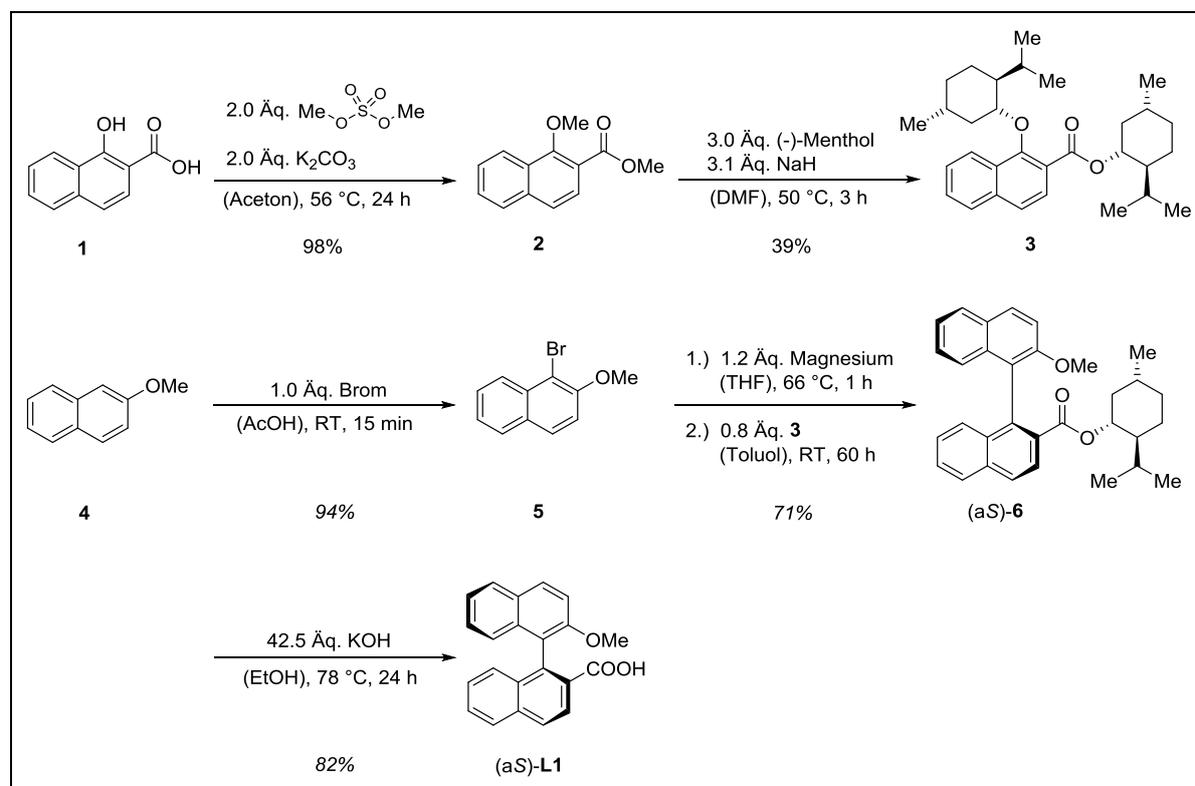
¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d⁶): $\delta = 7.38\text{--}7.49$ (m, 6 H), $7.6\text{--}7.74$ (m, 4 H), 9.98 (s, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (91 MHz, DMSO-d⁶): $\delta = 127.49, 130.17, 134.51$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[182]

2.4 Synthese chiraler Liganden

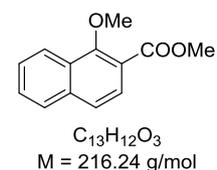
2.4.1 Synthese von (aS)-2'-Methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure [(aS)-L1]



1-Methoxy-naphthyl-2-carbonäuremethylester

2

Zu einer Suspension aus 1-Hydroxy-2-naphthalincarbonsäure (209 g, 1.11 mol, 1.0 Äq.) in Aceton (1 L) wurden unter Rühren Dimethylsulfat (216 mL, 2.28 mol, 2.0 Äq.) und K_2CO_3 (315 g, 2.28 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und 24 h zum Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Dimethylsulfat wurde durch Zugabe von NEt_3 (20 mL) unschädlich gemacht. Die Suspension wurde filtriert und das Filtrat mit 2 M Natronlauge (3×200 mL) gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden mit Et_2O (1×200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit BRINE (1×250 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 236 g (1.09 mmol, 98%) **2** als braunes Öl erhalten.



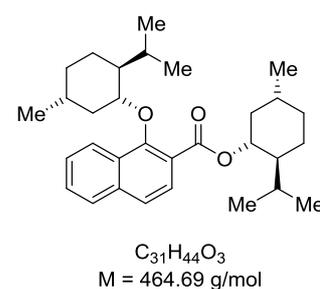
1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.98 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 7.68–7.49 (m, 3 H), 7.92–7.79 (m, 2 H), 8.35–8.22 (m, 1 H) ppm.

^{13}C -NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 51.87, 63.02, 118.81, 123.23, 123.25, 126.14, 126.28, 127.48, 127.93, 128.19, 136.40, 157.90, 166.30 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[68,87]

1-(–)-Menthoxy-naphtyl-2-carbonsäure-(–)-menthylester**3**

Unter Argonatmosphäre wurde (–)-Menthol (152 g, 975 mmol, 3.0 Äq.) bei 55 °C geschmolzen und portionsweise mit Natriumhydrid (40.0 g einer 60%igen Suspension in Parafinöl, 3.1 Äq. 1.00 mol) versetzt. Nach vorsichtiger Zugabe von DMF (120 mL) wurde die Suspension 30 min bei 50 °C gerührt, anschließend mit **2** (60 mL, 325 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und für 3 h bei 50 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden 2 M HCl (500 mL) und Et₂O (500 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (1 × 200 mL) extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Die vereinten organischen Phasen wurden mit sat. NaHCO₃-Lsg. (1 × 200 mL) und BRINE (1 × 100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde durch Zugabe von MeOH (500 mL) gefällt und über Nacht bei –20 °C auskristallisiert. Nach Umkristallisation in EtOH und Trocknung am HV wurden 58.5 g (126 mmol, 39%) **3** als gelber kristalliner Feststoff erhalten.



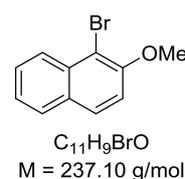
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.73 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.80–1.32 (m, 22 H), 1.46–1.82 (m, 8 H), 1.93 – 2.12 (m, 1 H), 2.18 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 2.57–2.77 (m, 1 H), 4.33 (dt, *J* = 10.0 Hz, 3.3 Hz, 1 H), 5.03 (dt, *J* = 10.5, 4.1 Hz, 1 H), 7.42–7.60 (m, 3 H), 7.67 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.74–7.86 (m, 1 H), 8.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 16.58, 16.79, 21.04, 21.60, 22.23, 23.45, 23.52, 25.84, 26.39, 31.63, 31.69, 34.47, 34.60, 39.99, 41.19, 47.29, 49.65, 74.61, 82.12, 121.16, 122.39, 124.47, 126.01, 126.22, 127.74, 127.86, 130.13, 136.25, 154.11, 166.77 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[68,87]

1-Bromo-2-methoxynaphthalin**5**

Zu einer Suspension aus 2-Methoxynaphthalin (**4**; 86.8 g, 548 mmol, 1.0 Äq.) in Essigsäure (600 mL) wurde Brom (28.1 mL, 548 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in Essigsäure (160 mL) innerhalb von 45 min zugetropft. Nach der Zugabe wurde für weitere 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Produkt durch Zugabe von Wasser (400 mL) gefällt, abfiltriert, mit Wasser gewaschen und 3 Tage am HV getrocknet. 122 g (513 mmol, 94%) **5** wurden als weißer kristalliner Feststoff erhalten.



¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 4.02 (s, 2 H), 7.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 2 H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.79 (dd, *J* = 12.3 Hz, 8.6 Hz, 2 H), 8.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H) ppm.

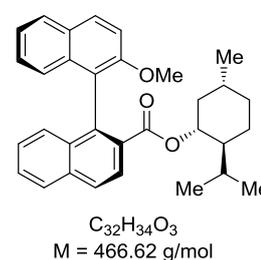
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 57.22, 108.84, 113.79, 124.46, 126.27, 127.87, 128.17, 129.10, 129.97, 133.28, 153.91 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[87]

(a*S*)-2'-Methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure(-)-menthylester

(a*S*)-**6**

Unter Argonatmosphäre wurden Magnesiumspäne (3.92 g, 161 mmol, 1.5 Äq.) in trockenem THF (15 mL) vorgelegt, mit einigen Körnern Iod versetzt und zum Rückfluss erwärmt, bis sich die Suspension entfärbte. Zu dieser Suspension wurde eine Lösung aus **5** (31.9 g, 134 mmol, 1.25 Äq.) in trockenem THF (100 mL) über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h zum



Rückfluss erhitzt, auf RT abgekühlt und zu einer Lösung aus **3** (50.0 g, 108 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in Toluol (150 mL) gegeben. THF wurde im HV entfernt und das Reaktionsgemisch wurde 3 Tage bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden Et₂O (150 mL) und sat. NH₄Cl-Lsg. (250 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 2 M HCl (2 × 100 mL) und Wasser (2 × 100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Zugabe von Methanol (100 mL) gefällt. Nach Umkristallisation aus Ethanol (500 mL) wurden 35.6 g (76.3 mmol, 71%) (a*S*)-**6** als weißes Pulver erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = -0.22 (q, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 0.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.50 – 0.59 (m, 1 H), 0.68 (dd, *J* = 31.8, 6.7 Hz, 6 H), 0.75–0.89 (m, 1 H), 1.10–1.27 (m, 1 H), 1.29–1.37 (m, 1 H), 1.41–1.57 (m, 4 H), 3.74 (s, 3 H), 4.48 (td, *J* = 10.8 Hz, 4.4, 1 H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.16 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.8 Hz, 1.1 Hz, 2 H), 7.24–7.32 (m, 2 H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.51 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.7 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.98 (dd, *J* = 8.8 Hz, 3.2 Hz, 2 H), 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H) ppm.

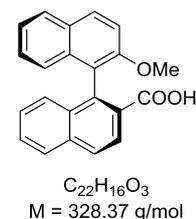
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) $\delta = 15.83, 21.06, 21.98, 22.92, 25.66, 31.12, 34.20, 39.68, 46.69, 56.51, 74.41, 113.30, 122.41, 123.57, 124.96, 126.52, 126.61, 126.65, 127.61, 127.62, 127.82, 127.97, 128.09, 129.14, 129.37, 129.94, 133.07, 134.31, 135.18, 136.59, 154.32, 167.59$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[87]

(a*S*)-2'-Methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure

(a*S*)-**L1**

KOH (85%; 128 g, 2.28 mol, 42.5 Äq.) und (a*S*)-**6** (20.0 g, 45.8 mmol, 1.0 Äq.) wurden in Ethanol (800 mL) vorgelegt und mit Wasser (35 mL) versetzt. Die Suspension wurde 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsvolumen am Rotationsverdampfer auf ~150 mL eingengt, der Rückstand mit Wasser (200 mL) und TBME



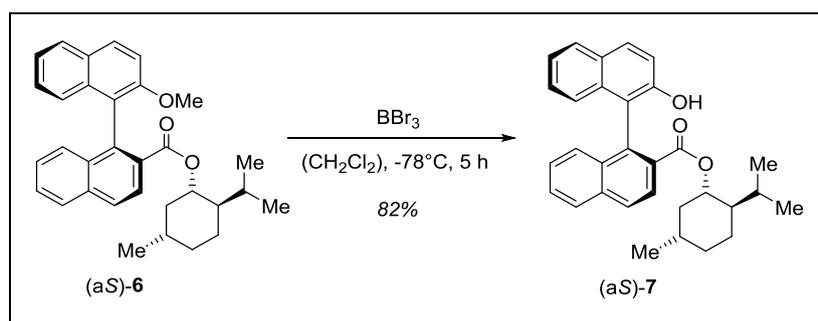
(200 mL) aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (1 × 200 mL) gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit sat. LiOH-Lsg. (2 × 100 mL) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit konz. HCl (~275 mL) angesäuert und mit EtOAc (2 × 150 mL) extrahiert. Diese EtOAc-Auszüge wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Umkristallisation in Ethanol wurden 12.3 g (37.6 mmol, 82%) (a*S*)-**L1** als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.64$ (s, 3 H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.15 (ddd, $J = 8.2$ Hz, 6.7 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.21–7.28 (m, 2 H), 7.30 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 6.7 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.52 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 6.4 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.97 (dd, $J = 8.9$ Hz, 3.1 Hz, 2 H), 8.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 56.72, 113.66, 121.47, 123.62, 124.90, 126.59, 126.64, 126.87, 127.79, 127.84, 128.03, 128.09, 128.11, 128.13, 129.03, 129.75, 133.01, 133.84, 135.60, 138.04, 154.24, 171.51$ ppm.

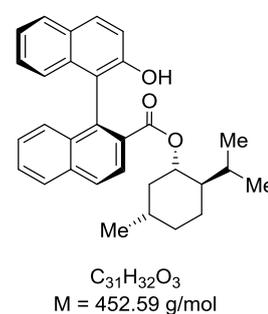
Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[87]

2.4.2 Modifikation an C-2' von (aS)-L1

**(aS)-2'-Hydroxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure(-)-menthylester**

(aS)-7

Unter Argonatmosphäre wurde (aS)-6 (2.53 g, 5.32 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (60 mL) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Innerhalb von 15 min wurde BBr_3 (10.84 mL als 1 M Lösung in CH_2Cl_2 , 10.84 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und anschließend wurde für 5 h bei -78°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von sat. LiOH -Lsg. (15 mL) abgebrochen und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Nach Zugabe von Wasser (20 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($1 \times 50 \text{ mL}$) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit BRINE ($1 \times 100 \text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 40:1 \rightarrow 4:1) wurden 2.01 g (aS)-7 (4.44 mmol, 82%) als weißer Feststoff erhalten.

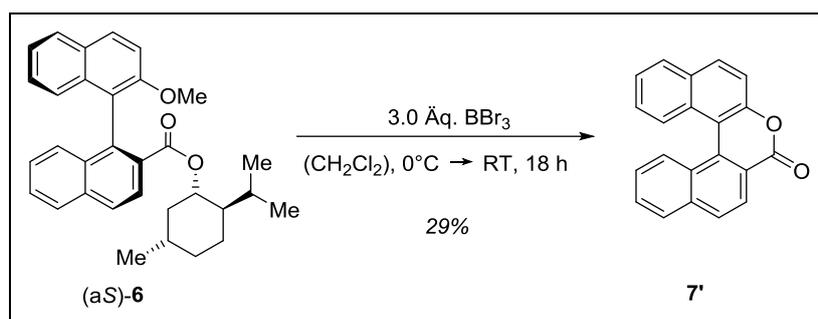


$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.05$ (q, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1 H), 0.41 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H), 0.65–0.68 (m, 6 H), 0.76–0.90 (m, 2 H), 1.16–1.28 (m, 1 H), 1.34–1.55 (m, 5 H), 4.53 (td, $J = 10.6, 4.5, 1 \text{ Hz}$), 4.85 (bs, 1 H), 6.88 (dd, $J = 8.4 \text{ Hz}, 1.1 \text{ Hz}$, 1 H), 7.17 (ddd, $J = 8.3 \text{ Hz}, 6.8 \text{ Hz}, 1.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.23–7.42 (m, 4 H), 7.57 (ddd, $J = 8.2 \text{ Hz}, 6.3 \text{ Hz}, 1.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.78–7.86 (m, 1 H), 7.90 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H), 7.97 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H), 8.07 (s, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.90, 20.82, 21.98, 23.10, 25.91, 31.18, 34.15, 39.70, 46.63, 75.20, 117.86, 118.40, 123.50, 124.61, 126.08, 126.75, 127.11, 127.69, 127.97, 128.19, 128.37, 129.19, 129.37, 129.89, 132.32, 132.51, 132.94, 134.18, 135.27, 151.14, 167.75 \text{ ppm}$.

ESI-HRMS: Berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{O}_3^+$: 453.2424; gefunden: 453.2424.

Berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{O}_3^-$: 451.2279; gefunden: 451.2285.



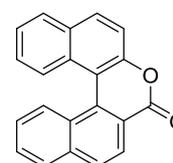
4*H*-benzo[*f*]naphtho[2,1-*c*]chromen-4-on

7'

Anmerkung:

Dieses Produkt wurde als unerwünschtes Nebenprodukt bei der Synthese von **7** erhalten. Die Synthese wurde nicht optimiert!

Unter Argonatmosphäre wurde (aS)-**6** (1.64 g, 3.51 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (35 mL) vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Innerhalb von 15 min wurde BBr_3 (10.54 mL als 1 M Lösung in CH_2Cl_2 , 10.54 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Anschließend wurde für 2 h bei 0°C und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von sat. LiOH-Lsg. (20 mL) abgebrochen und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit sat. LiOH-Lsg. ($1 \times 50 \text{ mL}$) und BRINE ($1 \times 500 \text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Umkristallisation in Et_2O wurden 472 mg (1.59 mmol, 29%) **7'** als gelber Feststoff erhalten.

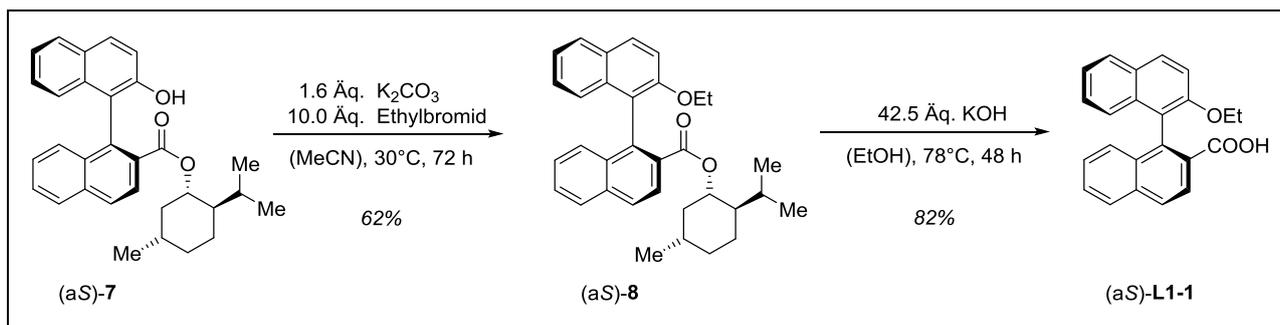


$\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{O}_2$
 $M = 296.33 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37$ (dddd, $J = 17.0 \text{ Hz}, 8.4 \text{ Hz}, 6.9 \text{ Hz}, 1.3 \text{ Hz}$, 2 H), 7.49 (ddd, $J = 8.1 \text{ Hz}, 6.9 \text{ Hz}, 1.1 \text{ Hz}$, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.67 (ddd, $J = 8.1 \text{ Hz}, 6.9 \text{ Hz}, 1.1 \text{ Hz}$, 1 H), 7.90 (dd, $J = 14.4 \text{ Hz}, 8.4 \text{ Hz}$, 2 H), 7.96–8.05 (m, 3 H), 8.09 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H), 8.35 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H) ppm.

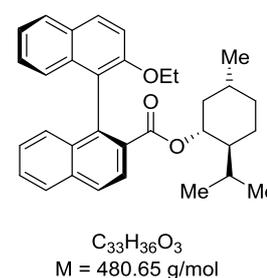
$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 113.09, 117.33, 121.77, 124.33, 125.54, 125.60, 125.88, 127.30, 128.48, 128.57, 128.61, 129.23, 129.25, 129.55, 129.93, 131.37, 131.84, 134.99, 136.83, 150.68, 161.85$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit der Literatur überein.^[99]

**(aS)-2'-Ethoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure(-)-menthylester**

(aS)-8

K_2CO_3 (122 mg, 884 μmol , 1.6 Äq.) wurde im Hochvakuum mit einem Heißluftgebläse getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre mit (aS)-7 (250 mg, 552 μmol , 1.0 Äq.) gelöst in Acetonitril (3 mL) versetzt. Nach Zugabe von Ethylbromid (410 μL , 5.52 mmol, 10 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 3 Tage bei 30 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurde das überschüssige Ethylbromid durch Zugabe von NEt_3 (0.7 mL) unschädlich gemacht. Es wurden Wasser (30 mL) und Et_2O (30 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (1 \times 30 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und mit 2 M HCl (2 \times 15 mL), Wasser (1 \times 20 mL) und BRINE (1 \times 20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 164 mg (341 μmol , 62%) (aS)-8 als hellgelber Feststoff erhalten.



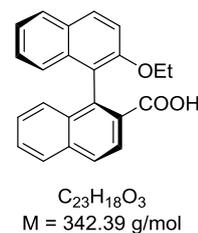
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.17$ (ψ -q, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1 H), 0.50 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H), 0.65 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H), 0.70 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H), 0.81 (td, $J = 12.8 \text{ Hz}$, 3.1 Hz, 1 H), 1.02 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H), 1.12 – 1.54 (m, 5 H), 3.95–4.09 (m, 2 H), 4.49 (td, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 4.4 Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.16 (ddd, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 6.8 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.23–7.32 (m, 2 H), 7.32–7.42 (m, 2 H), 7.51 (ddd, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 6.7 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.82 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H), 7.90–8.01 (m, 3 H), 8.12 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.50, 16.24, 21.38, 22.34, 23.34, 26.03, 31.50, 34.58, 40.11, 47.08, 65.24, 74.76, 115.21, 123.26, 123.35, 123.90, 125.44, 126.84$ (2 C), 126.86, 127.86, 128.14, 128.17, 128.36, 129.54, 129.58, 130.34, 133.49, 134.81, 135.50, 137.17, 154.12, 168.02 ppm.

ESI-HRMS: Berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{O}_3^+$: 481.2737; gefunden: 481.2738.

(a*S*)-2'-Ethoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure**(a*S*)-L1-1**

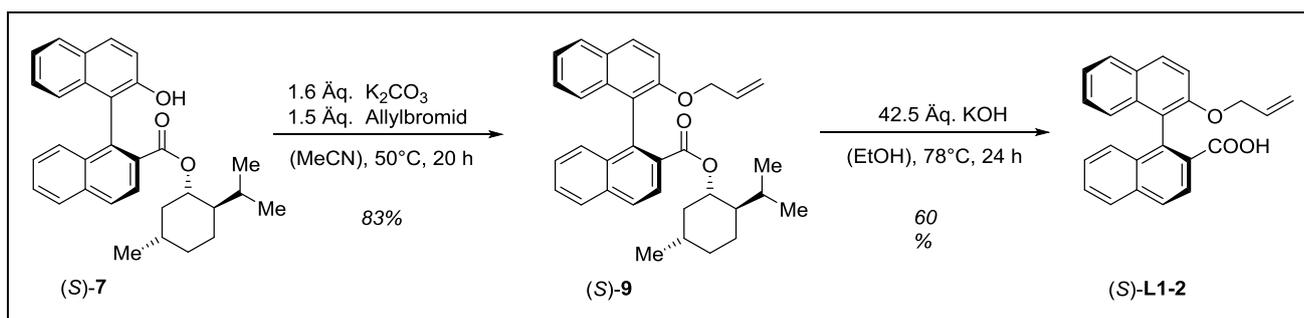
(a*S*)-**8** (160 mg, 333 μ mol, 1.0 Äq.), KOH (85%; 934 mg, 14.1 mmol, 42.5 Äq.) und einige Tropfen Wasser wurden in Ethanol (5 mL) 48 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurden Wasser (50 mL) und Et₂O (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl (~10 mL) angesäuert und mit Et₂O (3 \times 40 mL) extrahiert. Alle organischen Phasen wurden vereinigt, mit 2 M HCl (1 \times 30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 4:1) wurden 93 mg (272 μ mol, 82%) (a*S*)-**L1-1** als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 4.01 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 7.22–7.34 (m, 4H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.19 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 6.8 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.55 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.99 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H) ppm.

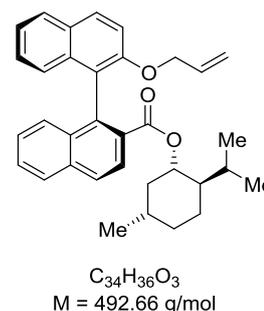
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 14.92, 65.06, 115.01, 121.92, 123.72, 125.02, 126.53, 126.66, 126.78, 127.90, 128.00, 128.03, 128.07 (2 C), 128.10, 129.06, 129.77, 133.01, 134.00, 135.50, 137.79, 153.47, 170.64 ppm.

ESI-HRMS: Berechnet für C₂₃H₁₇O₃⁻: 341.1183; gefunden: 341.1182.

**(a*S*)-2'-Allyloxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure(-)-menthylester****(a*S*)-9**

K₂CO₃ (122 mg, 884 μ mol, 1.6 Äq.) wurde im Hochvakuum mit einem Heißluftgebläse getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre mit (a*S*)-**7** (250 mg, 552 μ mol, 1.0 Äq.) gelöst in Acetonitril (3 mL) versetzt. Nach Zugabe von Allylbromid (70 μ L, 810 μ mol, 1.5 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 24 h bei 50 °C gerührt. Nach Abschluss der

Reaktion wurde das überschüssige Allylbromid durch Zugabe von NEt_3 (0.2 mL) unschädlich gemacht. Es wurden Wasser (30 mL) und Et_2O (30 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (1×30 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und mit Wasser (1×20 mL) und BRINE (1×20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 225 mg (457 μmol , 83%) (aS)-**9** als hellgelber Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.24$ (ψ -q, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 0.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.58 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 0.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 0.73 (td, $J = 13.0$ Hz, 3.6 Hz, 1 H), 1.03 – 1.64 (m, 7 H), 4.86 (dq, $J = 6.2$ Hz, 1.5 Hz, 1 H), 4.92 (t, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 5.52–5.75 (m, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.10 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 6.8 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.17–7.28 (m, 2 H), 7.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.45 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 6.6 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.89 (dd, $J = 11.4$ Hz, 7.9 Hz, 3 H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) ppm.

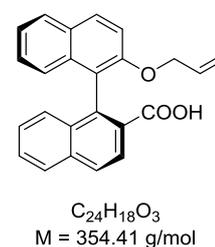
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.83, 21.06, 22.00, 22.86, 25.60, 31.10, 34.15, 39.67, 46.65, 69.74, 74.38, 114.83, 116.44, 122.97, 123.68, 125.04, 126.47, 126.57, 127.58, 127.73, 127.82, 127.91, 127.93, 128.04, 129.21, 129.86, 133.03, 133.68, 134.33, 135.11, 136.58, 153.40, 167.61$ ppm.

ESI-HRMS: Berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{O}_3^+$: 493.2737; gefunden: 493.2737.

(aS)-2'-Allyloxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure

(aS)-**9** (225 mg, 457 μmol , 1.0 Äq.), KOH (5.13 g, 91.3 mmol, 200 Äq.) und einige Tropfen Wasser wurden in Ethanol (8 mL) gelöst und 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurden Wasser (50 mL) und Et_2O (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit einer sat. LiOH-Lsg. (1×20 mL) extrahiert und verworfen. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt, mit konz. HCl angesäuert (~ 20 mL) und mit Et_2O (3×30 mL) extrahiert. Dieser Ethersatz wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/ EtOAc 4:1) wurden 97 mg (274 μmol , 60%) (aS)-**L1-2** als hellgelber Feststoff erhalten.

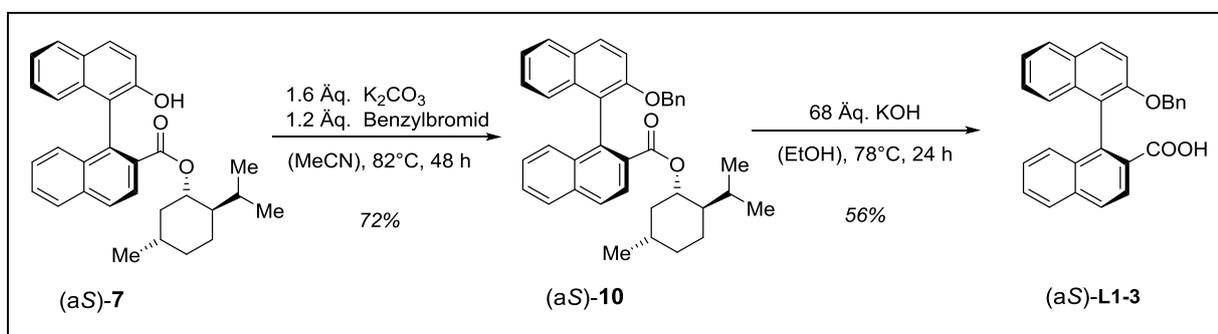
(aS)-**L1-2**



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 4.47 (ψ-dt, *J* = 4.9 Hz, 1.6 Hz, 2 H), 4.93 (dq, *J* = 5.2 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 4.97–5.01 (m, 1 H), 5.68 (ddt, *J* = 17.6 Hz, 9.9 Hz, 4.9 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.18 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 6.8 Hz, 1.1 Hz, 1 H), 7.24–7.43 (m, 4 H), 7.54 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 5.7 Hz, 2.2 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.88–8.05 (m, 3 H), 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 69.95, 115.16, 116.89, 122.06, 123.87, 125.01, 126.57, 126.75, 126.84, 127.81, 127.89, 128.05, 128.07, 128.12, 128.17, 129.16, 129.73, 133.01, 133.34, 133.96, 135.53, 137.75, 153.22, 169.82 ppm.

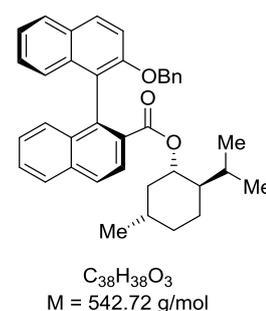
ESI-HRMS: Berechnet für C₂₄H₁₇O₃⁻: 353.1183; gefunden: 353.1183.



(aS)-2'-Benzyloxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure(-)-menthylester

(aS)-10

K₂CO₃ (122 mg, 884 μmol, 1.6 Äq.) wurde im Hochvakuum mit einem Heißluftgebläse getrocknet und anschließend unter Argonatmosphäre mit (aS)-7 (250 mg, 552 μmol, 1.0 Äq.), gelöst in Acetonitril (3 mL), versetzt. Nach Zugabe von Benzylbromid (80 μL, 0.673 mmol, 1.2 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 48 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurde das



überschüssige Benzylbromid durch Zugabe von NEt₃ (0.2 mL) unschädlich gemacht. Es wurden Wasser (30 mL) und Et₂O (30 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (1 × 30 mL) und EtOAc (2 × 30 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und mit Wasser (1 × 50 mL) und BRINE (1 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 30:1) wurden 215 mg (396 μmol, 72%) (aS)-10 als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = -0.18 (ψ-q, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 0.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.59 – 0.95 (m, 7 H), 1.09–1.61 (m, 7 H), 4.50 (td, *J* = 10.6 Hz, 4.3 Hz, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 6.92 (dd, *J* = 6.6 Hz, 3.0 Hz, 2 H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.06 – 7.26 (m, 3 H), 7.22–7.45 (m, 5 H), 7.53 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.7 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.87–8.06 (m, 3 H), 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H) ppm.

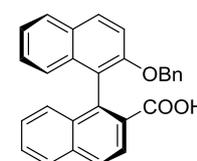
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.82, 21.06, 22.00, 22.87, 25.64, 31.10, 34.15, 39.66, 46.68, 70.92, 74.40, 115.06, 123.35, 123.79, 125.09, 126.50, 126.59, 126.62, 126.64, 127.44, 127.64, 127.80, 127.83, 127.98, 128.06, 128.28, 129.29, 129.32, 129.86, 133.09, 134.32, 135.18, 136.61, 137.59, 153.47, 167.57 ppm.

ESI-HRMS: Berechnet für C₃₈H₃₉O₃⁺: 543.2894; gefunden: 543.2896.

(a*S*)-2'-Benzyloxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure

(a*S*)-**L1-3**

(a*S*)-**10** (215 mg, 396 μmol, 1.0 Äq.), KOH (85%; 1.78 g, 26.9 mmol, 68 Äq.) und einige Tropfen Wasser wurden in Ethanol (5 mL) gelöst und 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurden Wasser (50 mL) und Et₂O (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit einer sat. LiOH-Lsg. (1 × 20 mL) extrahiert



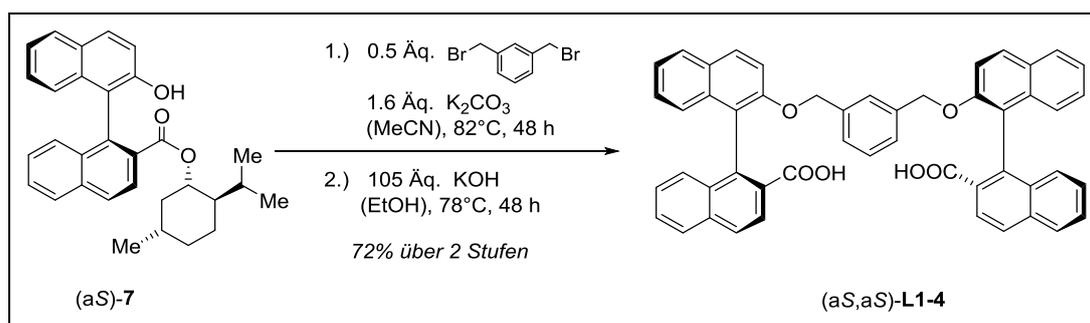
C₂₈H₂₀O₃
M = 404.47 g/mol

und verworfen. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt, mit konz. HCl angesäuert (~15 mL) und mit Et₂O (2 × 20 mL) extrahiert. Dieser Etherauszug wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 4:1) wurden 90 mg (223 μmol, 56%) (a*S*)-**L1-3** als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 4.98 (s, 2 H), 6.88 – 6.98 (m, 3 H), 7.07–7.39 (m, 8 H), 7.54 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 5.5 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.89–8.03 (m, 3 H), 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H) ppm.

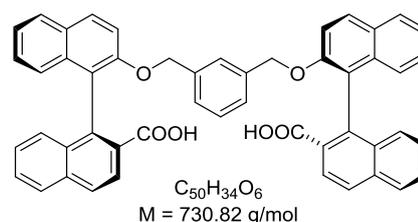
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 71.19, 115.45, 122.63, 123.90, 125.08, 126.64, 126.71, 126.85, 126.87, 127.57, 127.85, 127.99, 128.04, 128.09, 128.15, 128.32, 129.29, 129.69, 133.14, 134.05, 135.64, 137.34, 138.11, 153.30, 170.61 ppm.

ESI-HRMS: Berechnet für C₂₈H₁₉O₃⁻: 403.1340; gefunden: 403.1340.



(S,S)-2',2'''-((1,3-Phenylenbis(methylen))bis(oxy))bis((1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure) (aS,aS)-L1-4

K₂CO₃ (196 mg, 1.42 mmol, 3.2 Äq.) wurden im Hochvakuum mit einem Heißluftgebläse getrocknet und unter Argon mit 1,3-Bis(bromomethyl)benzol (117 mg, 443 µmol, 1.0 Äq.) und trockenem Acetonitril (2.5 mL) versetzt. Zu diesem Gemisch wurde eine Lösung aus



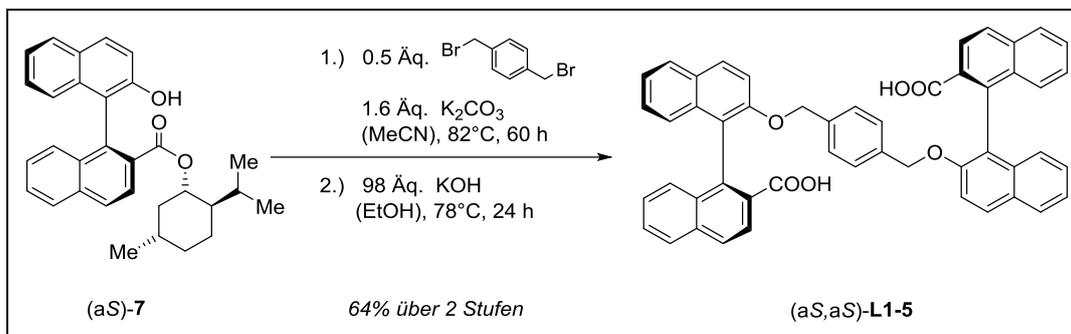
(aS)-7 (400 mg, 885 µmol, 2.0 Äq.) in Acetonitril (2.5 mL) hinzugetropft und das Reaktionsgemisch für 48 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurden Wasser (50 mL) und Et₂O (50 mL) hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (1 × 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit CLAISEN-Alkali (1 × 50 mL), Wasser (1 × 50 mL) und BRINE (1 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde in Ethanol (20 mL) gelöst, mit KOH (85%; 3.06 g, 46.7 mmol, 105 Äq.) und einigen Tropfen Wasser versetzt und 48 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurden Wasser (100 mL) und Et₂O (100 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser (1 × 50 mL) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt, mit konz. HCl angesäuert und mit Et₂O (1 × 150 mL) extrahiert. Der Etherauszug wurde mit einer sat. NH₄Cl-Lsg. (1 × 100 mL) und BRINE (1 × 100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc/AcOH 5:1:0.5) wurden 230 mg (315 µmol, 72%) (aS)-L1-4 als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): d = 4.98 (d, *J* = 3.5 Hz, 4 H), 6.81 – 6.86 (m, 2 H), 7.01–7.04 (m, 2 H), 7.05–7.10 (m, 2 H), 7.14 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 6.7 Hz, 1.3 Hz, 2 H), 7.21–7.24 (m, 4 H), 7.30 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.7 Hz, 1.1 Hz, 2 H), 7.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.51 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 5.0 Hz, 2.9 Hz, 2 H), 7.86–7.94 (m, 6 H), 7.98 (dd, *J* = 9.0 Hz, 0.8 Hz, 2 H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 70.98, 114.58, 122.14, 123.68, 125.36, 126.52, 126.73, 126.75, 127.15, 127.29, 127.51, 127.97, 128.06, 128.08, 128.10, 128.27, 129.10, 129.57, 133.23, 133.99, 135.77, 137.34, 138.92, 153.22, 172.67 ppm.

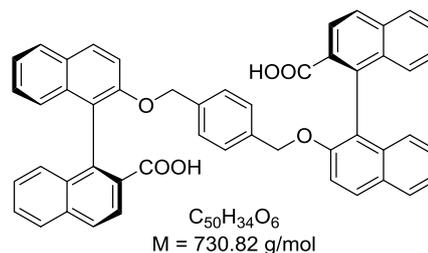
ESI-HRMS: Berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{33}\text{O}_6^-$: 729.2283; gefunden: 729.2271



(*aS,aS*)-2',2'''-((1,4-Phenylbis(methylen))bis(oxy))bis((1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure)

(*aS,aS*)-L1-5

K_2CO_3 (171 mg, 1.24 mmol, 3.2 Äq.) wurden im Hochvakuum mit einem Heißluftgebläse getrocknet und unter Argon mit 1,4-Bis(bromomethyl)benzol (102 mg, 387 μmol , 1.0 Äq.) und trockenem Acetonitril (2.5 mL) versetzt. Zu diesem Gemisch wurde eine Lösung aus (*aS*)-7 (350 mg, 773 μmol , 2.0 Äq.) in



Acetonitril (2.5 mL) hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch für 60 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurden Wasser (50 mL) und Et_2O (50 mL) hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (1 \times 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit CLAISEN-Alkali (1 \times 30 mL) und BRINE (1 \times 50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/ EtOAc 40:1 \rightarrow 10:1) gereinigt.

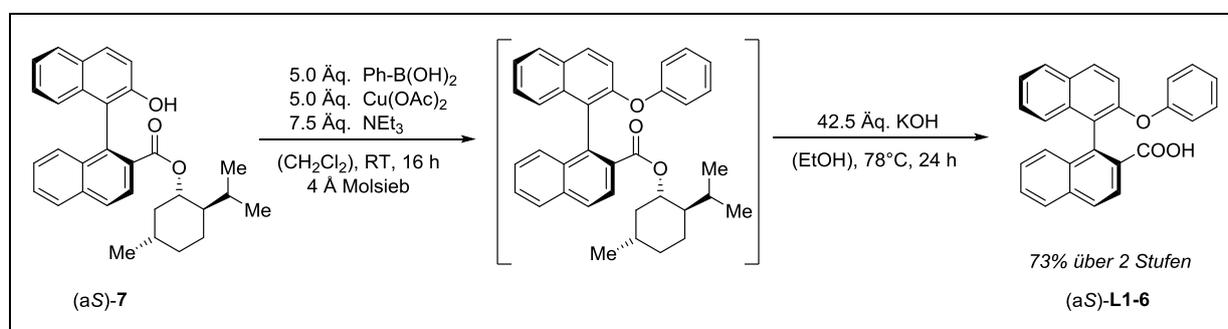
Der weiße Feststoff wurde in Ethanol (15 mL) gelöst, mit KOH (85%; 2.50 g, 44.7 mmol, 98 Äq.) und einigen Tropfen Wasser versetzt und 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurden Wasser (50 mL) und Et_2O (50 mL) zugegeben, die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl angesäuert und mit Et_2O (1 \times 50 mL) extrahiert. Alle organischen Phasen wurden vereinigt und mit 6 m HCl (1 \times 75 mL) und BRINE (1 \times 50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer

entfernt. Nach Umkristallisation aus Toluol und Trocknen am HV wurden 180 mg (246 μmol , 64%) (*aS*)-**L1-5** als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.89$ (d, $J = 14.6$ Hz, 2 H), 5.22 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.00 – 7.33 (m, 14 H), 7.46 – 7.58 (m, 2 H), 7.76 (d, $J = 8.5$, 4 H), 7.85 – 8.00 (m, 6 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 67.90, 123.36, 125.22, 126.32, 126.37, 126.49, 126.63, 127.80, 127.84, 127.99, 128.21, 128.49, 129.02, 129.28, 132.93, 134.42, 135.33, 136.65, 137.57$ ppm.

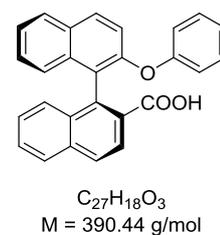
ESI-HRMS: Berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{33}\text{O}_6^-$: 729.2283; gefunden: 729.2285.



(*aS*)-2'-Phenoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure

(*aS*)-**L1-6**

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden (*aS*)-**7** (382 mg, 844 μmol , 1.0 Äq.), Phenylboronsäure (515 mg, 4.22 mmol, 5.0 Äq.) und $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (767 mg, 4.22 mmol, 5.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (7 mL) vorgelegt. Nach Zutropfen von NEt_3 (880 μL , 6.33 mmol, 7.5 Äq.) wurde die Reaktionsmischung für 16 h an Luft bei RT gerührt. Nach Beendigung



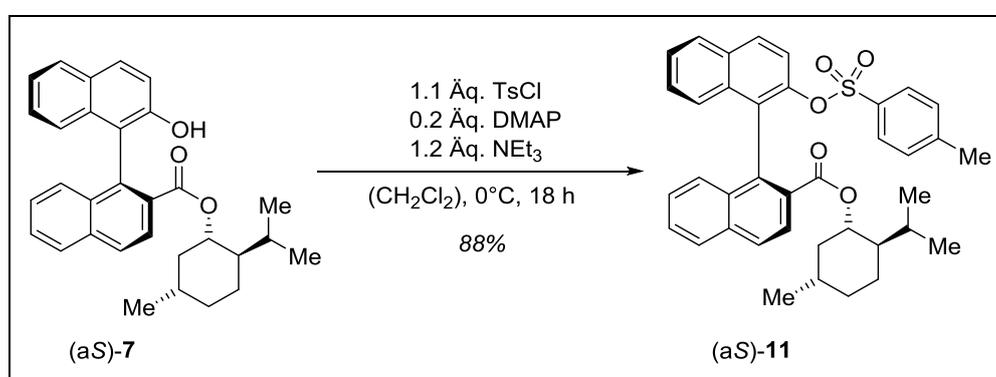
der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kiesel, Hexan \rightarrow Hexan/EtOAc 40:1) gereinigt.

Das erhaltene Rohprodukt wurde mit KOH (85%; 2.37 g, 35.9 mmol, 42.5 Äq.) und EtOH (20 mL) versetzt und 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Et_2O (50 mL) und Wasser (50 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl angesäuert (~ 5 mL) und anschließend mit Et_2O (2×50 mL) extrahiert. Der Etherauszug wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc/AcOH 10:1:0.2) wurden 239 mg (*aS*)-**L1-6** (612 μmol , 73%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 6.99–7.10 (m, 3 H), 7.20–7.25 (m, 2 H), 7.29–7.33 (m, 1 H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 6.8 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.54 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 6.6 Hz, 1.4 Hz, 1 H), 7.88–7.93 (m, 3 H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 118.71, 119.43, 122.83, 124.79, 125.31, 125.45, 126.56, 126.80, 126.93, 127.37, 127.95, 128.13, 128.17, 128.21, 128.38, 129.46, 129.58, 130.31, 133.05, 134.29, 135.61, 137.62, 151.52, 157.40, 171.31 ppm.

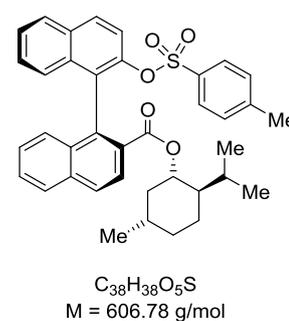
ESI-HRMS: Berechnet für C₂₇H₁₇O₃⁻: 389.1183; gefunden: 389.1193



(aS)-2'-Tosyloxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure(-)-menthylester

(aS)-11

Unter Argonatmosphäre wurden (aS)-7 (600 mg, 1.36 mmol, 1.0 Äq.), Tosylchlorid (278 mg, 1.46 mmol, 1.1 Äq.) und DMAP (32.5 mg, 266 μmol, 0.2 Äq.) in CH₂Cl₂ (10 mL) vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde NEt₃ (220 μL, 1.60 mmol, 1.2 Äq.) zutropft und das Reaktionsgemisch 2 h bei 0°C und anschließend 18 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde sat. NH₄Cl-Lsg. (10 mL) hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (1 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 2 M NaOH-Lsg. (1 × 20 mL) und BRINE (1 × 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt am HV getrocknet. Es wurden 708 mg (1.17 mmol, 88%) (aS)-11 als gelber Feststoff erhalten.



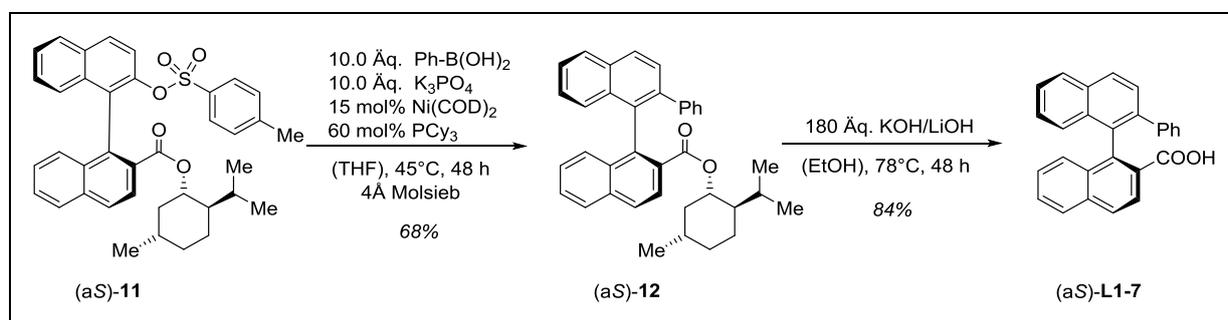
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.09 (q, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 0.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.60 – 0.94 (m, 9 H), 1.12–1.30 (m, 1 H), 1.45–1.63 (m, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 4.54 (td, *J* = 10.6 Hz, 4.2 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 3 H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H),

7.13–7.28 (m, 2 H), 7.46 (dddd, $J = 16.2$ Hz, 8.1 Hz, 6.7 Hz, 1.3 Hz, 2 H), 7.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.82–7.95 (m, 3 H), 8.02 (dd, $J = 12.1$ Hz, 8.9 Hz, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.01, 21.03, 21.70, 22.02, 23.03, 25.77, 31.22, 34.20, 40.03, 46.75, 74.75, 121.19, 126.02, 126.35, 126.44, 126.78, 126.98, 127.26, 127.56, 127.71, 128.05, 128.12, 128.39, 128.47, 129.19, 129.54, 129.94, 131.75, 132.77, 133.53, 133.93, 133.96, 134.83, 144.21, 145.35, 166.59$ ppm.

ESI-HRMS: Berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{S}^+$: 607.2513; gefunden: 607.2519.

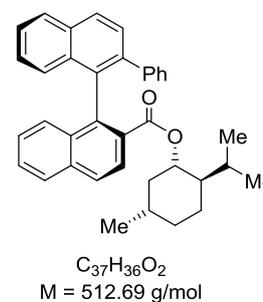
Berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{S} \cdot \text{NH}_4^+$: 624.2778; gefunden: 624.2782.



(S)-2'-Phenyl-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure-(–)-menthylester

(aS)-12

K_3PO_4 (1.05 g, 4.95 mmol, 10.0 Äq.) wurde gemeinsam mit 300 mg gemahlenem Molekularsieb (4 Å) im Hochvakuum mit einem Heißluftgebläse getrocknet. Anschließend wurden unter Argonatmosphäre Phenylboronsäure (604 mg, 4.95 mmol, 10.0 Äq., trocken¹) und THF (8 mL) zugegeben und das Gemisch 15 min durch Einleiten von Argon entgast und mit $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (20 mg, 74.3 μmol ,



0.15 Äq) und PCy_3 (83 mg, 297 μmol , 0.6 Äq.) versetzt. **11** (300 mg, 495 μmol , 1.0 Äq.) wurden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 48 h auf 45°C erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wurde per DC verfolgt. Nach Abschluss der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat mit EtOAc (25 mL) und Wasser (25 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (1 × 25 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit BRINE (2 × 25 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie

¹ Phenylboronsäure wurde zweifach azeotrop mit Toluol destilliert und anschließend am HV getrocknet.

(Kieselgel, Hexan/EtOAc 20:1) wurden 172 mg (355 μmol , 68%) **12** als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.05$ ($\psi\text{-q}$, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 0.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.55–0.61 (m, 1 H), 0.68 (dd, $J = 11.0$ Hz, 6.8 Hz, 6 H), 0.76–0.88 (m, 2 H), 1.14–1.37 (m, 1 H), 1.41–1.54 (m, 4 H), 4.54 (td, $J = 10.6$ Hz, 4.4 Hz, 1 H), 6.94–6.98 (m, 3 H), 7.11–7.30 (m, 9 H), 7.42 (dt, $J = 14.5$ Hz, 7.5 Hz, 2 H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 3 H) ppm.

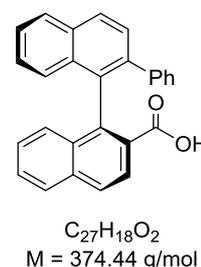
$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.86, 21.01, 22.01, 22.91, 25.76, 31.20, 34.16, 39.86, 46.66, 74.78, 125.76, 126.04, 126.47, 126.51, 126.53, 126.55, 127.45, 127.49, 127.93, 127.97, 128.00, 128.02, 128.25, 129.12, 130.84, 132.80, 132.85, 133.44, 134.71, 134.86, 138.70, 141.92$ ppm.

EI-HRMS: Berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{O}_2^+$: 512.2710; gefunden: 512.2703.

(a*S*)-2'-Phenyl-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure

(a*S*)-**L1-7**

(a*S*)-**12** (167 mg, 326 μmol , 1.0 Äq.) wurde in Ethanol (6 mL) vorgelegt, mit KOH (85%; 2.19 g, 33.2 mmol, 102 Äq.) und ein paar Tropfen Wasser versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Nach 24 h wurde LiOH (625 mg, 26.1 mmol, 80 Äq.) hinzugefügt und weitere 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurde Wasser (50 mL) und Et_2O (50 mL) hinzugefügt, die Phasen getrennt und die organische Phase mit

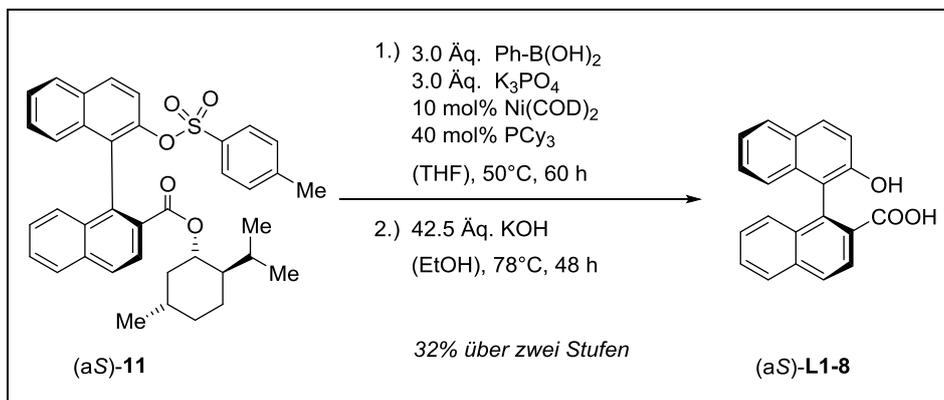


einer sat. LiOH-Lsg. (1 \times 15 mL) gewaschen und anschließend verworfen. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt, mit konz. HCl angesäuert (~10 mL) und mit Et_2O (2 \times 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 4:1) wurden 103 mg (275 μmol , 84%) (a*S*)-**L1-7** als hellgelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.87\text{--}6.95$ (m, 4 H), 6.96–7.01 (m, 1 H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.21–7.31 (m, 3 H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.47 (dddd, $J = 22.1$ Hz, 8.1 Hz, 6.6 Hz, 1.2 Hz, 2 H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.84 (dd, $J = 8.5$ Hz, 5.8 Hz, 2 H), 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 125.77, 126.28, 126.41, 126.53, 126.58, 126.96, 127.53, 127.92, 128.04, 128.08, 128.11, 128.13, 128.17, 128.29, 128.45, 128.91, 132.62, 132.95, 133.53, 134.08, 135.11, 138.93, 140.69, 141.63, 171.10$ ppm.

ESI HRMS: Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{O}_2^-$: 373.1234; gefunden: 373.1233.



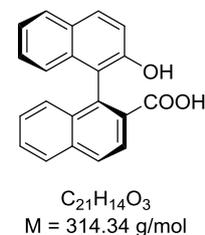
(aS)-2'-Hydroxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure

(aS)-L1-8

Anmerkung:

Dieses Produkt wurde als unerwünschtes Nebenprodukt bei der Synthese von (aS)-L1-7 erhalten. Die Synthese wurde nicht optimiert!

Unter Argonatmosphäre wurden Phenylboronsäure (151 mg, 1.24 mmol, 3.0 Äq.) und K₃PO₄ (263 mg, 1.24 mmol, 3.0 Äq.) in THF (8 mL) vorgelegt, mit Ni(COD)₂ (11 mg, 41.2 μmol , 0.10 Äq.) und PCy₃ (46 mg, 165 μmol , 0.4 Äq.) versetzt und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurde (aS)-11 (250 mg, 412 μmol , 1.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 60 h bei 50 °C gerührt. Nach Zugabe von Et₂O (25 mL) und Wasser (25 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (1 \times 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 2 M NaOH-Lsg. (1 \times 30 mL) und 2 M HCl (1 \times 30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.



Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in EtOH (10 mL) gelöst, mit KOH (85%; 1.16 g, 17.5 mmol, 42.5 Äq.) und einigen Tropfen Wasser versetzt und für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurde sat. LiOH-Lsg. (50 mL) und Et₂O (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit sat. LiOH-Lsg.

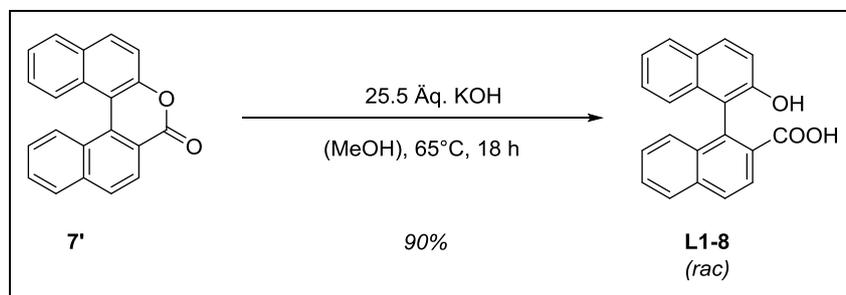
(2 × 30 mL) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt, mit konz. HCl angesäuert und mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Dieser Etherauszug wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 4:1) wurden 39 mg (131 μmol, 32%) (a*S*)-**L1-8** als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.15 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 6.8 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.23–7.35 (m, 4 H), 7.57 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.5 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 117.64, 117.71, 123.40, 124.39, 126.32, 126.67, 127.34, 127.59, 128.02, 128.20, 128.54, 128.92, 129.25, 129.34, 130.00, 132.90, 133.75, 134.57, 135.60, 150.65, 171.08 ppm.

ESI HRMS: Berechnet für C₂₁H₁₃O₃⁻: 313.0870; gefunden: 313.0869.

HPLC: (OD, 46 × 250 mm, Hexan/EtOH/TFA 90:10:0.1, 1.0 mL/min, 35 °C):
t_R = 13.6 min.

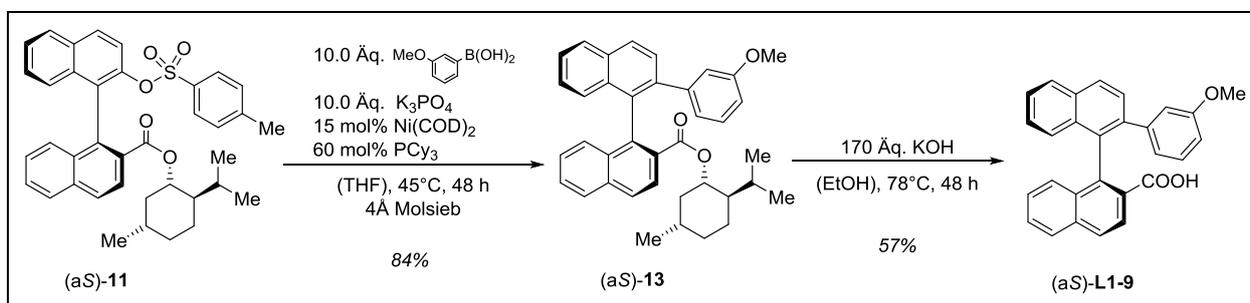


2'-Hydroxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure

L1-8

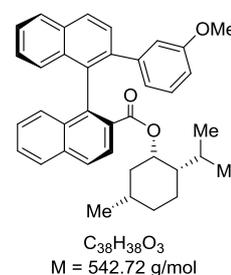
Eine Lösung aus **7'** (148 mg, 500 μmol, 1.0 Äq.) in Methanol (10 mL) wurde mit KOH (85%; 842 mg, 12.8 mmol, 25.5 Äq.) versetzt und 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurden Wasser (30 mL) und Et₂O (25 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl (~7.5 mL) angesäuert und mit Et₂O (1 × 25 mL) extrahiert. Dieser Etherauszug wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 142 mg (452 μmol, 90%) **L1-8** als weißer Feststoff erhalten.

HPLC: (OD, 46 × 250 mm, Hexan/EtOH/TFA 90:10:0.1, 1.0 mL/min, 35 °C):
 $t_R = 8.92$ min, (aR)-**L1-8**.; 13.62 min, (aS)-**L1-8**.



(aS)-2'-(3-Methoxyphenyl)-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure(-)-menthylester (aS)-13

K_3PO_4 (988 mg, 4.70 mmol, 10.0 Äq.) wurde gemeinsam mit 300 mg gemahlenem Molekularsieb (4 Å) im Hochvakuum mit einem Heißluftgebläse getrocknet. Anschließend wurden unter Argonatmosphäre 3-Methoxyphenylboronsäure (714 mg, 4.70 mmol, 10.0 Äq., trocken¹) und THF (8 mL) zugegeben und das Gemisch 15 min durch Einleiten von Argon entgast und mit Ni(COD)_2 (20 mg, 74.3 μmol , 0.15 Äq.) und PCy_3 (83 mg, 297 μmol , 0.6 Äq.) versetzt. (aS)-**11** (285 mg, 470 μmol , 1.0 Äq.) wurden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 48 h auf 45°C erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wurde per DC verfolgt. Nach Abschluss der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat mit EtOAc (25 mL) und Wasser (25 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (1 × 25 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit BRINE (2 × 25 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 30:1) wurden 215 mg (0.396 mmol, 84%) (aS)-**13** als weißer Feststoff erhalten.



¹**H-NMR** (250 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.04$ (ψ -q, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 0.52 (s, 3 H), 0.68 (ψ -t, $J = 6.7$ Hz, 6 H), 0.75 – 0.88 (m, 1 H), 1.12–1.57 (m, 7 H), 3.34 (s, 3 H), 4.54 (td, $J = 10.5$ Hz, 4.2 Hz, 1 H), 6.46 – 6.58 (m, 1 H), 6.58 – 6.67 (m, 1 H), 6.77 (dt, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1 H), 6.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.07–7.39 (m, 4 H), 7.34–7.51 (m, 2 H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.75–7.98 (m, 3 H), 8.01 (d, $J = 8.6$, 2 H) ppm.

¹ 3-Methoxyphenylboronsäure wurde zweifach azeotrope mit Toluol destilliert und anschließend am HV getrocknet.

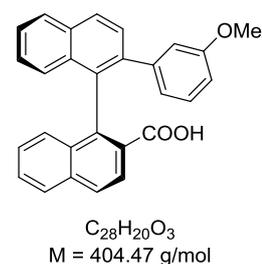
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.76, 21.03, 22.01, 22.75, 25.66, 31.16, 34.08, 39.79, 46.56, 54.87, 74.75, 113.26, 113.77, 119.84, 121.80, 125.80, 126.05, 126.51, 126.58, 126.64, 127.54, 127.92, 127.95, 128.01, 128.04, 128.10, 128.53, 130.64, 132.75, 132.98, 133.40, 134.59, 134.82, 138.43, 138.75, 143.13, 158.51, 167.45$ ppm.

ESI-HRMS: Berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{19}\text{O}_3^+$: 543.2894; gefunden: 543.2895.

(a*S*)-2'-(3-Methoxyphenyl)-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure

(a*S*)-**L1-9**

(a*S*)-**13** (170 mg, 313 μmol , 1.0 Äq.) wurden in Ethanol (5 mL) vorgelegt, mit KOH (3.52 g, 62.6 mmol, 200 Äq.) und ein paar Tropfen Wasser versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurde Wasser (50 mL) und Et_2O (50 mL) hinzugefügt, die Phasen getrennt und die organische Phase mit einer sat. LiOH-Lsg. (1 \times 15 mL) extrahiert und anschließend verworfen. Die wässrigen



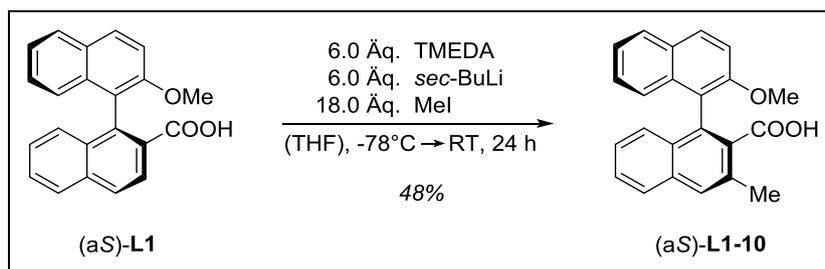
Phasen wurden vereinigt, mit konz. HCl angesäuert und mit Et_2O (3 \times 20 mL) extrahiert. Diese Etherauszüge wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Hexan/ EtOAc 4:1) wurden 72 mg (178 μmol , 57%) (a*S*)-**L1-9** als hellgelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.25$ (s, 3 H), 6.43–6.46 (m, 1 H), 6.51–6.64 (m, 2 H), 6.91 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.20–7.40 (m, 3 H), 7.42–7.54 (m, 2 H), 7.59 (d, $J = 8.5$, 1 H), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.94 – 8.05 (m, 3 H) ppm.

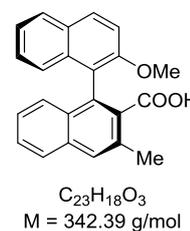
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 54.78, 113.46, 113.49, 121.54, 125.83, 126.43, 126.45, 126.59, 127.03, 127.72, 128.06, 128.11, 128.12, 128.14, 128.16, 128.21, 128.48, 128.67, 132.64, 132.96, 133.67, 134.05, 135.12, 138.82, 140.74, 142.93, 158.54, 169.89$ ppm.

ESI-HRMS: Berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{O}_3^-$: 403.1340; gefunden: 403.1340.

2.4.3 Modifikation an C-3 von (aS)-L1

**(aS)-2'-Methoxy-3-methyl-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure****(aS)-L1-10**

Unter Argonatmosphäre wurden TMEDA (1.81 mL, 12.1 mmol, 6.0 Äq.) in THF (80 mL) und *sec*-Butyllithium (10.7 mL einer 1.1 M Lsg. in Hexan, 12.1 mmol, 6.0 Äq.) in THF (10 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Über einen Zeitraum von 15 min wurde eine Lösung aus (aS)-L1 (660 mg, 2.01 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) zugetropft und bei -78°C gerührt.

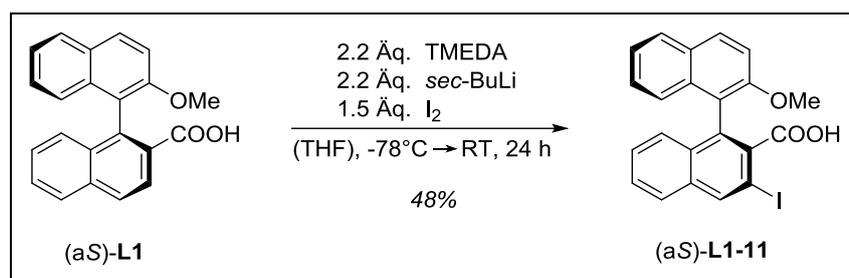


Nach 3 h wurde Methyljodid (2.3 mL, 36.2 mmol, 18.0 Äq.) hinzugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht auf RT aufgetaut. Nicht abreagiertes Methyljodid wurde durch Zugabe von NEt_3 unschädlich gemacht. Es wurde Wasser (25 mL) und Et_2O (25 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O ($2 \times 25 \text{ mL}$) gewaschen, mit konz. HCl angesäuert ($\sim 7.5 \text{ mL}$) und anschließend mit Et_2O ($3 \times 25 \text{ mL}$) extrahiert. Dieser Etherauszug wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde in Ethanol umkristallisiert und im HV getrocknet. Es wurden 150 mg (421 μmol , 22%) (aS)-L1-10 als weißer Feststoff erhalten.

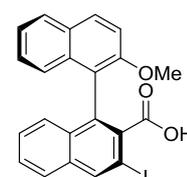
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.59$ (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 7.00 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.10 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.16–7.24 (m, 2 H), 7.27–7.36 (m, 1 H), 7.40 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1 H), 7.43–7.50 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.81–7.89 (m, 2 H), 7.99 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.35, 56.89, 113.58, 120.56, 123.90, 125.36, 126.04, 126.54, 126.82, 127.10, 127.44, 127.77, 128.66, 128.98, 130.34, 130.97, 131.74, 132.32, 133.06, 134.00, 134.06, 154.52, 170.64$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit der Literatur überein.^[116]

**(aS)-2'-Methoxy-3-iod-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure****(aS)-L1-11**

Unter Argonatmosphäre wurden (aS)-L1 (2.50 g, 7.61 mmol, 1.0 Äq.) und TMEDA (2.50 mL, 16.7 mmol, 2.2 Äq.) in THF (80 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei -78°C wurde *sec*-Butyllithium (14.7 mL einer 1.1 M Lsg. in Hexan, 16.8 mmol, 2.2 Äq.) über einen Zeitraum von 45 min zugegeben und bei -78°C gerührt. Nach 6 h wurde eine Lösung aus Iod (2.89 g, 11.4 mmol, 1.5 Äq.) in THF (10 mL) bei -78°C hinzugegeben.



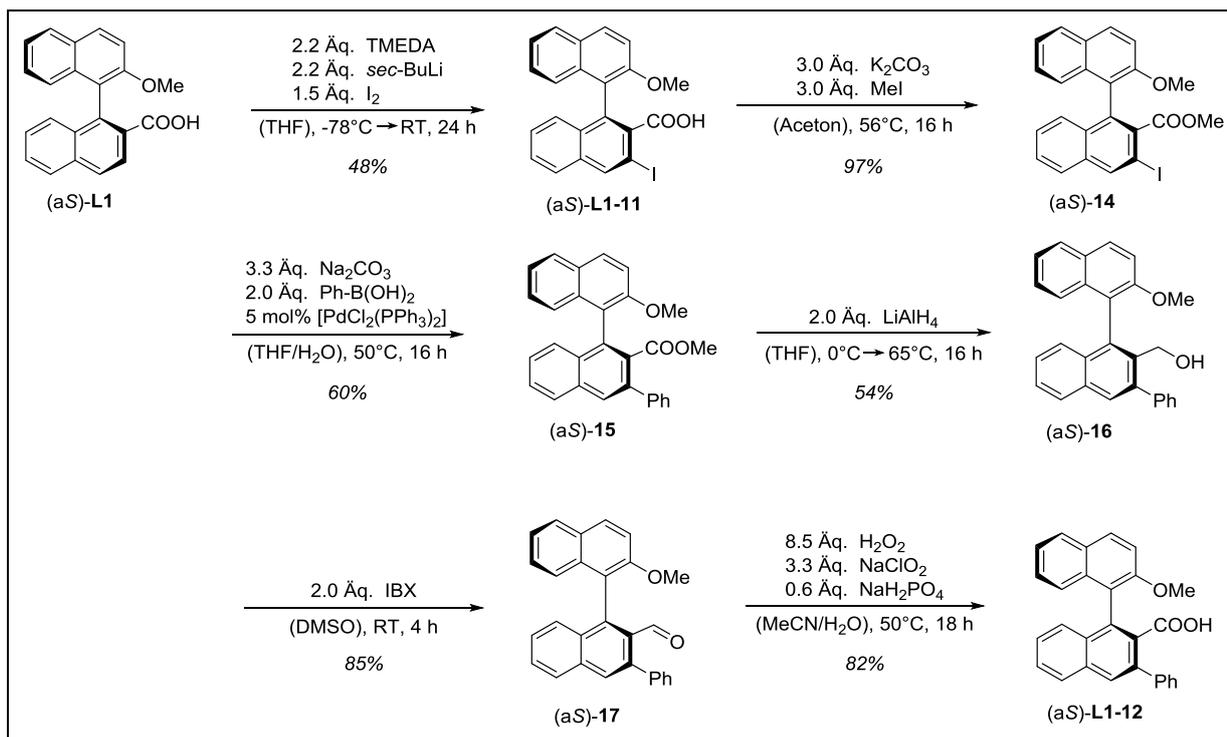
C₂₂H₁₅IO₃
 M = 454.26 g/mol

Das Kühlbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht auf RT aufgetaut. Es wurde Wasser (150 mL) und Et₂O (150 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (1 × 150 mL) gewaschen, mit konz. HCl angesäuert (~7.5 mL) und anschließend mit Et₂O (3 × 200 mL) extrahiert. Dieser Etherauszug wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde in Ethanol (25 mL) umkristallisiert und im HV getrocknet. Es wurden 1.66 g (3.63 mmol, 48%) (aS)-L1-11 als gelber Feststoff erhalten.

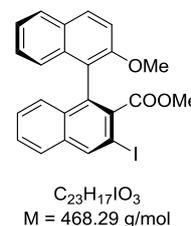
¹H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.72 (s, 3 H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.21–7.27 (m, 1 H), 7.29–7.40 (m, 2 H), 7.50–7.64 (m, 2 H), 7.89–7.97 (m, 1 H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.10 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 12.75 (s, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (91 MHz, DMSO-d₆): δ = 19.02, 89.79, 99.99, 114.35, 119.14, 123.92, 125.30, 126.25, 127.00, 127.69, 127.78, 127.91, 128.24, 128.71, 130.88, 131.68, 132.55, 133.63, 134.60, 138.29, 155.35, 169.74 ppm.

ESI-HRMS: Berechnet für C₂₂H₁₄IO₃⁻: 452.9993; gefunden: 452.9990.

**(aS)-2'-Methoxy-3-iod-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäuremethylester****(aS)-14**

(aS)-L1-11 (2.87 g, 6.31 mmol, 1.0 Äq.) und K_2CO_3 (2.62 g, 18.9 mmol, 3.0 Äq.) wurden in Aceton (50 mL) vorgelegt, mit Methyljodid (1.2 mL, 18.9 mmol, 3.0 Äq.) versetzt und 16 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde nicht abreagiertes Methyljodid durch Zugabe von NEt_3 (2 mL) unschädlich gemacht. Nach Zugabe von Et_2O (100 mL) und 2 M NaOH-Lsg. (50 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (1×100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 2 M HCl (2×75 mL) und BRINE (1×50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 2.86 mg (6.11 mmol, 97%) (aS)-14 als weißer Feststoff erhalten.



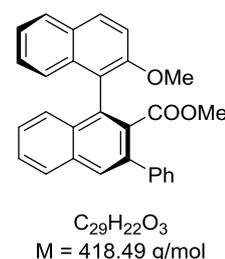
1H -NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.31 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 7.04 (dd, J = 8.2 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.18–7.34 (m, 4 H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.50 (ddd, J = 8.2 Hz, 6.8 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.78–7.87 (m, 2 H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H) ppm.

^{13}C -NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ = 51.99, 56.90, 88.21, 113.58, 119.56, 123.87, 125.49, 126.84, 126.89, 127.19, 127.45, 127.70, 127.81, 128.81, 130.68, 132.06, 133.81, 134.41, 134.99, 137.74, 138.51, 155.18, 168.90 ppm.

ESI-HRMS: Berechnet für $C_{23}H_{18}IO_3^+$: 469.0295; gefunden: 469.0296.

(aS)-2'-Methoxy-3-phenyl-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäuremethylester (aS)-15

Unter Argonatmosphäre wurde Na_2CO_3 (2.14 g, 20.2 mmol, 3.3 Äq.) in entgastem Wasser (40 mL) gelöst und mit (aS)-14 (2.86 g, 6.11 mmol, 1.0 Äq.) und Phenylboronsäure (1.49 g, 12.2 mmol, 2.0 Äq.), gelöst in THF (40 mL), versetzt. Nach Zugabe von $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (214 mg, 0.306 mmol, 0.05 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 18 h bei 50 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden 2 M NaOH-Lsg.



(100 mL) und CH_2Cl_2 (150 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (1 × 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit 2 M HCl (1 × 100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 20:1 → 4:1) und Umkristallisation aus heißem Ethanol wurden 1.54 g (3.68 mmol, 60%) (aS)-15 als brauner Feststoff erhalten.

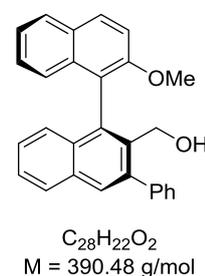
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.04 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.21–7.38 (m, 5 H), 7.39–7.44 (m, 3 H), 7.50–7.54 (m, 1 H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 3 H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.92–8.02 (m, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 51.47, 57.01, 113.79, 120.56, 123.71, 125.65, 126.64, 126.83, 126.86, 127.35, 127.45, 127.81, 128.38, 128.46, 128.74, 128.82, 128.87, 130.22, 131.85, 132.90, 133.77, 133.98, 134.13, 137.30, 141.08, 155.18, 169.50 ppm.

ESI-HRMS: Berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{O}_3^+$: 419.1642; gefunden: 419.1642.

(aS)-(2'-Methoxy-3-phenyl-[1,1'-binaphthalin]-2-yl)methanol (aS)-16

Unter Argonatmosphäre wurde LiAlH_4 (19 mg, 500 μmol , 2.0 Äq.) in trockenem THF (2 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. (aS)-15 (105 mg, 250 μmol , 1.0 Äq.) wurde in THF (3 mL) gelöst und zur LiAlH_4 -Lsg. Bei 0 °C langsam zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch für 16 h auf 65 °C erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurden Et_2O (25 mL) und 2 M HCl



(25 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (1 × 20 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit BRINE (1 × 25 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 53 mg (135 μmol , 54%) (aS)-16 als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.81 (s, 3 H), 4.19 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 4.28–4.40 (m, 1 H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.17–7.26 (m, 2 H), 7.29–7.55 (m, 6 H), 7.68–7.77 (m, 2 H), 7.86–7.98 (m, 3 H), 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H) ppm.

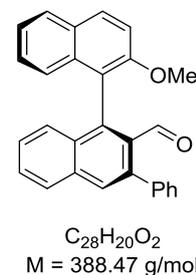
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 57.00, 61.83, 113.99, 121.89, 124.27, 125.30, 126.31, 126.47, 127.13, 127.33, 128.19, 128.23, 129.47, 129.80, 130.02, 130.26, 132.58, 133.25, 134.25, 134.56, 136.03, 141.24, 141.44, 154.59 ppm.

EI HRMS: Berechnet für C₂₈H₂₂O₂⁺: 390.1614; gefunden: 390.1612.

(a*S*)-2'-Methoxy-3-phenyl-[1,1'-binaphthyl]-2-carbaldehyd

(a*S*)-17

(a*S*)-16 (119 mg, 305 μmol, 1.0 Äq.) wurden in DMSO (4 mL) gelöst, mit IBX (128 mg, 457 μmol, 1.5 Äq.) versetzt und für 4 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden Et₂O (25 mL) und 2 M NaOH-Lsg. Zugabe und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.



Nach Trocknung des Produkts am HV wurden 101 mg (260 μmol, 85%) (a*S*)-17 als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (s, 3 H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.21–7.52 (m, 10 H), 7.58 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 4.6 Hz, 3.1 Hz, 1 H), 7.86–7.98 (m, 3 H), 8.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 9.84 (s, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 56.57, 113.16, 118.92, 123.92, 125.07, 127.03, 127.13, 127.19, 127.35, 128.23, 128.24, 128.35, 128.89, 128.92, 129.66, 130.51, 130.63, 132.17, 132.21, 134.29, 135.07, 139.30, 140.30, 140.85, 154.88, 193.57 ppm.

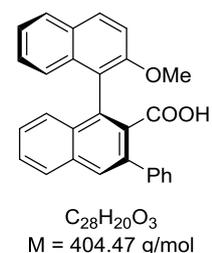
ESI HRMS: Berechnet für C₂₈H₂₁O₂⁺: 389.1536; gefunden: 389.1536.

(a*S*)-2'-Methoxy-3-phenyl-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure

(a*S*)-L1-12

(a*S*)-17 (91 mg, 234 μmol, 1.0 Äq.), H₂O₂ (200 μL einer 30%igen wässrigen Lösung, 2.00 mmol, 8.55 Äq.), NaClO₂ (70 mg, 773 μmol, 3.3 Äq.) und NaH₂PO₄ · H₂O (19 mg, 140 μmol, 0.6 Äq.) wurden in einer Lösung aus Wasser (5 mL) und Acetonitril (5 mL) vorgelegt und 18 h auf 50 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde sat. LiOH-Lsg.

(30 mL) und CH_2Cl_2 (30 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (1×50 mL) gewaschen, anschließend mit konz. HCl (~ 5 mL) angesäuert und mit CH_2Cl_2 (3×50 mL) extrahiert. Diese organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Umkristallisation aus Ethanol und Trocknung des Produkts am HV wurden 78 mg (199 μmol , 82%) (a.S)-**L1-12** als gelber Feststoff erhalten.

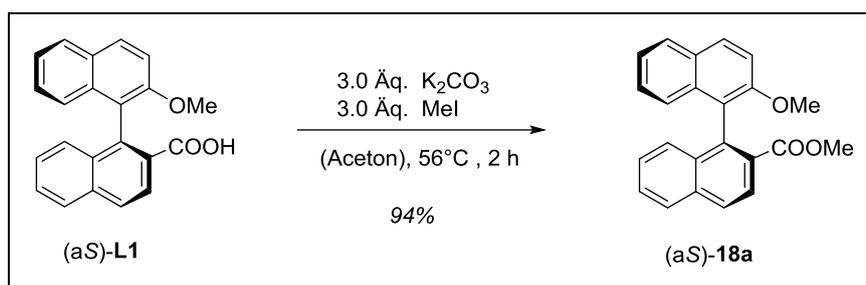


$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): d = 3.65 (s, 3 H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.16–7.42 (m, 8 H), 7.48–7.59 (m, 3 H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.91–8.01 (m, 3 H) ppm.

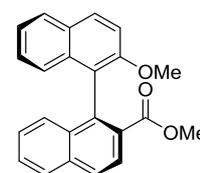
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 56.86, 113.70, 120.29, 123.87, 125.53, 126.87, 126.98, 127.51, 127.53, 127.87, 128.39, 128.50, 128.81, 128.88, 129.04, 130.33, 131.69, 132.12, 133.49, 133.83, 134.20, 137.13, 140.74, 154.91, 172.39$ ppm.

ESI HRMS: Berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{O}_3^-$: 403.1340; gefunden: 403.1343.

2.4.4 Modifikation an C-3' von (aS)-L1

**(aS)-2'-Methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäuremethylester****(aS)-18a**

(aS)-L1 (1.00 g, 3.05 mmol, 1.0 Äq.) und K_2CO_3 (1.26 g, 9.14 mmol, 3.0 Äq.) wurden in Aceton (15 mL) vorgelegt, mit Methyljodid (570 μL , 9.14 mmol, 3.0 Äq.) versetzt und 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde nicht abreagiertes Methyljodid durch Zugabe einiger Tropfen NEt_3 unschädlich gemacht. Nach Zugabe von Wasser (75 mL) und Et_2O (75 mL) wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 2 M NaOH -Lsg ($1 \times 25 \text{ mL}$) und BRINE ($1 \times 25 \text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 982 mg (2.87 mmol, 94%) (aS)-18a als gelber Feststoff erhalten.

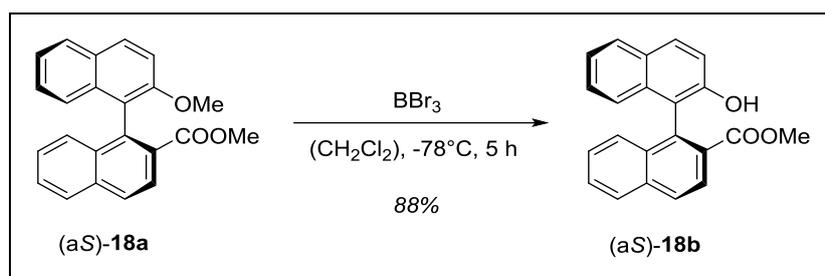


$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_3$
 $M = 342.39 \text{ g/mol}$

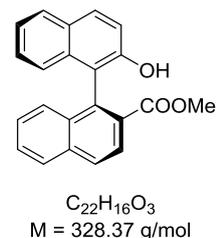
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.47$ (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 6.94 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H), 7.17 (ddd, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 6.7 Hz, 1.4 Hz, 1 H), 7.26–7.34 (m, 3 H), 7.43 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.52 (ddd, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 5.3 Hz, 2.7 Hz, 1 H), 7.79–8.01 (m, 4 H), 8.12 (d, $J = 8.6$, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 51.94, 56.88, 113.74, 122.13, 123.60, 124.98, 126.23, 126.57, 126.76, 127.73, 127.75, 128.02, 128.04, 128.12, 128.98, 129.03, 129.60, 133.10, 133.99, 135.26, 137.32, 154.30, 167.87$ ppm.

EI HRMS: Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_3^+$: 342.1250; gefunden: 342.1248.

**(aS)-2'-Hydroxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure(-)-methylester****(aS)-18b**

Unter Argonatmosphäre wurde (aS)-**18a** (650 mg, 1.90 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (13 mL) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Innerhalb von 15 min wurde BBr_3 (3.8 mL als 1 M Lösung in CH_2Cl_2 , 3.8 mmol, 2.0 Äq.) zutropft und anschließend wurde für 5 h bei -78°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von sat. LiOH -Lsg. (10 mL) abgebrochen und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit Wasser ($1 \times 10 \text{ mL}$) und BRINE ($1 \times 10 \text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 551 mg (aS)-**18b** (1.68 mmol, 88%) als weißer Feststoff erhalten.

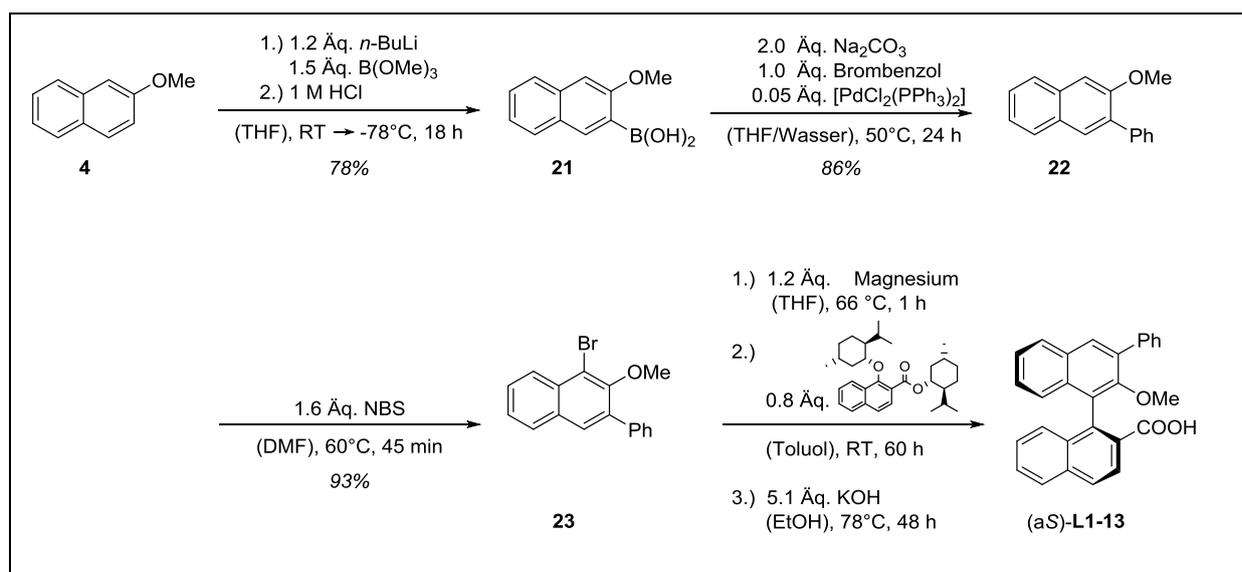


$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.52$ (s, 3 H), 4.83 (s, 1 H), 6.86 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.18 (ddd, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 6.8 Hz, 1.4 Hz, 1 H), 7.26–7.36 (m, 4 H), 7.58 (ddd, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 5.3 Hz, 2.7 Hz, 1 H), 7.81–8.01 (m, 3 H), 8.08 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 52.44, 117.80, 118.02, 123.48, 124.59, 126.08, 126.72, 127.33, 127.69, 128.16, 128.34, 128.38, 128.99, 129.38, 130.03, 130.80, 133.03, 133.73, 133.91, 135.38, 150.89, 167.96$ ppm.

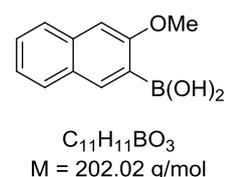
ESI-HRMS: Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_3^+$: 329.1172; gefunden: 329.1173.

Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_3^-$: 327.1027; gefunden: 327.1028.

**(3-Methoxynaphthalen-2-yl)boronsäure**

21

Unter Argonatmosphäre wurde *n*-Buthyllithium (22.7 mL einer 1.4 M Lösung in Cyclohexan, 31.8 mmol, 1.2 Äq.) über einen Zeitraum von 15 min zu einer Lösung aus 2-Methoxynaphthalen (**4**; 4.15 g, 26.5 mmol, 1.0 Äq.) in THF (150 mL) bei RT zugetropft und für 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf -78°C gekühlt und vorsichtig mit Trimethylborat (4.36 mL, 38.4 mmol, 1.45 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde 15 min bei -78°C gerührt und dann über Nacht langsam auf RT erwärmt. Es wurde 1 M HCl (100 mL) zugegeben und für 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (100 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2×100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Umkristallisation in Hexan wurden 4.16 g (20.6 mmol, 78%) **21** als weißer Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.91$ (s, 3 H), 7.25–7.38 (m, 2 H), 7.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.82 (dd, $J = 11.1$ Hz, 8.3 Hz, 2 H), 7.91 (bs, 2 H), 8.10 (s, 1 H) ppm.

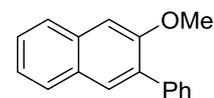
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 55.27, 104.40, 123.51, 126.41, 126.89, 127.92, 128.18, 135.27, 135.97, 160.54$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[183]

2-Methoxy-3-phenylnaphthalin

22

Unter Argonatmosphäre wurde Na_2CO_3 (2.10 g, 19.8 mmol, 2.0 Äq) in entgastem Wasser (30 mL) gelöst und mit Brombenzol (1.04 mL, 9.92 mmol, 1.0 Äq.) und **21** (2.00 g, 9.92 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in



$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}$
M = 234.30 g/mol

entgastem THF (30 mL), versetzt. Nach Zugabe von $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (348 mg, 0.496 mmol, 0.05 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 24 h bei 50 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurden 2 M NaOH (100 mL) und Et_2O (100 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 2 M HCl (1 × 100 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 20:1) wurden 2.00 g (8.53 mmol, 86%) **22** als farbloses Öl erhalten.

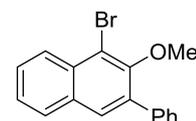
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.90$ (s, 3 H), 7.20 (s, 1 H), 7.30–7.48 (m, 5 H), 7.55 – 7.64 (m, 2 H), 7.70–7.82 (m, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.66, 105.84, 124.05, 126.46, 126.48, 127.34, 127.83, 128.13, 128.98, 129.88, 130.14, 132.56, 134.14, 138.51, 155.40$ ppm.

1-Brom-2-methoxy-3-phenylnaphthalin

23

Zu einer Lösung aus **22** (1.57 g, 6.70 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem DMF (15 mL) wurde NBS (1.87 g, 10.0 g, 1.6 Äq.), gelöst in DMF (6 mL), zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 45 min bei 60 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurden Wasser (80 mL) und EtOAc (60 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc



$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrO}$
M = 313.19 g/mol

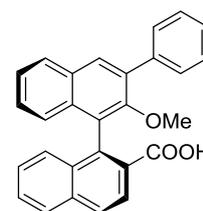
(3 × 35 mL) extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (1 × 50 mL) und BRINE (1 × 30 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 20:1) wurden 1.96 g (6.26 mmol, 93%) **23** als hellgelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.52$ (s, 3H), 7.39–7.53 (m, 4H), 7.58 (ddd, $J = 8.5$ Hz, 6.9 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.60–7.73 (m, 2H), 7.76–7.87 (m, 2H), 8.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 61.16, 117.05, 126.55, 127.46, 128.09, 128.35, 128.79, 129.03, 129.91, 130.40, 132.18, 133.08, 136.26, 138.52, 153.83$ ppm.

(a*S*)-2'-Methoxy-3'-phenyl-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure**(a*S*)-L1-13**

Unter Argonatmosphäre wurden Magnesiumspäne (206 mg, 8.48 mmol, 1.7 Äq.) in trockenem THF (1 mL) vorgelegt, mit einem Körnchen Iod versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Zu dieser Suspension wurde eine Lösung aus **23** (1.93 g, 6.16 mmol, 1.25 Äq.) in trockenem THF (6 mL) über einen Zeitraum von 10 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 45 min zum Rückfluss erhitzt, auf RT abgekühlt und zu einer Lösung aus **3**



$C_{28}H_{20}O_3$
M = 404.47 g/mol

(2.29 g, 4.93 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (7 mL) gegeben. THF wurde im HV entfernt und das Reaktionsgemisch wurde 5 Tage bei 50 °C gerührt. Anschließend wurden Et₂O (20 mL) und 2 M HCl (30 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Wasser (2 × 25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in Methanol und Ethanol umkristallisiert und durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 40:1 → 100:1) gereinigt. Es wurden 180 mg eines gelben Feststoffes erhalten.

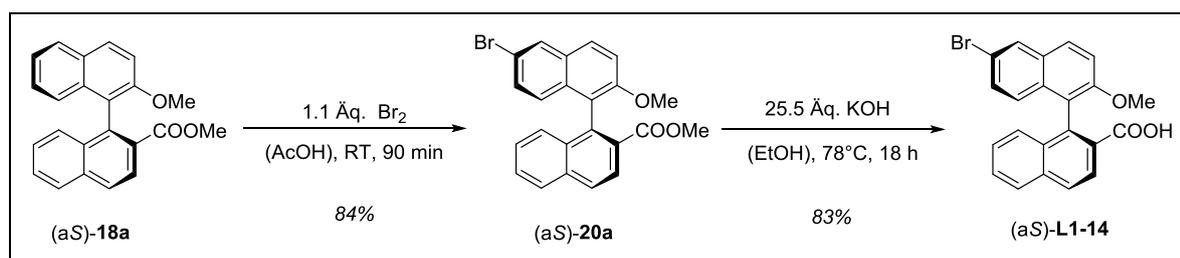
Das Rohprodukt wurde in Ethanol (8 mL) gelöst, mit KOH (85%; 1.65 g, 25.0 mmol, 5.1 Äq.) und einigen Tropfen Wasser versetzt und 48 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurden Wasser (10 mL) und Et₂O (15 mL) zugegeben, die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl angesäuert und mit Et₂O (5 × 25 mL) extrahiert. Der Etherauszug wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach zweimaliger Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 20:1 → 2:1 → Hexan/EtOAc/AcOH 2:1:0.5) wurden 92 mg (227 μmol, 5%) (a*S*)-**L1-13** als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.01 (s, 3H), 6.95 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 6.9 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.32–7.51 (m, 6H), 7.57 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.3 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.4 Hz, 2H), 7.86–8.02 (m, 4H), 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H) ppm.

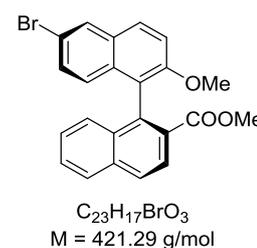
¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): δ = 60.44, 125.18, 125.28, 126.51, 126.56, 127.11, 127.46, 127.75, 127.85, 127.91, 128.14, 128.21, 128.25, 128.37, 128.41, 128.48, 129.18, 129.37, 130.75, 130.78, 133.14, 133.30, 134.66, 135.49, 137.88, 138.73, 152.82, 170.49 ppm.

ESI HRMS: Berechnet für C₂₉H₁₉O₃⁻: 403.1340; gefunden: 403.1340.

2.4.5 Modifikation an C-6' von (aS)-L1

**(S)-6'-Brom-2'-methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäuremethylester** (aS)-20a

Zu einer Suspension aus (aS)-18a (350 mg, 1.02 mmol, 1.0 Äq.) in Essigsäure (9 mL) wurde eine Lösung aus Brom (57 µL, 1.12 mmol, 1.1 Äq.) in Essigsäure (5 mL) zugetropft und bei RT für 90 min gerührt. Zum Ausfällen des Produkts wurde Wasser (75 mL) zugegeben, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit CH₂Cl₂ (50 mL) wieder aufgenommen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 10:1) gereinigt. Es wurden 362 mg (860 µmol, 84%) (aS)-20a als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.50 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 6.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.18–7.34 (m, 3 H), 7.44 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.53 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.5 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 7.85–8.05 (m, 4 H), 8.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H) ppm.

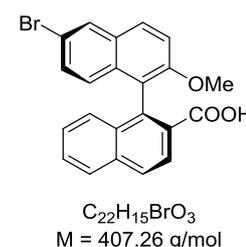
¹³C-NMR: (63 MHz, CDCl₃): δ = 51.86, 56.65, 114.49, 117.25, 122.27, 126.08, 126.69, 126.77, 127.29, 127.72, 128.04, 128.11, 128.52, 128.71, 129.70, 129.81, 129.88, 132.34, 132.79, 135.12, 136.49, 154.39, 167.47 ppm.

EI HRMS: Berechnet für C₂₃H₁₇⁷⁹BrO₃⁺: 420.0356; gefunden: 420.0347.

Berechnet für C₂₃H₁₇⁸¹BrO₃⁺: 422.0335; gefunden: 422.0331.

(aS)-6'-Brom-2'-methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure (aS)-L1-14

(aS)-20a (340 mg, 800 µmol, 1.0 Äq.) und KOH (85%; 1.35 g, 20.5 mmol, 25.5 Äq.) wurden in Ethanol (8 mL) gelöst, mit einigen Tropfen Wasser versetzt und 21 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurden Wasser (12 mL) und Et₂O (25 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde verworfen. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl (~7.5 mL) angesäuert und anschließend



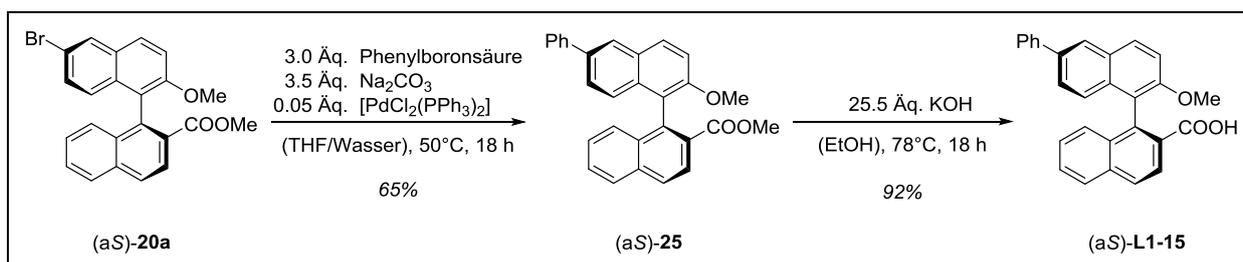
mit Et₂O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/CH₂Cl₂/AcOH 5:1.5:0.25) und anschließender Umkristallisation in Toluol wurden 271 mg (665 μmol, 83%) (aS)-**L1-14** als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.64 (s, 3 H), 6.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.32–7.13 (m, 3 H), 7.36 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.54 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.7 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 8.08–7.83 (m, 4 H), 8.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H) ppm.

¹³C-NMR: (91 MHz, CDCl₃): δ = 56.57, 114.50, 117.28, 121.83, 126.43, 126.63, 126.88, 127.44, 127.47, 128.07, 128.21, 128.65, 129.02, 129.75, 129.82, 129.94, 132.28, 132.77, 135.50, 137.30, 154.37, 170.37 ppm.

ESI HRMS: Berechnet für C₂₂H₁₄⁷⁹BrO₃⁻: 405.0132; gefunden: 405.0138.

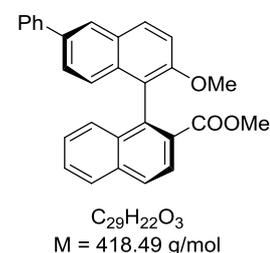
Berechnet für C₂₂H₁₄⁸¹BrO₃⁻: 422.0111; gefunden: 407.0120.



(aS)-6'-Phenyl-2'-methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäuremethylester

(aS)-**25**

Unter Argonatmosphäre wurde Na₂CO₃ (308 mg, 2.91 mmol, 3.5 Äq.) in entgastem Wasser (5 mL) gelöst und mit (aS)-**20a** (350 mg, 830 μmol, 1.0 Äq.) und Phenylboronsäure (304 mg, 2.50 mmol, 3.00 Äq.), gelöst in entgastem THF (5 mL), versetzt. Nach Zugabe von [PdCl₂(PPh₃)₂] (29.2 mg, 0.04 mmol, 0.05 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch 18 h bei 50 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden 2 M NaOH-Lsg. (40 mL) und CH₂Cl₂ (40 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel,



Hexan/EtOAc 10:1→4:1) wurden 224 mg (540 μmol , 65%) (a \mathcal{S})-**25** als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.51 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.28–7.38 (m, 3 H), 7.45 (ddd, J = 8.3 Hz, 5.4 Hz, 3.6 Hz, 4 H), 7.54 (ddd, J = 8.1 Hz, 5.9 Hz, 2.1 Hz, 1 H), 7.63 – 7.70 (m, 2 H), 7.91–8.09 (m, 4 H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1 H) ppm.

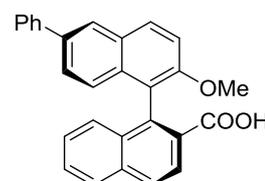
$^{13}\text{C-NMR}$: (63 MHz, CDCl_3) δ = 51.85, 56.72, 113.96, 121.90, 125.37, 125.79, 126.09, 126.13, 126.67, 127.00, 127.14, 127.55, 127.63, 127.92, 127.99, 128.74, 128.78, 129.08, 129.76, 132.93, 133.04, 135.11, 136.07, 137.10, 141.07, 154.28, 167.66 ppm.

EI HRMS: Berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{O}_3^+$: 418.1563; gefunden: 418.1560.

(a \mathcal{S})-6'-Phenyl-2'-methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure

(a \mathcal{S})-**L1-15**

(a \mathcal{S})-**25** (223 mg, 0.53 mmol, 1.0 Äq.), KOH (85%; 900 mg, 13.6 mmol, 25.5 Äq.) und einige Tropfen Wasser wurden in Ethanol (5 mL) 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurde Wasser (8 mL) und Et_2O (12 mL) hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl (~5 mL) angesäuert und mit Et_2O (3 \times 25 mL) extrahiert. Alle organischen



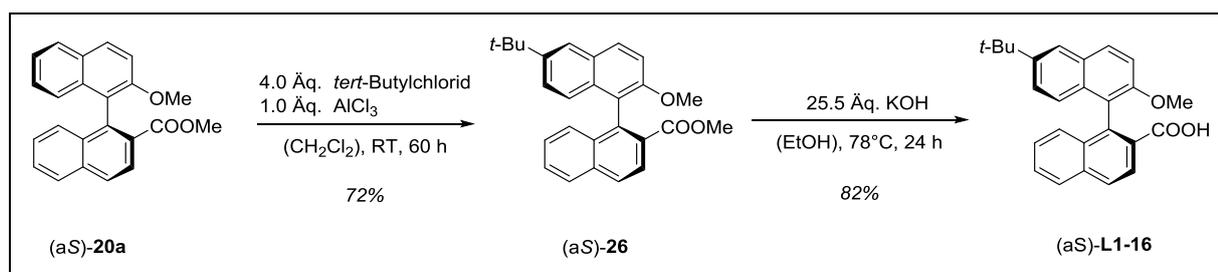
$\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_3$
M = 404.47 g/mol

Phasen wurden vereinigt, mit 2 M HCl (1 \times 30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/ CH_2Cl_2 /AcOH 5:1.5:0.25) wurden 198 mg (490 μmol , 92%) (a \mathcal{S})-**L1-15** als hellgelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.69 (s, 3 H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.26–7.49 (m, 7 H), 7.55 (ddd, J = 8.1 Hz, 4.8 Hz, 3.2 Hz, 1 H), 7.62–7.70 (m, 2 H), 7.91 –8.11 (m, 4 H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1 H) ppm.

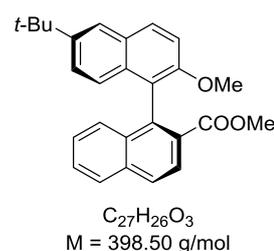
$^{13}\text{C-NMR}$: (91 MHz, CDCl_3): δ = 56.77, 114.12, 121.48, 125.50, 125.94, 126.41, 126.63, 126.95, 127.22, 127.32, 127.82, 127.85, 128.14, 128.18, 128.21, 128.93, 129.32, 130.13, 133.06, 133.12, 135.65, 136.36, 137.91, 141.17, 154.45, 170.86 ppm.

ESI HRMS: Berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{O}_3^-$: 403.1340; gefunden: 403.1341.



(aS)-6'-(*tert*-Butyl)-2'-methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäuremethylester (aS)-26

Unter Argonatmosphäre wurde (aS)-20a (250 mg, 730 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) in CH_2Cl_2 (7 mL) gelöst und auf 0 $^\circ\text{C}$ gekühlt. Bei 0 $^\circ\text{C}$ wurden *tert*-Butylchlorid (320 μL , 2.92 mmol, 4.0 $\text{\AA}q.$) und AlCl_3 (97 mg, 730 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) zugegeben und anschließend 60 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde tropfenweise eiskaltes Wasser



(5 mL) unter starkem Rühren zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($2 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit sat. NaHCO_3 -Lsg. ($2 \times 10 \text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 40:1) gereinigt und 209 mg (526 μmol , 72%) (aS)-26 wurden als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (s, 9 H), 3.49 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 6.86 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.22–7.32 (m, 4 H), 7.40 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.52 (ddd, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 6.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1 H), 7.88 – 8.01 (m, 3 H), 8.11 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H) ppm.

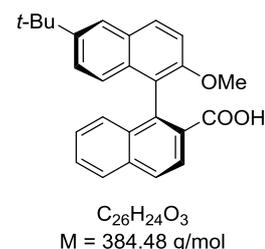
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 31.33, 34.67, 52.01, 56.94, 113.59, 121.73, 122.94, 124.61, 125.64, 126.19, 126.72, 127.73, 127.83, 127.94, 128.08, 128.86, 128.88, 129.49, 132.10, 133.09, 135.20, 137.56, 145.94, 153.88, 167.90$ ppm.

EI HRMS: Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_3^+$: 398.1876; gefunden: 398.1857.

(aS)-6'-(*tert*-Butyl)-2'-methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure (aS)-L1-16

(aS)-26 (269 mg, 670 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$), KOH (85%; 1.14 g, 17.3 mmol, 25.5 $\text{\AA}q.$) und einige Tropfen Wasser wurden in Ethanol (8 mL) 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurde Wasser (20 mL) und Et_2O (20 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurden mit konz. HCl angesäuert ($\sim 7.5 \text{ mL}$) und mit Et_2O ($3 \times 25 \text{ mL}$)

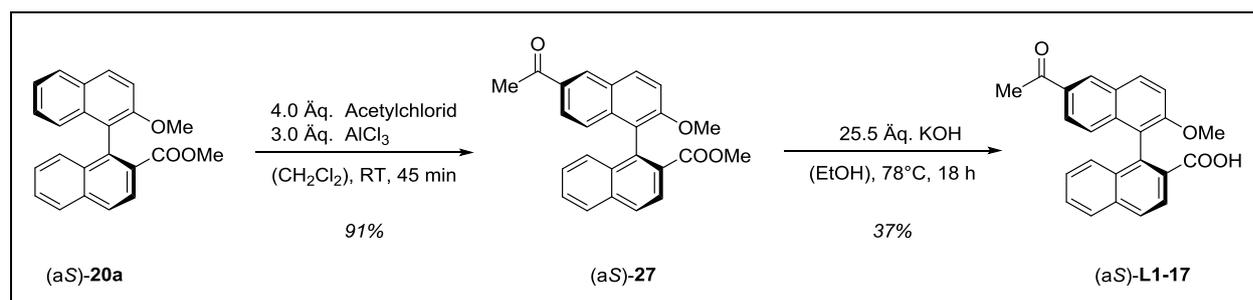
extrahiert. Alle organischen Phasen wurden vereint, mit 2 M HCl (1 × 25 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 4:1) wurden 211 mg (549 μmol, 82%) (aS)-**L1-16** als hellgelber Feststoff erhalten.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (s, 9 H), 3.63 (s, 3 H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.24–7.38 (m, 4 H), 7.53 (dt, J = 8.1 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.0, 1 H), 7.89–8.01 (m, 3 H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1 H) ppm.

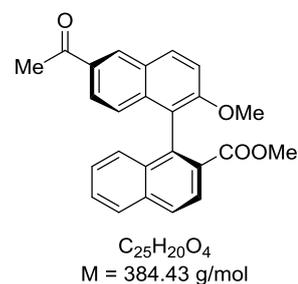
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 31.35, 34.68, 56.78, 113.65, 124.65, 125.69, 126.57, 126.79, 127.89, 127.99, 128.02, 128.08, 129.01, 129.67, 132.05, 133.09, 135.60, 138.25, 146.05, 153.97, 172.02 ppm.

ESI HRMS: Berechnet für C₂₆H₂₃O₃⁻: 383.1653; gefunden: 383.1657.



(aS)-6'-Acetyl-2'-methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäuremethylester (aS)-**27**

Unter Argonatmosphäre wurde (aS)-**20a** (140 mg, 409 μmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (4 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei 0 °C wurden Acetylchlorid (120 μL, 1.64 mmol, 4.0 Äq.) und AlCl₃ (164 mg, 1.28 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und anschließend 45 min bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde tropfenweise eiskaltes Wasser (5 mL) unter starkem Rühren zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (1 × 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit sat. NaHCO₃-Lsg. (2 × 10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. 143 mg (372 μmol, 91%) (aS)-**27** wurden als gelber Feststoff erhalten.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.66 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.20–7.34 (m, 2 H), 7.46–7.59 (m, 2 H), 7.72 (dd, *J* = 8.9 Hz, 1.9 Hz, 1 H), 7.92–8.05 (m, 2 H), 8.09–8.18 (m, 2 H), 8.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H) ppm.

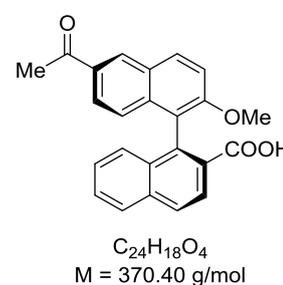
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 26.68, 52.00, 56.66, 114.13, 122.29, 124.74, 125.37, 126.28, 126.95, 127.37, 127.81, 127.91, 128.25, 128.32, 128.80, 130.66, 131.54, 132.55, 132.92, 135.32, 136.30, 136.64, 156.45, 167.53, 197.91 ppm.

EI HRMS: Berechnet für C₂₅H₂₀O₄⁺: 384.1356; gefunden: 384.1358.

(a*S*)-6'-Acetyl-2'-methoxy-[1,1'-binaphthy]-2-carbonsäure

(a*S*)-**L1-17**

(a*S*)-**27** (210 mg, 546 μmol, 1.0 Äq.), KOH (85%; 919 mg, 13.9 mmol, 25.5 Äq.) und einige Tropfen Wasser wurden in Ethanol (7 mL) 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurde Wasser (15 mL) und Et₂O (20 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl angesäuert (~7.5 mL) und mit Et₂O (2 × 25 mL) extrahiert. Alle organischen Phasen wurden vereint, mit 2 M HCl (1 × 30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc/AcOH 2:1:0.5) wurden 75 mg (202 μmol, 37%) (a*S*)-**L1-17** als gelber Feststoff erhalten.

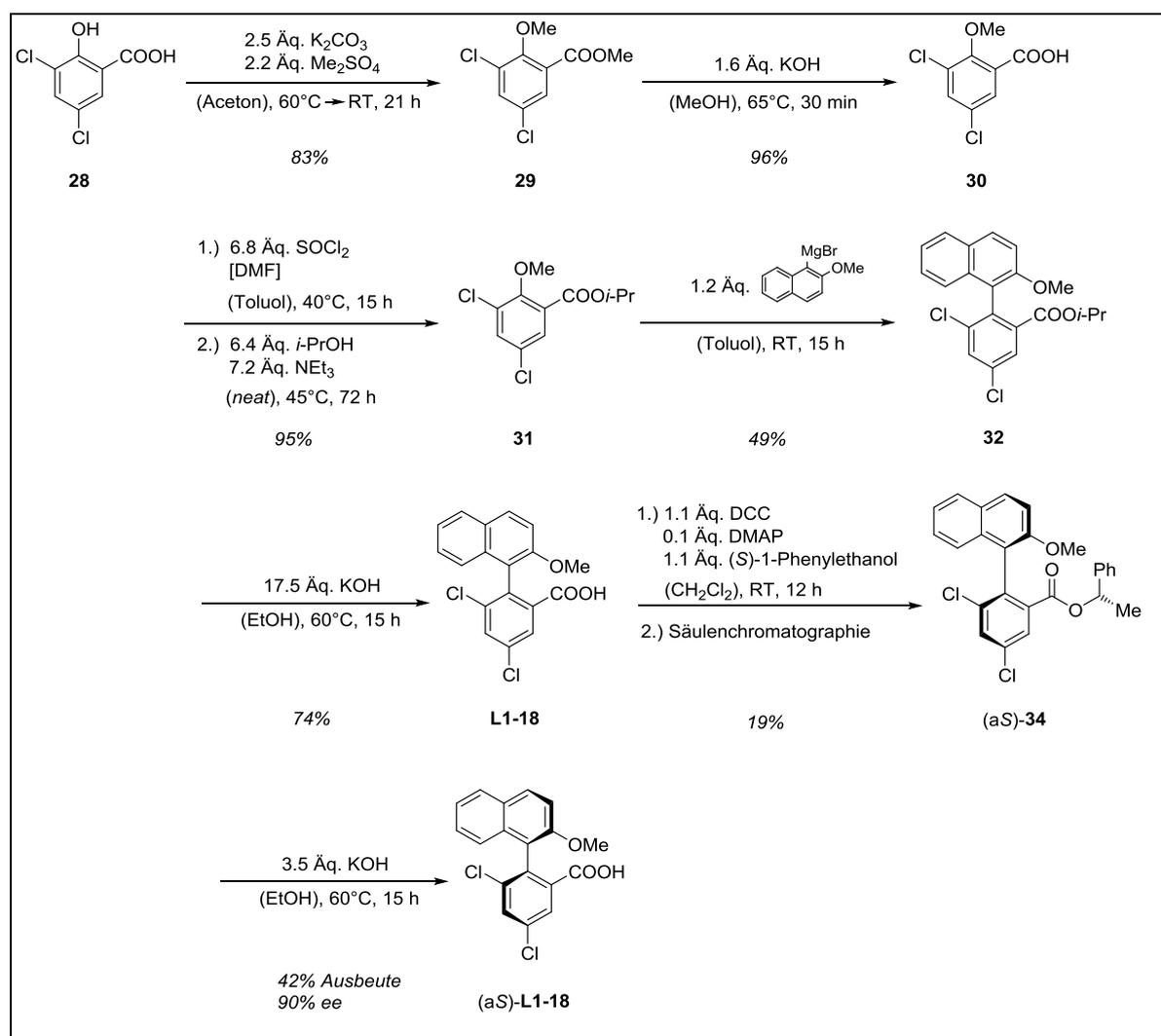


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.65 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.14–7.30 (m, 3 H), 7.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.55 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 7.70 (dd, *J* = 8.9 Hz, 1.7 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.10 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 26.74, 56.57, 114.06, 121.79, 124.77, 125.29, 126.64, 127.06, 127.48, 127.78, 128.27, 128.36, 128.42, 129.17, 130.67, 131.65, 132.42, 132.83, 135.67, 136.19, 137.48, 156.38, 171.06, 198.07 ppm.

ESI HRMS: Berechnet für C₂₄H₁₇O₄⁻: 369.1132; gefunden: 369.1132.

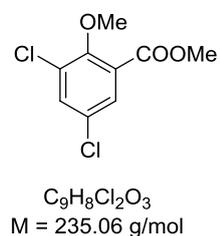
2.4.6 Synthese von (aS)-L1-18



3,5-Dichloro-2-methoxybenzoesäuremethylester

29

Eine Suspension aus K_2CO_3 (27.4 g, 198 mmol, 2.5 Äq.) und 3,5-Dichlorsalicylsäure (**28**; 16.3 g, 79.1 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (80 mL) wurde mit Dimethylsulfat (16.5 mL, 174 mmol, 2.2 Äq.) versetzt, für 3 h auf $60^\circ C$ erhitzt und anschließend 18 h bei RT gerührt. Überschüssiges Dimethylsulfat wurde durch Zugabe von NEt_3 (3 mL)



unschädlich gemacht. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer auf ~ 20 mL eingengt. Nach Zugabe von 2 M HCl (120 mL) und EtOAc (100 mL) wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 2 M NaOH-Lsg. (2×80 mL) und BRINE (2×80 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 15.4 g (83%, 65.3 mmol) **29** als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 3.92 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 7.54 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H) ppm.

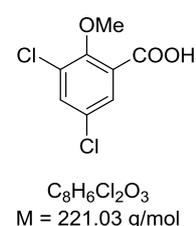
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 52.69, 62.15, 127.65, 129.25, 129.64, 130.59, 133.64, 154.09, 164.59 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[98]

3,5-Dichloro-2-methoxybenzoesäure

30

KOH (85%; 2.20 g, 33.3 mmol, 1.6 Äq.) und **29** (5.00 g, 21.3 mmol, 1.0 Äq.) wurden in Methanol (22 mL) gelöst und mit Wasser (2 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 30 min zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Lösung mit konz. HCl (5 mL) angesäuert und anschließend mit EtOAc (2 × 40 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit BRINE (2 × 40 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 4.51 g (96%, 20.4 mmol) **30** als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (250 MHz, DMSO): δ = 3.82 (s, 3 H), 7.67 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H) ppm.

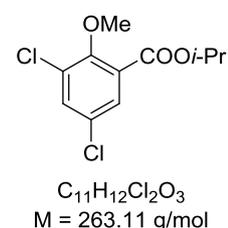
¹³C-NMR (63 MHz, DMSO): δ = 61.86, 128.20, 129.02, 129.41, 129.44, 132.61, 153.62, 165.20 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[98,184]

3,5-Dichloro-2-methoxybenzoesäureisopropylester

31

Zu einer Lösung aus **30** (4.51 g, 20.4 mmol, 1.0 Äq.) und Thionylchlorid (10 mL, 138 mmol, 6.8 Äq.) in Toluol (30 mL) wurden einige Tropfen DMF zugefügt und die Reaktionslösung über Nacht bei 40 °C gerührt. Anschließend wurden nicht abreagiertes Thionylchlorid und Toluol am HV entfernt. Der Rückstand wurde mit Isopropanol (10 mL, 130 mmol, 6.4 Äq.) und NEt₃ (7.21 mmol, 0.35 Äq.) versetzt und für 72 h bei 45 °C gerührt. Nach Zugabe von 1 M HCl (30 mL) und EtOAc (70 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (1 × 70 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit BRINE (1 × 100 mL) und sat. Na₂CO₃-Lsg. (1 × 100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄



getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 5.10 g (95%, 19.4 mmol) **31** als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 6 H), 3.26 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.52 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H) ppm.

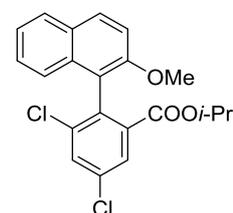
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 21.97, 62.24, 69.67, 128.81, 129.35, 129.61, 130.60, 133.41, 154.55, 163.97 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[98]

3,5-Dichloro-2-(2-methoxynaphthalen-1-yl)benzoesäureisopropylester

32

Unter Argonatmosphäre wurden Magnesiumspäne (400 mg, 16.5 mmol, 1.5 Äq.) in trockenem THF (2 mL) vorgelegt, mit einem Korn Iod versetzt und zum Rückfluss erwärmt, bis sich die Suspension entfärbte. Zu dieser Suspension wurde eine Lösung aus **5** (3.25 g, 13.7 mmol, 1.25 Äq.) in trockenem THF (15 mL) über einen Zeitraum von 15 min zugetropt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt, auf



C₂₁H₁₈Cl₂O₃
M = 389.27 g/mol

RT abgekühlt und zu einer Lösung aus **31** (5.10 g, 11.0 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (15 mL) gegeben. THF wurde im HV entfernt und das Reaktionsgemisch wurde 15 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden Et₂O (50 mL) und sat. NH₄Cl-Lsg. (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 2 M HCl (2 × 50 mL) und Wasser (2 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Zugabe von Methanol (60 mL) gefällt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 20:1 → 10:1) wurden 2.09 g (5.37 mmol, 49%) **32** als gelbes Öl erhalten.

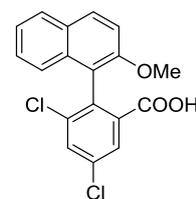
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 0.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 0.66 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.69 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 7.06–7.15 (m, 1 H), 7.27–7.38 (m, 3 H), 7.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.84–7.76 (m, 1 H), 7.97–7.88 (m, 2 H). ppm

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 20.65, 20.93, 56.60, 68.66, 113.18, 120.67, 123.62, 123.95, 126.77, 127.97, 128.79, 129.89, 132.29, 132.96, 133.95, 134.30, 136.11, 137.04, 153.73, 165.20 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[98]

3,5-Dichloro-2-(2-methoxynaphthalen-1-yl)benzoesäure**L1-18**

KOH (85%; 6.23 g, 94.5 mmol, 17.6 Äq.) und **32** (2.09 g, 5.37 mmol, 1.0 Äq.) wurden in Ethanol (45 mL) vorgelegt und mit Wasser (3 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend 18 h bei RT gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch mit konz. HCl (10 mL) angesäuert und mit EtOAc (2 × 60 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit BRINE (1 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Umkristallisation in Ethanol wurden 1.38 g (3.97 mmol, 74%) **L1-18** als weißer Feststoff erhalten.



C₁₈H₁₂Cl₂O₃
M = 347.19 g/mol

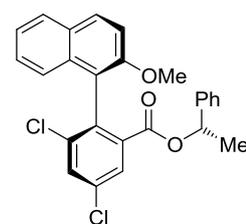
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 3.75 (s, 3 H), 7.01–7.06 (m, 1 H), 7.25–7.37 (m, 3 H), 7.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.79–7.85 (m, 1 H), 7.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 56.66, 113.33, 119.83, 123.67, 123.78, 127.01, 128.33, 128.96, 129.71, 130.37, 132.63, 133.62, 133.73, 134.15, 135.54, 137.55, 153.79, 169.14 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[98]

(S)-3,5-Dichloro-2-(2-methoxynaphthalen-1-yl)benzoesäure-(S)-1-phenylethylester (aS)-34

Eine Lösung aus (aS)-1-Phenylethanol (335 µL, 2.76 mmol, 1.1 Äq.) und **L1-18** (871 mg, 2.51 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (25 mL) wurde mit DCC (569 mg, 2.76 mmol, 1.1 Äq.) und DMAP (31 mg, 251 µmol, 0.1 Äq.) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Das entstandene Präzipitat wurde abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats am Rotationsverdampfer entfernt. Die Trennung der Diastereomere erfolgte durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan → Hexan/EtOAc 40:1). Es wurden 112 mg (248 µmol, 19%) (aS)-**34** als farbloses Öl mit 90% *de* erhalten.



C₂₆H₂₀Cl₂O₃
M = 451.34 g/mol

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 0.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.60 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.79–7.84 (m, 1 H), 7.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H) ppm.

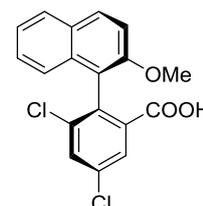
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 20.53, 56.13, 73.21, 112.88, 120.30, 123.44, 123.58, 125.83, 126.71, 127.56, 127.86, 128.00, 128.60, 129.06, 129.72, 132.42, 132.68, 133.77, 134.19, 135.34, 137.00, 140.34, 153.47, 164.81 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[98]

(a*S*)-3,5-Dichloro-2-(2-methoxynaphthalen-1-yl)benzoesäure

(a*S*)-**L1-18**

KOH (85%; 60.0 mg, 850 μmol, 3.5 Äq.) und (a*S*)-**34** (110 mg, 244 μmol, 1.0 Äq.) wurden in Ethanol (0.75 mL) vorgelegt, mit einigen Tropfen Wasser versetzt und anschließend 15 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch mit 2 M HCl (5 mL) angesäuert und mit EtOAc (2 × 5 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit BRINE (1 × 10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Umkristallisation in Hexan/EtOAc (v/v; 3:1) wurden 35 mg (101 μmol, 74%) (a*S*)-**L1-18** als weißer Feststoff mit 88% *ee* erhalten.



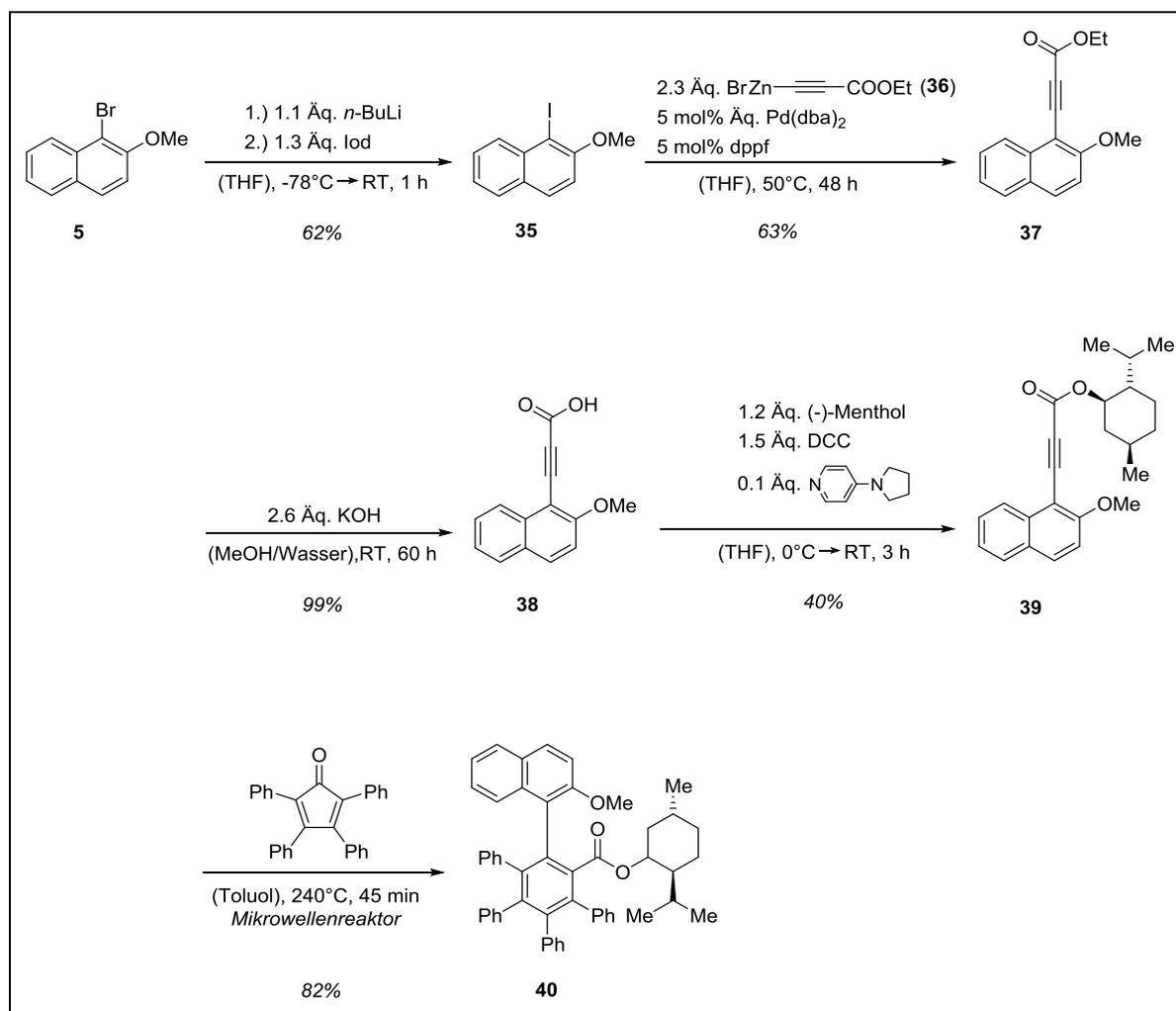
C₁₈H₁₂Cl₂O₃
M = 347.19 g/mol

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 3.75 (s, 3 H), 7.01–7.06 (m, 1 H), 7.25–7.37 (m, 3 H), 7.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.79–7.85 (m, 1 H), 7.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 56.66, 113.33, 119.83, 123.67, 123.78, 127.01, 128.33, 128.96, 129.71, 130.37, 132.63, 133.62, 133.73, 134.15, 135.54, 137.55, 153.79, 169.14 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[98]

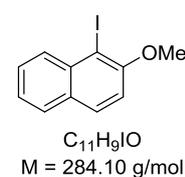
2.4.7 Studien zur Synthese von L1-19



1-Iod-2-methoxynaphthalin

35

Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von 1-Brom-2-methoxynaphthalin (**5**; 3.03 g, 12.8 mmol, 1.0 Äq) in THF (150 mL) bei -78 °C *n*-BuLi (7.50 mL einer 1.6 M Lösung in Hexan, 14.1 mmol, 1.1 Äq) zugegeben. Anschließend wurde eine Lösung aus I₂ (3.88 g, 15.3 mmol, 1.3 Äq) in THF (50 mL) bei -78 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und für 1 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser (150 mL) und Et₂O (250 mL) wurden die Phasen getrennt und die organische Phase mit sat. Na₂SO₃-Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Umkristallisation in Hexan wurden 2.27 g (8.00 mmol, 62%) **35** als blassrosa gefärbte Kristalle erhalten.



¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 3.98 (s, 3 H), 7.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.36 (td, *J* = 1.3 Hz, 6.9 Hz, 1 H), 7.52 (td, *J* = 1.3 Hz, 6.9 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H) ppm.

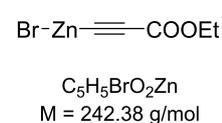
¹³C-NMR 91 MHz, CDCl₃): δ = 57.21, 87.55, 112.82, 124.40, 128.13, 129.77, 130.34, 131.15, 135.66, 156.61 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[185]

(3-Ethoxy-3-oxoprop-1-in-1-yl)zink(II)bromid

36

Unter Argonatmosphäre wurde Diisopropylamin (5.7 mL, 40.5 mmol, 1.0 Äq) in THF (30 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. *n*-BuLi (25.3 mL einer 1.6 M Lösung in Hexan, 40.5 mmol, 1.0 Äq) wurde zu dieser Lösung bei 0 °C zugegeben und die Reaktionslösung für 30 min bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt, mit einer Lösung aus Ethylpropiolat (4.1 mL, 40.5 mmol, 1.0 Äq) in THF (10 mL) versetzt und für 1 h bei -78 °C gerührt. Nach Zugabe von 9.50 g (42.2 mmol, 1.04 Äq) ZnBr₂ in THF (30 mL) wurde erneut 1 h bei -78 °C und über Nacht bei RT gerührt. Die Konzentration des Organo-Zink-Reagenz **36** wurde analog zur Literatur mit 0.25 mol/L angenommen.^[131]

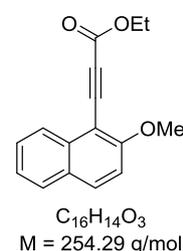


Aufgrund seiner Instabilität wurde das Reagenz unter Argonatmosphäre bei -20 °C aufbewahrt.

3-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-propionsäureethylester

37

Unter Argonatmosphäre wurden **35** (2.13 g, 7.50 mmol, 1.0 Äq.), Pd(dba)₂ (0.22 g, 0.38 mmol, 0.05 Äq.) und dppf (0.21 g, 0.38 mmol, 0.05 Äq.) in THF (75 mL) vorgelegt, mit dem Organo-Zink-Reagenz **36** (45 mL, 17.5 mmol, 2.3 Äq.) versetzt und für 48 h bei 50 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurde sat. NH₄Cl-Lsg. (60 mL) und EtOAc (60 mL) zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 × 30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 10:1) und anschließender Umkristallisation in Hexan konnten 1.20 g (4.72 mmol, 63%) **37** als blassrosa gefärbter Feststoff erhalten werden.



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.41 (ddd, J = 8.1 Hz, 6.9 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.59 (ddd, J = 8.4 Hz, 6.9 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1 H) ppm.

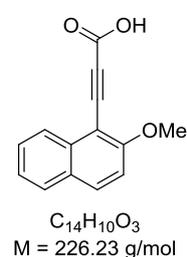
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 14.20, 56.58, 61.98, 81.70, 90.06, 102.42, 112.20, 124.60, 124.84, 128.22, 128.26 (2 C), 132.98, 134.98, 154.46, 161.58 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[186]

3-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-propionsäure

38

Unter Argonatmosphäre wurde **37** (859 mg, 3.38 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (17 mL) gelöst und mit einer Lösung aus KOH (85%; 570 mg, 8.63 mmol, 2.55 Äq.) in Wasser (17 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 60 h bei RT gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurden 1 M HCl (40 mL) und CH₂Cl₂ (30 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 769 mg (3.40 mmol, 99%) **38** als gelber Feststoff erhalten.



¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 4.06 (s, 3 H), 7.25 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 7.41 (ψ -t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.19 (s, 1 H) ppm.

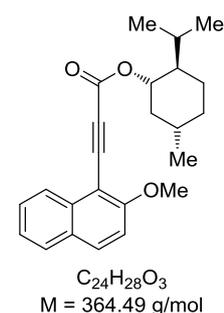
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 56.75, 84.46, 89.93, 102.23, 112.35, 124.83, 124.92, 128.34, 128.46, 128.63, 133.67, 135.20, 158.61, 162.25 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[187]

3-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-propionsäure-(–)-menthylester

39

Unter Argonatmosphäre wurden **38** (258 mg, 1.14 mmol, 1.0 Äq.) und (–)-Menthol (214 mg, 1.37 mmol, 1.2 Äq.) in CH₂Cl₂ (4 mL) vorgelegt. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung aus DCC (353 mg, 1.71 mmol, 1.5 Äq.) und 4-Pyrrolidinopyridin (16.9 mg, 0.11 mmol, 0.1 Äq.) in CH₂Cl₂ (2 mL) bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei 0 °C und 1 h bei



RT gerührt. Das entstandene Präzipitat wurde abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 20:1) wurden 165 mg (452 μmol , 40%) **39** als weißer Feststoff erhalten.

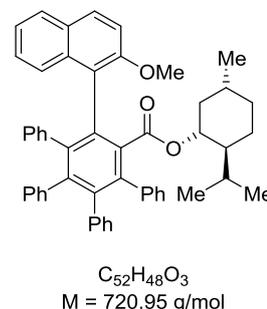
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ = 0.84 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.94 (dd, J = 6.8 Hz, 1.0 Hz, 6 H), 1.03–1.20 (m, 2 H), 1.21–1.31 (m, 1 H), 1.46–1.60 (m, 2 H), 1.66–1.78 (m, 2 H), 1.97 – 2.11 (m, 1 H), 2.09–2.19 (m, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 4.91 (td, J = 10.9 Hz, 4.4 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.41 (ddd, J = 8.1 Hz, 6.9 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.59 (ddd, J = 8.4 Hz, 6.9 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ = 16.58, 20.89, 22.18, 23.73, 26.43, 31.68, 34.37, 40.93, 47.07, 56.73, 76.44, 81.63, 90.52, 102.77, 112.40, 124.73, 125.08, 128.36, 128.39, 133.02, 135.15, 154.36, 161.64 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[70]

2-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-3,4,5,6-tetraphenyl-benzoesäure-(-)-menthylester **40**

In einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde **39** (381 mg, 1.05 mmol, 1.0 Äq) und Tetraphenylcyclopentadienon (422 mg, 1.10 mmol, 1.05 Äq) in Toluol (3 mL) vorgelegt und im Mikrowellensynthesereaktor für 45 min auf 240 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch direkt und ohne vorherige wässrige Aufarbeitung säulenchromatographisch aufgetrennt (Kieselgel, Hexan/EtOAc 20:1). Es wurden 128 mg (178 μmol , 17%) des Diastereomers **40a** und



249 mg (345 μmol , 33%) des Diastereomers **40b**, sowie 243 mg (337 μmol , 32%) eines Diastereomerengemischs aus **40a** und **40b** erhalten.

Diastereomer **40a**:

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ = -0.27 (q, J = 12.1 Hz, 1 H), 0.03 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.41–0.83 (m, 11 H), 6.8 Hz, 1.4 Hz, 1 H), 1.24–1.42 (m, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.03 (td, J = 10.8 Hz, 4.4 Hz, 1 H), 6.45–6.52 (m, 1H), 6.57 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.66 (ψ -t, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.74–6.98 (m, 12 H), 7.00 – 7.20 (m, 5 H), 7.21–7.33 (m, 2 H), 7.41 (ddd, J = 8.2 Hz, 7.58–7.66 (m, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.09, 20.95, 21.87, 22.41, 24.66, 30.91, 33.98, 38.80, 46.16, 56.19, 74.50, 112.53, 121.88, 123.16, 125.41, 125.51, 125.58, 125.87, 125.92, 126.00, 126.16, 126.54, 126.55, 126.61, 126.68, 126.69, 127.19, 127.23, 127.55, 128.40, 129.46, 129.52, 129.95, 130.51, 131.17, 131.24, 131.37, 131.43, 131.51, 132.68, 134.13, 135.73, 138.09, 139.28, 139.63, 139.79, 140.17, 140.67, 142.08, 142.14, 154.46, 168.18 ppm.

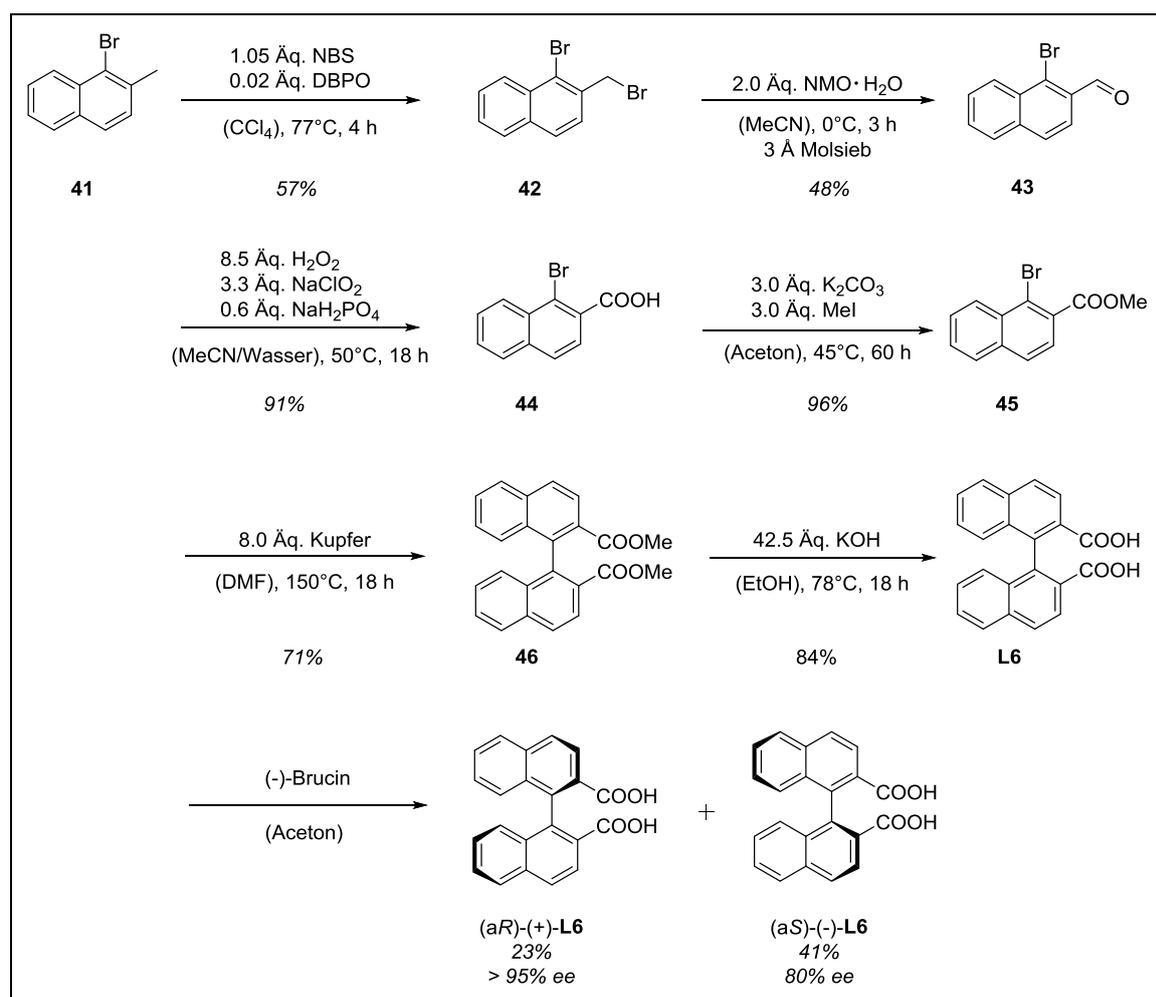
Diastereomer 40b:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = -0.81 (q, J = 12.2 Hz, 1 H), 0.13 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.30–0.70 (m, 10 H), 1.21–1.34 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.98 (td, J = 10.6 Hz, 4.4 Hz, 1 H), 6.53–6.47 (m, 1 H), 6.61 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.67 (ψ -t, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.74–6.92 (m, 11 H), 6.94 (ψ -t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.00–7.16 (m, 5 H), 7.21–7.27 (m, 1 H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.42 (ddd, J = 8.3 Hz, 6.7 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.58–7.71 (m, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 15.56, 21.15, 21.81, 22.47, 24.63, 30.82, 33.91, 38.22, 46.06, 56.40, 74.67, 112.75, 121.91, 123.13, 125.46, 125.55, 125.66, 125.94, 126.05, 126.11, 126.63, 126.68, 126.72, 126.78, 127.16, 127.40, 127.56, 127.61, 128.50, 129.47, 129.53, 129.56, 130.04, 130.85, 130.92, 131.31, 131.40, 131.54, 131.61, 132.70, 134.57, 136.08, 137.63, 139.18, 139.73, 139.91, 140.27, 140.66, 142.01, 142.09, 154.53, 168.33 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[70]

2.4.8 Synthese von [1,1'-Binaphthyl]-2,2'-dicarbonsäure (L6)



1-Brom-2-(bromomethyl)naphthalin

42

Eine Lösung aus 1-Brom-2-methylnaphthalin (**41**; 15 mL, 96.2 mmol, 1.0 Äq.) in CCl_4 (100 mL) wurde mit NBS (18.0 g, 101 mmol, 1.05 Äq.) und Dibenzoylperoxid (500 mg, 2.06 mmol, 0.02 Äq.) versetzt und anschließend 4 h zum Rückfluss erhitzt. Das entstandene Succinimid wurde abfiltriert und der Filterkuchen mit CH_2Cl_2 (50 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser (1×100 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Umkristallisation in Hexan/EtOAc (v/v 1:1) wurden 16.3 g (54.4 mmol, 57%) **42** als gelber Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ = 4.86 (s, 2 H), 7.49–7.57 (m, 2 H), 7.61 (ddd, J = 8.4 Hz, 6.9 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.80 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.33 (d, J = 8.5 Hz, 1 H) ppm.

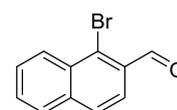
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 34.88, 125.10, 127.34, 127.76, 127.88, 127.99, 128.30, 128.45, 132.67, 134.30, 135.09 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[136]

1-Brom-2-naphthalinaldehyd

43

5 g gemahlene Molekularsieb (3 Å) wurde im Hochvakuum mit einem Heißluftgebläse aktiviert. Anschließend wurde unter Argonatmosphäre **42** (10.8 g, 36.0 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (200 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid Monohydrat



C₁₁H₇BrO
M = 235.08 g/mol

(9.73 g, 72.0 mmol, 2.0 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch 3 h bei 0 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (150 mL) aufgenommen und mit 1 M HCl (100 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 4.05 g (17.2 mmol, 48%) **43** als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 7.65–7.72 (m, 2 H), 7.83–7.90 (m, 2 H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.46–8.54 (m, 1 H), 10.67 (s, 1 H) ppm.

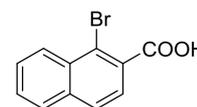
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 124.24, 128.25, 128.35, 128.41, 128.61, 129.85, 131.31, 131.47, 132.25, 137.37, 192.90 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[188]

1-Brom-2-naphthalincarbonsäure

44

43 (4.00 g, 17.0 mmol, 1.0 Äq.), NaClO₂ (5.07 g, 56.1 mmol, 3.3 Äq.) und NaH₂PO₄ · H₂O (1.41 g, 10.2 mmol, 0.6 Äq.) wurden in Wasser (200 mL) und Acetonitril (70 mL) vorgelegt und mit H₂O₂ (14.5 mL einer 30%igen wässrigen Lösung, 146 mmol, 8.55 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch



C₁₁H₇BrO₂
M = 251.08 g/mol

wurde 18 h bei 50 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch am Rotationsverdampfer konzentriert und filtriert. Das Filtrat wurde mit konz. HCl (10 mL) angesäuert und der entstandene Niederschlag erneut abfiltriert. Beide Filterkuchen wurden in EtOAc (100 mL) aufgenommen, die Lösung über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das

Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 3.86 g (15.4 mmol, 91%) **44** als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60\text{--}7.74$ (m, 2 H), 7.86–7.95 (m, 3 H), 8.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) ppm.

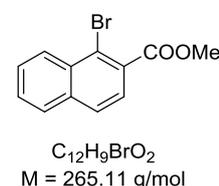
$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 124.36, 126.58, 128.06, 128.38, 128.77, 129.18, 129.43, 132.70, 135.87$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[137]

1-Brom-2-naphthalincarbonsäuremethylester

45

44 (4.73 g, 18.8 mmol, 1.0 Äq.) und K_2CO_3 (7.81 g, 56.5 mmol, 3.0 Äq.) wurden in Aceton (50 mL) vorgelegt. Nach Zugabe von Methyljodid (3.5 mL, 56.5 mmol, 3.0 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 3 Tage auf 45 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösemittel am



Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in EtOAc (100 mL) und Wasser (100 mL) aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2×75 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit sat. NaHCO_3 -Lsg. (1×50 mL) und BRINE (1×50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 4.80 g (18.1 mmol, 96%) **45** als rotes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.00$ (s, 3 H), 7.56–7.71 (m, 3 H), 7.80–7.87 (m, 2 H), 8.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H) ppm.

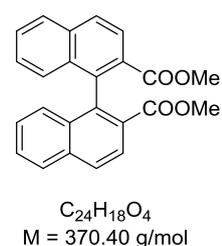
$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 52.83, 122.78, 125.90, 127.97, 128.27, 128.33, 128.73, 131.43, 132.46, 135.32, 168.00$ ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[189]

[1,1'-Binaphthyl]-2,2'-dicarbonsäuremethylester

46

Unter Argonatmosphäre wurde **45** (4.78 g, 18.0 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (50 mL) vorgelegt. Nach Zugabe von Kupfer (8.20 g, 129 mmol, 7.2 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch über Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (100 mL) gewaschen. Das Filtrat



wurde mit Wasser (100 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit

EtOAc (1 × 100 mL) extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 2 M HCl (2 × 100 mL) und BRINE (1 × 100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde in EtOH umkristallisiert und 2.35 g (6.36 mmol, 71%) **46** wurden als brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 3.48 (s, 6 H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.22 (dd, *J* = 6.9 Hz, 1.3 Hz, 2 H), 7.48–7.55 (m, 2 H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H) ppm.

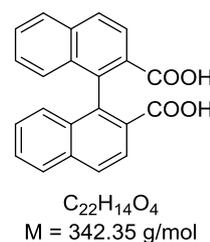
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 52.03, 126.03, 126.84, 127.18, 127.37, 127.81, 128.00, 128.09, 132.99, 134.94, 140.47, 167.23 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[189]

[1,1'-Binaphthyl]-2,2'-dicarbonsäure

L6

46 (2.33 g, 6.29 mmol, 1.0 Äq.) und KOH (85%; 17.6 g, 268 mmol, 42.5 Äq.) wurden in Ethanol (120 mL) gelöst, mit einigen Tropfen Wasser versetzt und für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurde das Volumen des Reaktionsgemischs am Rotationsverdampfer auf 50 mL eingengt und mit Wasser (60 mL) und Et₂O (100 mL) versetzt.



Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl angesäuert und mit Et₂O (2 × 100 mL) extrahiert. Dieser Etherauszug wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde in Ethanol umkristallisiert und 1.80 g (5.26 mmol, 84%) **L6** wurden als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.19–7.38 (m, 1 H), 7.45–7.62 (m, 1 H), 8.07 (d, *J* = 21.8 Hz, 3 H), 12.39 (s, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (91 MHz, DMSO-d₆): δ = 126.03, 126.63, 127.38, 127.48, 127.91, 128.09, 132.50, 134.28, 139.40, 167.59 ppm.

HPLC: (OD, 46 × 250 mm, Hexan/*i*-PrOH/TFA 90:10:0.1, 1.0 mL/min, 35 °C): *t*_R = 7.38 min, (aR)-(+)-**L6**; 8.58 min, (aS)-(-)-**L6**.

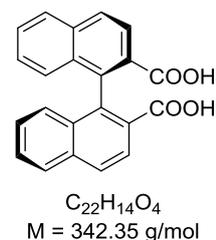
Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[189]

Racematspaltung:

(-)-Brucin (307 mg, 778 μmol , 1.0 Äq.) wurde in Aceton (9 mL) vorgelegt und zum Rückfluss erhitzt. **L6** (266 mg, 778 μmol , 1.0 Äq.) wurden in Aceton (4 mL) gelöst und zu der Brucinlösung zugegeben. Die resultierende Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. Der entstandene weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit kaltem Aceton (15 mL) gewaschen.

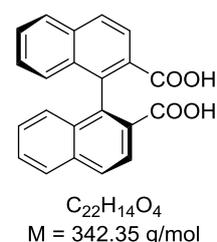
Der Filterkuchen wurde mit 6 M HCl (30 mL) und Et₂O (30 mL) versetzt.

Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (2 \times 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 1 M HCl (1 \times 50 mL) und BRINE (1 \times 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

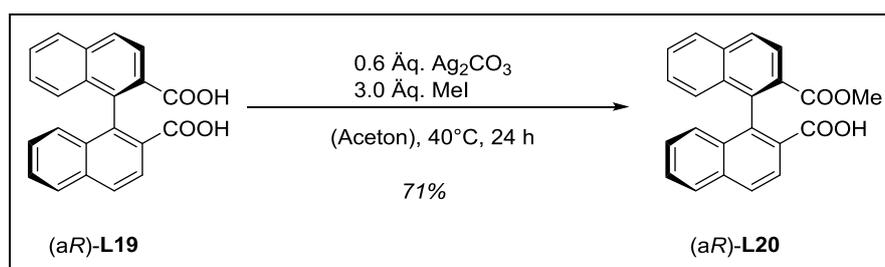


Es wurden 60 mg (175 μmol , 23%; $\geq 95\%$ ee) (aR)-(+)-**L6** als weißer Feststoff erhalten.

Das Lösungsmittel der Mutterlauge wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 6 M HCl (75 mL) und Et₂O (75 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (2 \times 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 1 M HCl (1 \times 50 mL) und BRINE (1 \times 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

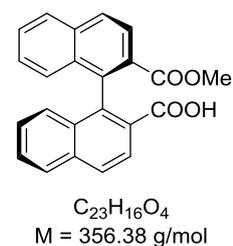


Es wurden 109 mg (319 μmol , 41%; $\geq 80\%$ ee) (aS)-(-)-**L6** als weißer Feststoff erhalten.



(aR)-2'-2'-(Methoxycarbonyl)-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure**(aR)-L6-1**

(aR)-**L6** (250 mg, 731 μmol , 1.0 Äq.) und Ag_2CO_3 (110 mg, 401 μmol , 0.55 Äq.) wurden in Aceton vorgelegt und 10 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von Methyljodid (135 μL , 2.19 mmol, 3.0 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 24 h auf 40 °C erwärmt. Anschließend wurden EtOAc (50 mL) und 2 M HCl (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (1 \times 20 mL) extrahiert und die organischen Phasen wurden vereinigt. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser (1 \times 30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 4:1 \rightarrow Hexan/EtOAc/AcOH 10:1:0.1) wurden 185 mg (519 μmol , 71%) (aR)-**L6-1** als weißer Feststoff erhalten.

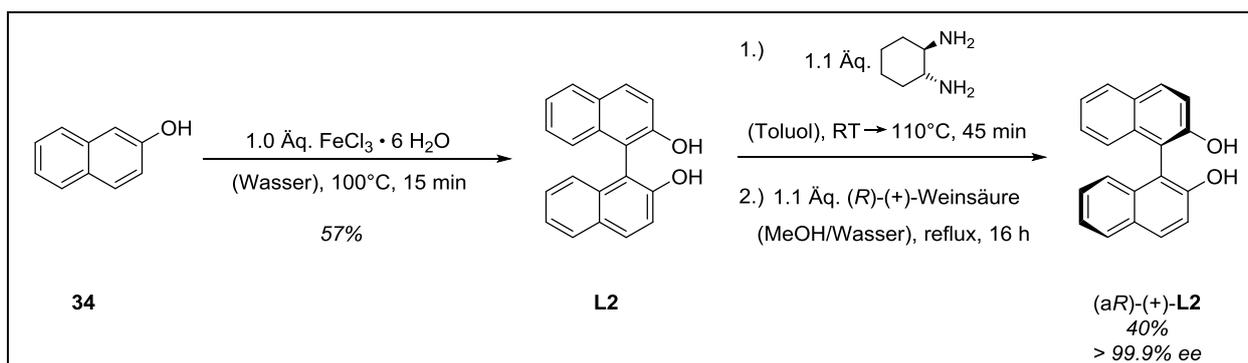


$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ = 3.49 (s, 3 H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.19–7.25 (m, 2 H), 7.50 (ψ -t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.92 (dd, J = 8.1 Hz, 3.9 Hz, 2 H), 7.99 (dd, J = 8.7 Hz, 4.8 Hz, 2 H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 2 H) ppm.

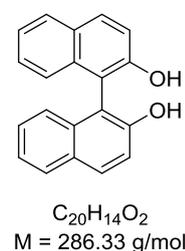
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 52.27, 125.84, 126.15, 126.86, 126.97, 127.24, 127.29, 127.34, 127.90, 128.06, 128.07, 128.14, 128.17, 128.22, 132.87, 132.95, 135.04, 135.21, 139.83, 140.53, 167.79, 170.93 ppm.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[138]

2.4.9 Synthese & Modifikation von (aR)-L2

**[1,1'-Binaphthyl]-2,2'-diol****L2**

In siedendem Wasser (3 L) wurde 2-Naphthol (25.0 g, 173 mmol, 2.0 Äq.) gelöst und mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (46.8 g, 173 mmol, 2.0 Äq.), gelöst in Wasser (150 mL), versetzt. Sofort fiel **L2** als weiße Flocken aus. Der Niederschlag wurde abgesaugt, in Wasser (1 L) suspendiert, zum Sieden erhitzt und filtriert. Nach Umkristallisation in Toluol und Trocknung am HV wurden 14.0 g (48.9 mmol, 57%) **L2** als weißer kristalliner Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.02$ (s, 2 H), 7.15 (s, 2 H), 7.29 (ddd, $J = 8.2 \text{ Hz}, 6.9 \text{ Hz}, 1.4 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), 7.33–7.38 (m, 4 H), 7.86 (s, 2 H), 7.94 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$) ppm.

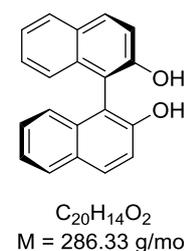
$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 111.00, 117.89, 124.17, 124.35, 127.62, 128.54, 129.60, 131.53, 133.56, 152.88$ ppm.

HPLC (OJ, $46 \times 250 \text{ mm}$, Septan/*i*-PrOH 80:20, 0.8 mL/min, 20 °C): $t_{\text{R}} = 15.7 \text{ min}$ (R)-BINOL, 23.3 min (S)-BINOL.

Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[190]

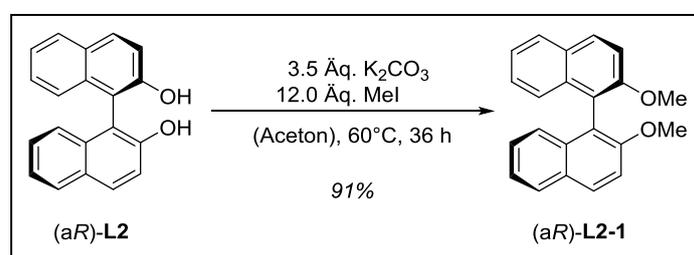
Racematspaltung:**(R)-L2**

Zu einer Lösung aus (R,R)-1,2-Cyclohexandiamin (6.15 g, 53.9 mmol, 1.1 Äq.) in Toluol (180 mL) wurde **L2** (14.0 g, 48.9 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch für 10 min auf 110 °C erhitzt. Der entstandene Niederschlag aus (aR)-**L2** · (R,R)-1,2-Cyclohexandiamin · Toluol wurde nach Abkühlen auf RT abfiltriert und in heißem Toluol (60 mL) umkristallisiert. Das Salz wurde in einer Lösung



aus Methanol (180 mL) und Wasser (20 mL) gelöst, mit (R)-(+)-Weinsäure (4.74 g, 31.5 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Dabei fällt (R,R)-1,2-Cyclohexandiamin-(+)-Tartrat als weißer Feststoff aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit MeOH (4 × 20 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser (100 mL) versetzt, wobei (aR)-**L2** als weißer Feststoff ausfällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, in CH₂Cl₂ (200 mL) gelöst, mit sat. Na₂CO₃-Lsg. (1 × 100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 5.56 g (19.4 mmol, 40%) (aR)-**L2** als weißer Feststoff erhalten.

HPLC (OJ, 46 × 250 mm, Heptan/*i*-PrOH 80:20, 0.8 mL/min, 20 °C): $t_R = 15.7$ min.

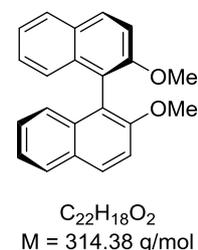


(aR)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-Binaphthalin

(aR)-**L2** (200 mg, 699 μmol, 1.0 Äq.) wurde in Aceton (2 mL) vorgelegt und zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von K₂CO₃ (359 mg, 2.45 mmol, 3.5 Äq.) und Methyljodid (260 μL, 4.18 mmol, 6.0 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach 18 h wurde erneut Methyljodid (260 μL, 4.18 mmol, 6.0 Äq.) zugegeben und anschließend für

weitere 36 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurde Wasser (2 mL) hinzugefügt und das Gemisch für 2 h bei RT gerührt. Der resultierende weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser (5 mL) gewaschen und am HV getrocknet. Es wurden 200 mg (636 μmol, 91%) (aR)-**L2-1** als weißer Feststoff erhalten.

(aR)-**L2-1**

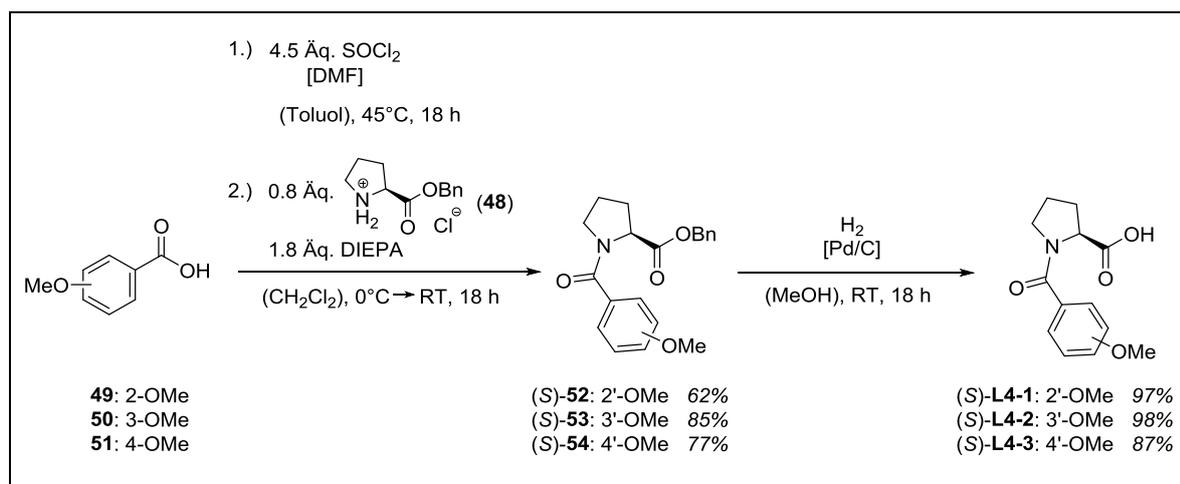


¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 3.76 (s, 6 H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.20 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 6.7 Hz, 1.3 Hz, 2 H), 7.30 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 6.7 Hz, 1.2 Hz, 2 H), 7.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) ppm.

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 57.09, 114.46, 119.82, 123.65, 125.42, 126.43, 128.06, 129.40, 129.53, 134.19, 155.15 ppm.

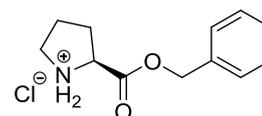
Analytische Daten stimmen mit den Angaben der Literatur überein.^[140]

2.4.10 Modifikation von Carbonsäuren aus dem Pool chiraler Naturstoffe

**(L)-Prolinbenzylester Hydrochlorid**

48

Unter Argonatmosphäre wurde bei 0 °C Benzylalkohol (70 mL, 651 mmol, 15.0 Äq.) mit SOCl₂ (7.0 mL, 91.2 mmol, 2.1 Äq.) versetzt. Nach Zugabe von (L)-Prolin (5.00 g, 43.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde 2 h bei 0 °C und anschließend 48 h bei RT gerührt. Das Produkt wurde durch Zugabe von Et₂O (200 mL) bei 0 °C gefällt und über Nacht bei –20 °C auskristallisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit kaltem Et₂O (150 mL) gewaschen. Nach Trocknung am HV wurden 7.78 g (32.2 mmol, 74%) **48** als weißer Feststoff erhalten.



C₁₂H₁₆ClNO₂
M = 241.72 g/mol

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.91–2.23 (m, 3 H), 2.30–2.53 (m, 1 H), 3.32–3.69 (m, 2 H), 4.51 (bs, 1 H), 5.21 (ψ-q, J = 12.1 Hz, 2 H), 7.31–7.42 (m, 5 H), 9.25 (bs, 1 H), 10.74 (bs, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 23.63, 28.83, 45.92, 59.32, 68.46, 128.61, 128.80, 128.86, 134.60, 168.76 ppm.

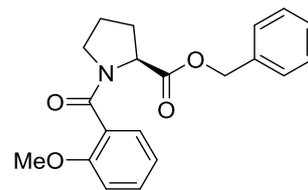
Spektroskopische Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[141]

(4S)-1-(2'-Methoxybenzoyl)-(L)-prolinbenzylester

(S)-52

Unter Argonatmosphäre wurde 2-Methoxybenzoesäure (730 mg, 4.80 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem Toluol (8 mL) vorgelegt und mit SOCl₂ (1.6 mL, 22.0 mmol, 5.5 Äq.) versetzt. Nach Zugabe einiger Tropfen DMF wurde die Suspension über Nacht bei 45 °C gerührt.

Anschließend wurde das Lösemittel und überschüssiges SOCl_2 im HV entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (10 mL) aufgenommen und mit **48** (967 mg, 4.00 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in CH_2Cl_2 (5 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und tropfenweise mit *N,N*-Diisopropylethylamin (1.45 mL, 8.60 mmol, 2.15 Äq.), gelöst in CH_2Cl_2 (5 mL), versetzt. Das Gemisch wurde 15 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und 18 h bei RT gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurde Wasser (20 mL) und CH_2Cl_2 (10 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 ($1 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit sat. Na_2CO_3 -Lsg. ($2 \times 20\text{ mL}$) und BRINE ($1 \times 25\text{ mL}$) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1) wurden 841 mg (2.48 mmol, 62%) (*S*)-**52** als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$
M = 339.39 g/mol

Anmerkung:

Bei der Reaktion entstehen zwei unterschiedliche Rotamere, die sich zum Teil in den NMR-Spektren unterscheiden.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ = 1.72–2.03 (m, 3 H), 2.10–2.31 (m, 1 H), 3.21–3.40 (m, 2 H), 3.70–3.78 (m, 4 H), 4.67 (dd, J = 8.7 Hz, 4.5 Hz, 1 H), 5.15 (ψ -q, J = 12.4 Hz, 2 H), 6.75–6.94 (m, 2 H), 7.08 (ddd, J = 14.4 Hz, 7.6 Hz, 2.5 Hz, 1 H), 7.17–7.37 (m, 5 H) ppm.

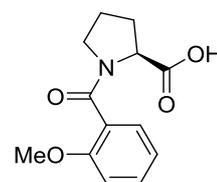
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 24.82/23.02, 29.73/31.34, 48.14/46.31, 55.75/55.67, 58.77/60.35, 66.92/66.84, 111.22/111.09, 120.89/120.91, 126.62, 128.22/128.22, 128.27/128.24, 128.64/128.51, 128.70/128.57, 130.72/130.73, 135.95/135.31, 155.50/154.89, 168.10/168.30, 172.19/172.24 ppm.

Spektroskopische Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[143]

(4*S*)-1-(2'-Methoxybenzoyl)-(L)-prolin

(*S*)-**L4-1**

Eine Lösung aus (*S*)-**52** (775 mg, 2.28 mmol) in Methanol (15 mL) wurde mit Palladium auf Aktivkohle (10% Pd; 130 mg) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre für 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit MeOH (40 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am



$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$
M = 249.27 g/mol

Rotationsverdampfer entfernt und 549 mg (2.20 mmol, 97%) (*S*)-**L4-1** als weißer Feststoff erhalten.

Anmerkung:

Bei der Reaktion entstehen zwei unterschiedliche Rotamere, die sich zum Teil in den NMR-Spektren unterscheiden.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.78–2.26 (m, 3 H), 2.37–2.53 (m, 1 H), 3.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.77 (*ψ*-dd, *J* = 8.5 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 6.92–7.05 (m, 3 H), 7.29–7.44 (m, 2 H) ppm.

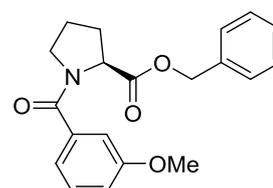
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 24.72/22.82, 28.12, 49.00/46.22, 55.91/55.55, 60.11/66.70, 111.46/111.13, 121.15/121.04, 125.29/126.25, 128.14/128.70, 131.50/130.88, 155.40/155.06, 170.90/172.84 ppm.

Spektroskopische Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. ^[143]

(4*S*)-1-(3'-Methoxybenzoyl)-(L)-prolinbenzylester

(*S*)-53

Unter Argonatmosphäre wurde 3-Methoxybenzoesäure (730 mg, 4.80 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem Toluol (8 mL) vorgelegt und mit SOCl₂ (1.6 mL, 22.0 mmol, 5.5 Äq.) versetzt. Nach Zugabe einiger Tropfen DMF wurde die Suspension über Nacht bei 45 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel und überschüssiges SOCl₂ im HV entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (10 mL)



C₂₀H₂₁NO₄
M = 339.39 g/mol

aufgenommen und mit **48** (967 mg, 4.00 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in CH₂Cl₂ (5 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit *N,N*-Diisopropylethylamin (1.45 mL, 8.60 mmol, 2.15 Äq.), gelöst in CH₂Cl₂ (5 mL), versetzt. Das Gemisch wurde 15 min bei 0 °C und 18 h bei RT gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurden Wasser (20 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (1 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit sat. Na₂CO₃-Lsg. (2 × 20 mL) und BRINE (1 × 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 2:1 → 1:1) wurden 1.15 g (3.39 mmol, 85%) (*S*)-**53** als farbloses Öl erhalten.

Anmerkung:

Bei der Reaktion entstehen zwei unterschiedliche Rotamere, die sich zum Teil in den NMR-Spektren unterscheiden.

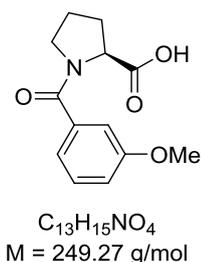
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.83–2.08 (m, 3 H), 2.18–2.38 (m, 1 H), 3.53–3.66 (m, 2 H), 3.82/3.75 (s, 3 H), 4.74/4.40 (dd, *J* = 8.5 Hz/8.4 Hz, 4.9 Hz/2.7 Hz, 1 H), 5.24/5.04 (*ψ*-q, *J* = 12.4 Hz/12.2 Hz, 2 H), 6.85–6.99 (m, 1 H), 7.08–7.45 (m, 8 H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 25.42/22.74, 29.47/31.53, 50.03/46.62, 55.47/55.35, 59.32/60.51, 66.95/67.11, 112.38/111.79, 116.45/116.02, 119.44/118.65, 128.20/128.30, 128.32/128.60, 128.65/128.73, 129.43/129.67, 135.85/135.18, 137.54/138.15, 159.51/159.54, 169.57/170.34, 172.15/172.29 ppm.

ESI-HRMS: Berechnet für C₂₀H₂₂NO₄⁺: 340.1543; gefunden: 340.1549.

(4*S*)-1-(3'-Methoxybenzoyl)-(L)-prolin**(*S*)-L4-2**

Eine Lösung aus (*S*)-**53** (1.03 g, 3.03 mmol) in Methanol (25 mL) wurde mit Palladium auf Aktivkohle (10% Pd; 200 mg) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre für 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit MeOH (50 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und 738 mg (2.96 mmol, 98%) (*S*)-**L4-2** als weißer Feststoff erhalten.

*Anmerkung:*

Bei der Reaktion entstehen zwei unterschiedliche Rotamere, die sich zum Teil in den NMR-Spektren unterscheiden.

¹H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.77–1.99 (m, 4 H), 2.15–2.33 (m, 1 H), 3.43–3.52 (m, 2 H), 3.79/3.75 (s, 3 H), 4.39/4.27 (dd, *J* = 8.2 Hz/8.6 Hz, 4.7 Hz/2.7 Hz, 1 H), 6.99–7.09/6.88–6.98 (m, 3 H), 7.37/7.30 (*ψ*-t, *J* = 7.9 Hz, 1 H) ppm.

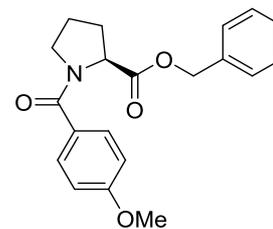
¹³C-NMR (91 MHz, DMSO-d₆): δ = 24.87/22.17, 28.92/30.93, 49.42/46.21, 55.20/55.09, 58.89/60.87, 112.21/111.83, 115.69/115.18, 119.07/118.63, 129.47/129.41, 137.80/138.57, 158.94/158.80, 167.86/168.80, 173.23/173.80 ppm.

Spektroskopische Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[191]

Der Enantiomerenüberschuss des Liganden wurde nicht überprüft.

(4S)-1-(4'-Methoxybenzoyl)-(L)-prolinbenzylester**(S)-54**

Unter Argonatmosphäre wurde 4-Methoxybenzoesäure (730 mg, 4.80 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem Toluol (8 mL) vorgelegt und mit SOCl_2 (1.6 mL, 22.0 mmol, 5.5 Äq.) versetzt. Nach Zugabe einiger Tropfen DMF wurde die Suspension über Nacht bei 45 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel und überschüssiges SOCl_2 im HV entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (10 mL) aufgenommen und mit **48** (967 mg, 4.00 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in



$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$
M = 339.39 g/mol

CH_2Cl_2 (5 mL), versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit *N,N*-Diisopropylethylamin (1.45 mL, 8.60 mmol, 2.15 Äq.) gelöst in CH_2Cl_2 (5 mL) versetzt. Das Gemisch wurde 15 min bei 0 °C und 18 h bei RT gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurde Wasser (20 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (1 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit sat. Na_2CO_3 -Lsg. (2 × 15 mL) und BRINE (1 × 20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 2:1 → 1:1) wurden 1.04 g (3.06 mmol, 77%) **(S)-54** als weißer Feststoff erhalten.

Anmerkung:

In den NMR-Spektren sind nur Signale eines Rotamers zu erkennen.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.82–2.06 (m, 3 H), 2.27–2.36 (m, 1 H), 3.55–3.92 (m, 5 H), 4.72 (dd, J = 8.3 Hz, 5.2 Hz, 1 H), 5.21 (ψ -dd, J = 12.4 Hz, 19.8 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.30–7.40 (m, 5 H), 7.54 – 7.60 (m, 2 H) ppm.

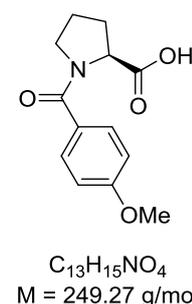
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 25.64, 29.43, 50.23, 55.45, 59.55, 66.87, 113.51, 128.19, 128.28, 128.34, 128.64, 129.53, 135.92, 161.21, 169.47, 172.36 ppm.

Spektroskopische Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[143]

Der Enantiomerenüberschuss des Liganden wurde nicht überprüft.

(4S)-1-(4'-Methoxybenzoyl)-(L)-prolin**(S)-L4-3**

Eine Lösung aus (S)-**54** (780 mg, 2.30 mmol) in Methanol (15 mL) wurde mit Palladium auf Aktivkohle (10% Pd; 130 mg) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre für 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit MeOH (20 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und 498 mg (2.00 mmol, 87%) (S)-**L4-3** als weißer Feststoff erhalten.

*Anmerkung:*

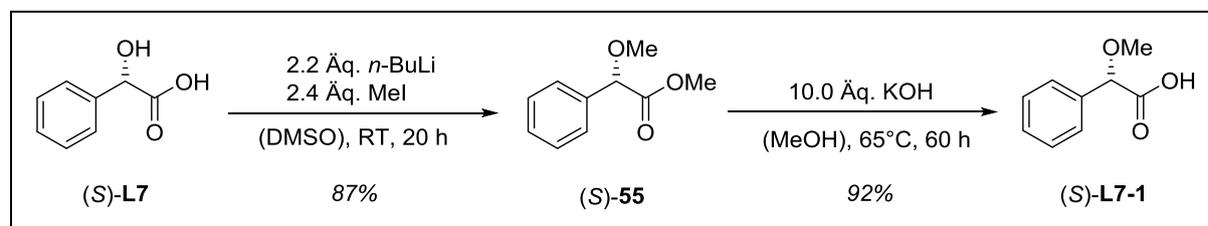
In den NMR-Spektren sind nur Signale eines Rotamers zu erkennen.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.84–2.10 (m, 2 H), 2.16–2.39 (m, 2 H), 3.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.69–4.78 (m, 1 H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 8.09 (s, 1H) ppm.

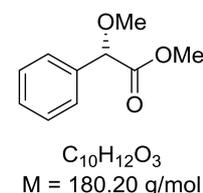
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 25.46, 28.45, 50.82, 55.51, 60.39, 113.77, 127.40, 129.69, 161.66, 171.30, 173.96 ppm.

Spektroskopische Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[143]

Der Enantiomerenüberschuss des Liganden wurde nicht überprüft.

**(S)-2-Methoxy-2-phenylacetic acid methyl ester****(S)-55**

DMSO (5 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und langsam mit *n*-Buthyllithium (5.0 mL einer 1.45 M Lösung in Cyclohexan, 7.24 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Nach Zugabe von (L)-(+)-Mandelsäure [(S)-**L7**; 500 mg, 3.29 mmol, 1.0 Äq.] wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Methyljodid (490 µL, 7.90 mmol, 2.4 Äq.) zugetropft und für weitere 18 h bei RT gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurde Wasser (25 mL) und Et₂O (25 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (1 × 20 mL) extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Die vereinten organischen Phasen wurden mit BRINE (1 × 25 mL) gewaschen, über



MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 518 mg (2.87 mmol, 87%) (*S*)-**55** als rotes Öl erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.41 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.78 (s, 1 H), 7.32–7.47 (m, 5 H) ppm.

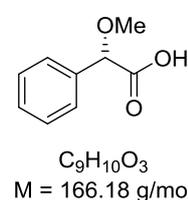
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 52.40, 57.46, 82.68, 127.33, 128.77, 128.89, 136.26, 171.24 ppm.

Spektroskopische Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[192]

(*S*)-2-Methoxy-2-phenyllessigsäure

(*S*)-**L7-1**

(*S*)-**55** (500 mg, 2.77 mmol, 1.0 Äq.) und KOH (85%; 1.55 g, 23.5 mmol, 8.5 Äq.) wurden in Methanol (5 mL) gelöst, mit einigen Tropfen Wasser versetzt und für 60 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurden Wasser (20 mL) und Et₂O (20 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit sat. LiOH-Lsg. (1 × 15 mL) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt, mit konz. HCl angesäuert (~10 mL) und mit Et₂O (2 × 35 mL) extrahiert. Der Etherauszug wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt im HV getrocknet. Es wurden 423 mg (2.55 mmol, 92%) (*S*)-**L7-1** als grauer Feststoff erhalten.

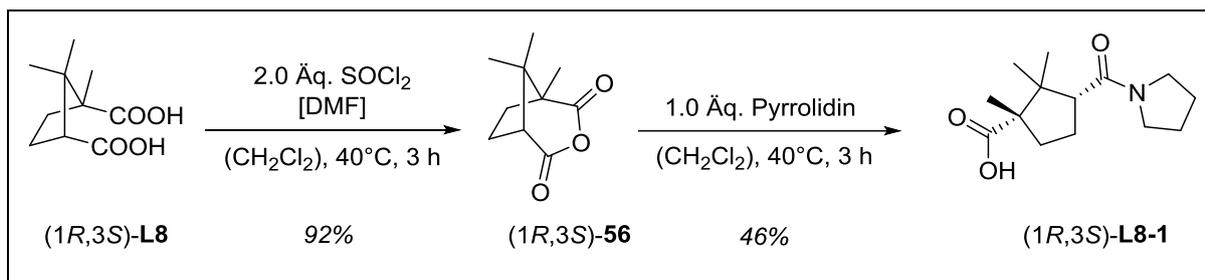


¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 3.42 (s, 3 H), 4.78 (s, 1 H), 7.34–7.49 (m, 5 H), 10.51 (s, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 57.49, 82.07, 127.38, 128.91, 129.21, 135.39, 175.71 ppm.

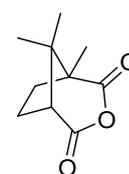
Spektroskopische Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[193]

Der Enantiomerenüberschuss des Liganden wurde nicht überprüft.

**(D)-Camphersäureanhydrid**

(1R,5S)-56

Unter Argonatmosphäre wurde *D*-Camphersäure [(1R,3S)-L8; 500 mg, 2.50 mmol, 1.0 Äq.] in CH₂Cl₂ (3 mL) gelöst und mit einigen Tropfen DMF versetzt. Nach Zugabe von SOCl₂ (360 µL, 5.00 mmol, 2.0 Äq.) wurde die Lösung für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurde das Gemisch auf Eiswasser (30 mL) gegeben. Es wurde CH₂Cl₂ (20 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (1 × 20 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit Wasser (1 × 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 418 mg (2.29 mmol, 92%) (1R,5S)-56 als weißer Feststoff erhalten.



C₁₀H₁₄O₃
M = 182.22 g/mol

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.88–2.05 (m, 2 H), 2.07–2.18 (m, 1 H), 2.20–2.32 (m, 1 H), 2.83 (d, *J*=6.9, 1 H) ppm.

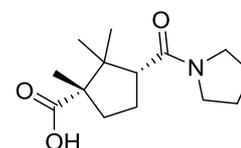
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 14.28, 20.34, 20.94, 24.63, 33.66, 43.84, 53.97, 54.52, 170.13, 172.80 ppm.

Spektroskopische Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[145]

(1S,3R)-1,2,2-Trimethyl-3-(pyrrolidin-1-carbonyl)cyclopentan-1-carbonsäure

(1R,3S)-L8-1

Eine Lösung aus (*D*)-56 (364 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (2 mL) wurde mit Pyrrolidin (170 µL, 2.04 mmol, 1.02 Äq.) versetzt und für 3 h auf 45 °C erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion wurden 2 M HCl (10 mL) und CH₂Cl₂ (10 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (1 × 10 mL) extrahiert.



C₁₄H₂₃NO₃
M = 253.34 g/mol

Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 231 mg (912 µmol, 46%) (1R,3S)-L8-1 als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.44–1.61 (m, 1 H), 1.69–1.99 (m, 5 H), 2.13–2.30 (m, 1 H), 2.52–2.69 (m, 1 H), 3.00 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 3.39 – 3.61 (m, 4 H) ppm.

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 22.01, 22.25, 24.27, 24.43, 24.70, 26.41, 33.52, 46.31, 47.58, 47.70, 51.14, 56.52, 172.57, 181.00 ppm.

Spektroskopische Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[146]

Der Enantiomerenüberschuss des Liganden wurde nicht überprüft.

2.5 Thermische Stabilität des chiralen Liganden

2.5.1 Reisolierung des chiralen Liganden nach Erhitzen des Liganden in Toluol

In einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde (a*S*)-**L1** (10 mg, 0.0305 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (1.5 mL) gelöst und im Mikrowellensynthesereaktor erhitzt. Die Zieltemperatur wurde für 20 min gehalten. Nach Abkühlen der Lösung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der chirale Ligand wurde in CDCl₃ (0.5 mL) wieder aufgenommen und mit (-)-Nicotin (10 µL, 0.0625 mmol, 2.0 Äq.) versetzt.

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des chiralen Liganden wurde ein ¹H-NMR der Probe aufgenommen. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums wie auf Seite 56 und 127 beschrieben.

2.5.2 Reisolierung des chiralen Liganden nach Erhitzen des Titankatalysators in Toluol

In einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde (a*S*)-**L1** (32.8 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) unter Argonatmosphäre mit Ti(O*i*-Pr)₄ (29.9 µL, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Wasser (1.8 µL, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Form eines Tropfens an der Glaswand platziert und sofort mit Toluol (4 mL) heruntergespült. Das Gemisch wurde 10 min bei 60 °C gerührt und anschließend im Mikrowellenreaktor erhitzt. Die Zieltemperatur wurde für 20 min gehalten. Nach Abkühlen auf RT wurden Et₂O (20 mL) und 6 M HCl (20 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (1 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 6 M HCl (1 × 20 mL) und BRINE (1 × 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

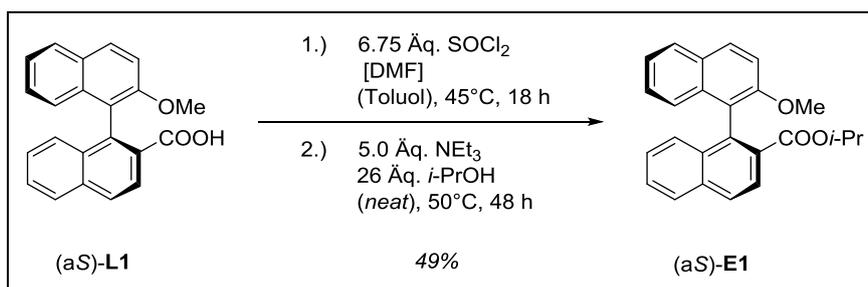
Der Rückstand wurde in CDCl₃ (1.0 mL) gelöst und mit Tetradecan (20 µL, 0.0769 mmol) als internen Standard versetzt. Zur quantitativen Bestimmung des reisolierten Liganden sowie der Nebenprodukte wurde ein ¹H-NMR aufgenommen. Anschließend wurde diese Probe zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des reisolierten chiralen Liganden mit (-)-Nicotin (20 µL, 0.125 mmol) versetzt und ein weiteres ¹H-NMR aufgenommen. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums wie auf Seite 56 und 127 beschrieben.

2.5.3 Reisolierung des chiralen Liganden nach katalytischer Reaktion

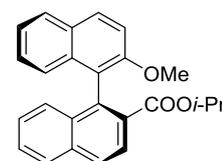
In einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde (aS)-**L1** (32.8 mg, 100 µmol, 1.0 Äq.) unter Argonatmosphäre mit $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (29.9 µL, 100 µmol, 1.0 Äq.) versetzt. Wasser (1.8 µL, 100 µmol, 1.0 Äq.) wurde in Form eines Tropfens an der Glaswand platziert und sofort mit Toluol (4 mL) heruntergespült. Das Gemisch wurde 10 min bei 60 °C gerührt, anschließend mit 2-Allylphenol (**B1**; 263 µL, 2.0 mmol, 20 Äq.) versetzt und im Mikrowellenreaktor erhitzt. Die Zieltemperatur wurde 20 min gehalten. Nach Abkühlen auf RT wurden 4 M HCl (15 mL) und $\text{Na}_2\text{EDTA} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (110 mg, 210 µmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt und das Gemisch 3 Tage bei RT gerührt. Nach Zugabe von Et_2O (30 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O ($1 \times 30 \text{ mL}$) extrahiert. Die organische Phasen wurden vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde in CDCl_3 (1.0 mL) gelöst und mit Tetradecan (20 µL, 76.9 µmol) als internen Standard versetzt. Zur quantitativen Bestimmung des reisolierten Liganden sowie der Nebenprodukte wurde ein $^1\text{H-NMR}$ aufgenommen. Anschließend wurde diese Probe zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des reisolierten chiralen Liganden mit (-)-Nicotin (20 µL, 0.125 mmol) versetzt und ein weiteres $^1\text{H-NMR}$ aufgenommen. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch Auswertung des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums wie auf Seite 56 und 127 beschrieben.

2.5.4 Synthese der Nebenprodukte der titankatalysierten Hydroalkoxylierung

**(aS)-2'-methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure-isopropylester****(aS)-E1**

Zu einer Lösung aus (aS)-L1 (328 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (2 mL) wurden Thionylchlorid (490 µL, 6.75 mmol, 6.75 Äq.) und einige Tropfen DMF hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 45 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel und nicht abreagiertes Thionylchlorid im Vakuum



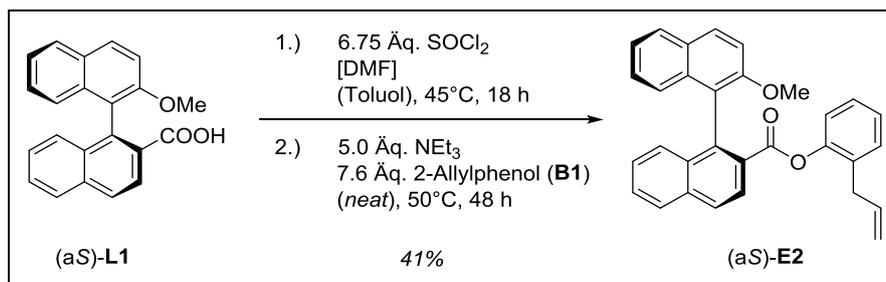
C₂₅H₂₂O₃
M = 370.45 g/mol

entfernt. Isopropanol (2.0 mL, 26.0 mmol, 26.0 Äq.) und NEt₃ (690 µL, 5.00 mmol, 5.0 Äq.) wurden hinzugefügt und das Gemisch für 2 Tage bei 50 °C gerührt. Nach Zugabe von Et₂O (20 mL) und 2 M HCl (20 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (1 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit sat. LiOH-Lsg. (1 × 25 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 10:1) wurden 182 mg (491 µmol, 49%) (aS)-E1 als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 0.73 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 4.77 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.17 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 6.7 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.24–7.34 (m, 3 H), 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.50 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.6 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.96 – 8.00 (m, 2 H), 8.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H) ppm.

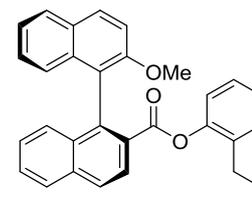
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 20.89, 21.27, 56.79, 67.83, 113.62, 122.53, 123.59, 125.20, 126.35, 126.53, 127.58, 127.81, 128.01, 128.12, 126.68, 129.01, 129.39, 130.01, 132.99, 134.29, 135.12, 136.31, 154.27, 167.72 ppm.

EI HRMS berechnet für C₂₅H₂₂O₃⁺: 370.1563; gefunden 370.1569.

**(aS)-2'-methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure-2''-allylphenylester**

(aS)-E2

Zu einer Lösung aus (aS)-L1 (328 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (2 mL) wurden Thionylchlorid (490 µL, 6.75 mmol, 6.75 Äq.) und einige Tropfen DMF hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 45 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel und nicht abreagiertes Thionylchlorid im Vakuum entfernt. 2-Allylphenol (**B1**) (1.0 mL, 7.60 mmol, 7.6 Äq.) und NEt₃



C₃₁H₂₄O₃
M = 444.53 g/mol

(690 µL, 5.00 mmol, 5.0 Äq.) wurden hinzugefügt und das Gemisch für 2 Tage bei 50 °C gerührt. Nach Zugabe von Et₂O (20 mL) und 2 M HCl (20 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (1 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit sat. LiOH-Lsg. (2 × 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/EtOAc 40:1) wurden 183 mg (412 µmol, 41%) (aS)-E2 als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.86–2.97 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.87 (dd, *J* = 17.0 Hz, 1.7 Hz, 1 H), 4.91 (dd, *J* = 10.1 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 5.64 (ddt, *J* = 17.0 Hz, 10.1 Hz, 6.7 Hz, 1 H), 6.50 – 6.55 (m, 1 H), 7.00 – 7.09 (m, 4 H), 7.19 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 6.7 Hz, 1.4 Hz, 1 H), 7.25–7.32 (m, 2 H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.55 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 6.7 Hz, 1.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ = 34.09, 56.64, 113.46, 116.25, 121.51, 121.99, 123.61, 124.88, 125.93, 126.36, 126.71, 126.94, 127.24, 127.81, 128.07, 128.09, 128.17, 128.21, 128.37, 129.05, 129.80, 130.00, 133.15, 134.03, 135.49, 135.91, 138.10, 149.08, 154.34, 165.91 ppm.

EI HRMS berechnet für C₃₁H₂₄O₃⁺: 444.1720; gefunden: 444.1730.

2.6 Untersuchungen zur Struktur der chiralen Titankomplexe

2.6.1 *In situ*-NMR-Experimente

In einem Schnappdeckelglas wurde (a*S*)-**L1** (24.6 mg, 75 μ mol, 1.0 Äq.) mit Ti(O*i*-Pr)₄ (22.4 μ L, 75 μ mol, 1.0 Äq.) versetzt. Mit einer Mikroliterspritze wurde Wasser in Form eines Tropfens an der Glaswand platziert und sofort mit perdeuteriertem Benzol (0.6 mL) heruntergespült. Alle Komponenten wurden für 10 min bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung in ein NMR-Röhrchen überführt und ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen. (¹H-NMR: 16 Scans, d₁: 10 Sekunden)

2.6.2 Schrittweise Hydrolyse der Titanspezies

In einem Schnappdeckelglas wurde (a*S*)-**L1** (24.6 mg, 75 μ mol, 1.0 Äq.) mit Ti(O*i*-Pr)₄ (22.4 μ L, 75 μ mol, 1.0 Äq.) versetzt und in perdeuteriertem Benzol (0.6 mL) gelöst und 10 min bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung in ein NMR-Röhrchen überführt und die NMR-Messung durchgeführt. (¹H-NMR: 16 Scans, d₁: 10 Sekunden)

Die Lösung wurde erneut in ein Schnappdeckelglas überführt. Mit einer Mikroliterspritze wurde Wasser (0.7 mL, 37.5 μ mol, 0.5 Äq.) in Form eines Tropfens an die Glaswand des Schnappdeckelglases gesetzt und in der Komplexlösung gelöst. Erneut wurde die Lösung in ein NMR-Röhrchen überführt und die NMR-Messung durchgeführt. (¹H-NMR: 16 Scans, d₁: 10 Sekunden)

Diese Prozedur wurde mehrfach wiederholt, bis der gewünschte Hydrolysegrad erreicht wurde.

2.6.2 Isolierung und Charakterisierung der Titanspezies **K1**

Unter Argonatmosphäre wurden (a*S*)-**L1** (200 mg, 609 μ mol, 1.0 Äq.) mit Ti(O*i*-Pr)₄ (185 μ L, 609 μ mol, 1.0 Äq.) versetzt. Wasser (11 mL, 609 mmol, 1.0 Äq.) wurde tropfenweise an der Glaswand des Kolbens platziert und sofort mit Toluol (24 mL) heruntergespült und alle Komponenten wurden 10 min bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im HV entfernt. Der resultierende gelbe Feststoff wurde mit trockenem Pentan (1 \times 10 mL) unter Argonatmosphäre gewaschen und für 24 h am HV getrocknet.

FAB-MS (NBA): 1819.7

Anmerkung:

K1 besteht aus zwei unterschiedlichen Titanspezies **K1a** und **K1b**, die sich NMR-spektroskopisch unterscheiden. Soweit möglich, wurden die Signale der NMR-Spektren der Haupt- und Nebenspezies zugeordnet. Sowohl im ^1H - als auch ^{13}C -NMR-Spektrum gibt es jedoch viele Signale, die sich nicht zweifelsfrei zuordnen lassen – diese Signale sind gesondert aufgeführt. Außerdem fehlen in dieser Auflistung einige Signale des ^{13}C -NMR-Spektrums, die vom Signal des perdeuterierten Benzols ($\delta = 128.06$ ppm) überlagert werden.

Die angegebene Anzahl an Protonen für jedes Signal entspricht dabei den Integralen aus dem ^1H -NMR-Spektrum und soll das Integralverhältnis der Signale wiedergeben.

K1a (Hauptspezies):

^1H -NMR (360 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.81$ (d, $J = 6.1$ Hz, 6 H), 0.87 (d, $J = 6.1$ Hz, 6 H), 3.35 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.93 (sept, 2 H), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.10 – 7.14 (m, 1 H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 3 H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H) ppm.

^{13}C -NMR (126 MHz, C_6D_6): $\delta = 24.92, 25.05, 56.06, 56.15, 113.50, 114.42, 122.49, 123.30, 123.40, 123.80, 127.10, 127.43, 128.57, 128.85, 128.92, 129.75, 133.81, 134.03, 134.72, 135.04, 136.07, 136.20, 138.35, 138.92, 153.88, 154.76, 175.49, 175.56$ ppm.

K1b (Nebenspezies):

^1H -NMR (360 MHz, C_6D_6): $\delta = 1.11$ (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H), 1.05 (d, $J = 5.9$ Hz, 6 H), 2.95 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 3.93 (sept, 2 H), 6.41 – 6.50 (m, 2 H), 7.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.06 – 7.10 (m, 1 H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 8.4$, 1 H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H) ppm.

^{13}C -NMR (126 MHz, C_6D_6): $\delta = 23.90, 24.43, 56.12, 57.14, 114.20, 115.28, 122.97, 123.22, 123.53, 125.28, 127.00, 127.03, 129.03, 129.22, 130.02, 133.41, 133.46, 133.72, 134.52, 135.28, 136.63, 136.65, 139.01, 154.79, 154.84, 172.11, 174.25$ ppm.

Überlagerte Signale K1a + K1b (nicht eindeutig zuzuordnen):

^1H -NMR (360 MHz, C_6D_6): $\delta = 6.56$ – 6.61 (m, 2 H), 6.63 – 6.72 (m, 4 H), 6.73 – 6.81 (m, 2 H), 6.82 – 6.98 (m, ca. 8 – 10 H) ppm.

^{13}C -NMR (126 MHz, C_6D_6): $\delta = 126.37, 126.41, 126.51, 126.59, 126.75, 127.52, 127.58, 127.68, 127.63, 128.56, 129.45, 129.47, 129.29, 129.51$ ppm.

2.6.3 Isolierung und Charakterisierung der Titanspezies K2

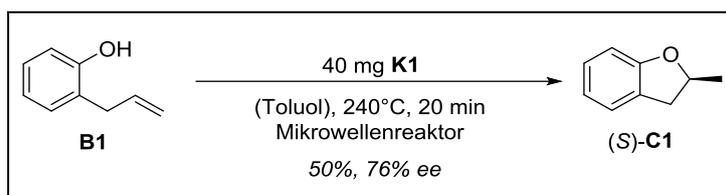
Unter Argonatmosphäre wurden (aS)-**L1** (200 mg, 609 μmol , 1.0 Äq.) mit $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (185 μL , 609 μmol , 1.0 Äq.) versetzt. Wasser (11 mL, 609 mmol, 1.0 Äq.) wurde tropfenweise an der Glaswand des Kolbens platziert und sofort mit Toluol (24 mL) heruntergespült und alle Komponenten wurden 10 min bei 60 °C gerührt. Nach Zugabe von 2-Allylphenol (B1; 400 mL, 3.05 mmol, 5.0 Äq.) wurde die Lösung für weitere 10 min bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im HV entfernt. Der resultierende rote Rückstand wurde mit trockenem Toluol (1×10 mL) und Pentan (2×10 mL) unter Argonatmosphäre gewaschen und für 24 h bei 80 °C am HV getrocknet.

Anmerkung:

Einige Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum werden vom intensiven Signal des perdeuterierten Benzols ($\delta = 128.06$ ppm) überlagert und sind daher nicht aufgeführt.

^1H -NMR (360 MHz, Benzol- d_6): $\delta = 2.78$ (dd, $J = 16.5$ Hz, 7.1 Hz, 2 H), 3.08 (dd, $J = 16.6$ Hz, 6.9 Hz, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 4.70 (dd, $J = 17.1$ Hz, 1.9 Hz, 2 H), 4.79 (dd, $J = 10.1$ Hz, 2.2 Hz, 2 H), 5.60 (ddt, $J = 17.0$ Hz, 10.0 Hz, 6.9 Hz, 2 H), 6.54–6.60 (m, 3 H), 6.66 (ddd, $J = 7.4$ Hz, 6.1 Hz, 2.1 Hz, 2 H), 6.75–6.93 (m, 7 H), 6.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 7.05 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 6.7 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.11–7.24 (m, 6 H), 7.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.45 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 6.1 Hz, 1.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.3$, 1 H), 7.71–7.84 (m, 5 H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) ppm.

^{13}C -NMR (126 MHz, Benzol- d_6): $\delta = 34.26, 34.99, 56.19, 56.67, 113.26, 113.80, 115.75, 115.98, 116.02, 121.02, 121.44, 121.84, 122.08, 122.70, 123.42, 123.65, 125.90, 125.93, 126.01, 126.71, 126.79, 126.84, 126.87, 126.90, 128.53, 128.55, 128.61, 129.08, 129.25, 129.51, 129.77, 129.88, 129.91, 130.25, 130.68, 133.68, 133.98, 134.35, 134.60, 136.33, 136.63, 136.79, 136.89, 139.10, 141.18$ ppm.

2.6.4 Titankatalysierte Hydroalkoxylierung mit **K1** als Katalysator

In einem Mikrowellenreaktionsgefäß wurde **K1** (40 mg) in Toluol (3 mL) gelöst und 10 min bei 60 °C gerührt. Nach Zugabe von **B1** (197 μ L, 1.50 mmol) wurde die Lösung im Mikrowellenreaktor auf 220 °C oder 240 °C erhitzt. Die Zieltemperatur wurde für 20 min gehalten. Nach Abkühlen auf RT wurden 100 μ L Tetradecan als interner Standard zugegeben und eine Probe zur qNMR-Analyse entnommen. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch direkt und ohne vorherige wässrige Aufarbeitung säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/Et₂O 50:1) aufgetrennt. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch chirale HPLC (OJ, Hexan, *i*-PrOH 99:1, 0.4 mL/min, 10 °C) des gereinigten Produkts bestimmt. **(S)-C1** wurde in einer Ausbeute von 50% (qNMR) und einem Enantiomerenüberschuss von 76% erhalten.

Teil D Anhang

1 Abkürzungsverzeichnis

2-EH	2-Ethylhexanol
Å	Ångström (10^{-10} m)
Ac	Acetyl
acac	Acetylaceton
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
BuLi	Butyllithium
c	Konzentration
°C	Grad Celsius
COD	Cyclooctadienyl
Cy	Cyclohexyl
dba	Dibenzylidenaceton
DBPO	Dibenzoylperoxid
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAE	Dimethylaminoethanol
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EDTA	Ethylendiamintetraacetat

EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
eV	Elektronenvolt
Fa.	Firma
FAB	Fast Atom Bombardment
g	Gramm
GC-MS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
h	Stunde(n)
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (<i>high-resolution mass spectrometry</i>)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (<i>high performance liquid chromatography</i>)
HV	Hochvakuum ($\leq 10^{-3}$ mbar)
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
konz.	konzentriert
L	Liter
LC-MS	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
Lsg.	Lösung
M	molare Masse
M	Molar
MAOS	Mikrowellen unterstützte organische Synthese (<i>microwave assisted organic synthesis</i>)
max.	maximal
mbar	Millibar (10^{-3} bar)
Me	Methyl

Mes	Mesityl
mg	Milligramm (10^{-3} g)
MHz	Megahertz (10^6 Hz)
min	Minute(n)
mL	Milliliter (10^{-3} Liter)
μ L	Mikroliter (10^{-6} Meter)
mm	Millimeter (10^{-3} Meter)
μ m	Mikrometer (10^{-6} Meter)
mmol	Millimol (10^{-3} Mol)
μ mol	Mikromol (10^{-6} Mol)
mol	Mol
MW	Mikrowellen
<i>n</i>	Stoffmenge
NBA	3-Nitrobenzyalkohol
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
nm	Nanometer (10^{-9} Meter)
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie (<i>nuclear magnetic resonance spectroscopy</i>)
<i>o</i> -DCB	1,2-Dichlorbenzol
PEEK	Polyetheretherketon
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
PTFE	Polytetrafluoroethylen
<i>rac</i>	racemisch
RT	Raumtemperatur

sat.	gesättigt
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett
V	Volumen
W	Watt

2 Literaturverzeichnis

- [1] a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489; b) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40–73. c) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
- [2] a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry. Theory and practice*, Oxford University Press, Oxford, New York, **1998**; b) P. Tundo, P. T. Anastas, *Green chemistry. Challenging perspectives*, Oxford University Press, Oxford, New York, **2000**.
- [3] Reviews über Hydrofunctionalisierungen: a) J. F. Hartwig, *Nature* **2008**, *455*, 314–322; b) M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368–3398. Reviews über Hydroalkoxylierungen: c) K. Tani, Y. Kataoka in *Catalytic heterofunctionalization* (Eds.: A. Togni, H. Grützmacher), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**; d) C. J. Weiss, T. J. Marks, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 6576–6588.
- [4] L. Hintermann in *Topics in Organometallic Chemistry* (Ed.: A. Vigalok), Springer, Berlin, Heidelberg, **2010**.
- [5] L. Claisen, E. Tietze, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1926**, *59*, 2344–2351.
- [6] a) L. Claisen, E. Tietze, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, *449*, 81–101; b) J. Entel, C. H. Ruof, H. C. Howard, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2365; c) N. Hirose, S. Kuriyama, Y. Kato, S. Toyoshima, *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 303–308.
- [7] L. Bagnell, T. Cablewski, C. R. Strauss, R. W. Trainor, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7355–7359.
- [8] L. Coulombel, E. Duñach, *Green Chem.* **2004**, *6*, 499–501.
- [9] P. Maitte, *Ann. Chim.* **1954**, *4*, 431–475.
- [10] E. Dadush, J. F. Green, A. Sease, A. Naravane, R. M. Pagni, G. W. Kabalka, *J. Chem. Res.* **2009**, *2009*, 120–123.
- [11] J. Ipaktschi, M. Brück, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1591–1594.
- [12] K. Hori, H. Kitagawa, A. Miyoshi, T. Ohta, I. Furukawa, *Chem. Lett.* **1998**, 1083–1084.
- [13] T. Ohta, Y. Kataoka, A. Miyoshi, Y. Oe, I. Furukawa, Y. Ito, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 671–677.
- [14] Y. Oe, T. Ohta, Y. Ito, *Synlett* **2005**, 179–181.

- [15] L. Coulombel, I. Favier, E. Duñach, *Chem. Commun.* **2005**, 2286–2288.
- [16] X. Chaminade, L. Coulombel, S. Olivero, E. Dunach, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 3554–3557.
- [17] L. Coulombel, M. Rajzmann, J.-M. Pons, S. Olivero, E. Duñach, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6356–6365.
- [18] A. Dzudza, T. J. Marks, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1523–1526.
- [19] A. Dzudza, T. J. Marks, *Chemistry* **2010**, *16*, 3403–3422.
- [20] N. Reich, C.-G. Yang, Z. Shi, C. He, *Synlett* **2006**, 2006, 1278–1280.
- [21] L. A. Adrio, Hii, King Kuok Mimi, *Chem. Commun.* **2008**, 2325–2327.
- [22] V. H. Grant, B. Liu, *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 1237–1239.
- [23] F. Zulfiqar, T. Kitazume, *Green Chem.* **2000**, *2*, 296–297.
- [24] H. M. Meshram, K. Premalatha, K. Rameshbabu, B. Eeshwaraiah, J. S. Yadav, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3091–3097.
- [25] Y. Nishiyama, T. Wada, K. Kakiuchi, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5681–5686.
- [26] Y. Nishiyama, T. Wada, S. Asaoka, T. Mori, T. A. McCarty, N. D. Kraut, F. V. Bright, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7526–7527.
- [27] D. S. Hamilton, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18577–18580.
- [28] H. Qian, X. Han, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9536–9537.
- [29] H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924–1942.
- [30] D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179–4182.
- [31] M. J.-L. Tschan, C. M. Thomas, H. Strub, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2496–2504.
- [32] T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9353–9361.
- [33] J. Hannedouche, E. Schulz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4972–4985.
- [34] T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795–3892.

- [35] a) E. M. Barreiro, L. A. Adrio, Mimi Hii, King Kuok, J. B. Brazier, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 1027–1039; b) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, 317, 496–499; c) R. L. Lalonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 598–601; d) Z. Zhang, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 283–285.
- [36] C. S. Sevov, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9303–9306.
- [37] R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279–282.
- [38] R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945–4948.
- [39] C. O. Kappe, A. Stadler, D. Dallinger, *Microwaves in organic and medicinal chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
- [40] J. P. Tierney, P. Lidström, *Microwave assisted organic chemistry*, CRC Press, Boca Raton, **2005**.
- [41] A. de la Hoz, A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis, 2 Volume Set*, John Wiley & Sons Inc, Hoboken, **2012**.
- [42] C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6408–6443.
- [43] C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250–6284.
- [44] S. Caddick, R. Fitzmaurice, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3325–3355.
- [45] J. D. Moseley, P. Lenden, A. D. Thomson, J. P. Gilday, *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 6084–6087.
- [46] N. Kuhnert, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1943–1946.
- [47] M. A. Herrero, J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 36–47.
- [48] a) K. C. Westaway, R. N. Gedye, *J. Microm. Power. Electromagn. Energy* **1995**, 30, 219–230; b) L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199–9223; c) F. Langa, P. de la Cruz, A. de la Hoz, A. Díaz-Ortiz, E. Díez-Barra, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, 4, 373.
- [49] a) T. Razzaq, J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6321–6329; b) J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4651–4658.

- [50] a) D. R. Baghurst, Mingos, D. Michael P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 674; b) R. Saillard, M. Poux, J. Berlan, M. Audhuy-Peaudecerf, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4033–4042; c) F. Chemat, E. Esveld, *Chem. Eng. Technol.* **2001**, *24*, 735–744.
- [51] a) D. Bogdal, M. Lukasiewicz, J. Pielichowski, A. Miciak, S. Bednarz, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 649–653; b) H. Will, P. Scholz, B. Ondruschka, *Chemie Ingenieur Technik* **2002**, *74*, 1057–1067.
- [52] P. Appukkuttan, E. van der Eycken, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 1133–1155.
- [53] L. R. Odell, M. Larhed in *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis* (Eds.: M. Gruttadauria, F. Giacalone), John Wiley & Sons Inc, Hoboken, **2011**.
- [54] Q.-L. Zhou, *Privileged chiral ligands and catalysts*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [55] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–20022.
- [56] J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857–898.
- [57] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470.
- [58] V. v. Richter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1873**, *6*, 1249–1260.
- [59] R. Pummerer, E. Prell, A. Rieche, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1926**, *59*, 2159–2161.
- [60] F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174–2185.
- [61] a) T. W. Wallace, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3197–3210; b) M. C. Kozłowski, B. J. Morgan, E. C. Linton, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193–3207;
- [62] a) T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 41–45; b) X. Shen, G. O. Jones, D. A. Watson, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278–11287.
- [63] a) S. Miyano, M. Tobita, S. Suzuki, Y. Nishikawa, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1980**, 1027–1030; b) T. D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655–2658.
- [64] K. Tamao, H. Yamamoto, H. Matsumoto, N. Miyake, T. Hayashi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1389–1392.
- [65] A. I. Meyers, K. A. Lutomski, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 879–881.
- [66] J. M. Wilson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 881–884.
- [67] T. Hattori, T. Suzuki, N. Hayashizaka, N. Koike, S. Miyano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3034–3040.

- [68] T. Hattori, H. Hotta, T. Suzuki, S. Miyano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 613–622.
- [69] T. Hattori, N. Koike, S. Miyano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2273–2282.
- [70] M. Hapke, A. Gutnov, N. Weding, A. Spannenberg, C. Fischer, C. Benkhäuser-Schunk, B. Heller, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 509–514.
- [71] A. Link, C. Sparr, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5562–5565.
- [72] L. Hintermann, *Habilitationsschrift*, RWTH Aachen, Aachen, **2008**.
- [73] Y. Ito, R. Kato, K. Hamashima, Y. Kataoka, Y. Oe, T. Ohta, I. Furukawa, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 691–697.
- [74] C. J. Davis, T. E. Hurst, A. M. Jacob, C. J. Moody, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4414–4422.
- [75] R. M. Trend, Y. K. Ramtohul, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17778–17788.
- [76] S. O'Sullivan, E. Doni, T. Tuttle, J. A. Murphy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 474–478.
- [77] D. M. Schultz, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1028–1031.
- [78] K.-T. Yip, M. Yang, K.-L. Law, N.-Y. Zhu, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3130–3131.
- [79] H. Yamamoto, E. Ho, K. Namba, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11271–11274.
- [80] M. C. Paderes, L. Belding, B. Fanovic, T. Dudding, J. B. Keister, S. R. Chemler, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1711–1726.
- [81] T. C. Wabnitz, J.-Q. Yu, J. B. Spencer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484–493.
- [82] a) A. J. Kolka, J. P. Napolitano, G. G. Ecke, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 712–713; b) A. J. Kolka, J. P. Napolitano, A. H. Filbey, G. G. Ecke, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 642–646; c) R. Stroh, R. Seydel, W. Hahn, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 699–706; d) K. C. Dewhirst, F. F. Rust, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 798–802.
- [83] a) J. F. Dunne, D. B. Fulton, A. Ellern, A. D. Sadow, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17680–17683; b) K. Manna, S. Xu, A. D. Sadow, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1865–1868; c) S. Tobisch, *Chemistry* **2011**, *17*, 14974–14986; d) X. Zhang, T. J. Emge, K. C. Hultsch, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 406–410; e) L. E. N. Allan, G. J. Clarkson,

- D. J. Fox, A. L. Gott, P. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15308–15320; f) M. R. Gagne, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 275–294.
- [84] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10279–10317.
- [85] S. Miyano, S.-I. Okada, H. Hotta, M. Takeda, C. Kabuto, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1528–1533.
- [86] Y. Fukushi, C. Yajima, J. Mizutani, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 599–602.
- [87] Van Veldhuizen, Joshua J., S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954–4955.
- [88] Asymmetrische Katalysen bei Temperaturen > 170 °C: a) A. L. Reznichenko, H. N. Nguyen, K. C. Hultsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8984–8987; b) A. S. Tsai, R. M. Wilson, H. Harada, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Commun.* **2009**, 3910–3912; c) N.-F. K. Kaiser, U. Bremberg, M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3595–3598.
- [89] J. Meulenhoff, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1925**, *44*, 150–160.
- [90] P. H. Hermans, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1925**, *142*, 83–110.
- [91] a) A. Lang, J. Knizek, H. Nöth, S. Schur, M. Thomann, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1997**, *623*, 901–907; b) C. M. Vogels, S. A. Westcott, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1446–1458.
- [92] L. Babcock, R. Pizer, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 56–61.
- [93] H. Funk, R. Masthoff, *J. Prakt. Chem.* **1956**, *4*, 35–42.
- [94] a) L. Hintermann, C. Dittmer, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 5573–5584; b) L. Hintermann in *Asymmetric Synthesis - More Methods and Applications*; (Eds.: M. Christmann, S. Bräse), Wiley-VCH, Weinheim, 2012, 109–115.
- [95] R. Aissaoui, A. Nourry, A. Coquel, Dao, Thi Thanh Hà, A. Derdour, J.-J. Helesbeux, O. Duval, A.-S. Castanet, J. Mortier, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 718–724.
- [96] T.-H. Nguyen, A.-S. Castanet, J. Mortier, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 765–768.
- [97] T.-H. Nguyen, Chau, Nguyet Trang Thanh, A.-S. Castanet, Nguyen, Kim Phi Phung, J. Mortier, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3419–3429.
- [98] Y. Fukushi, *PhD Thesis*, Hokkaido University, Sapporo, **1996**.
- [99] G. Bringmann, B. Schöner, O. Schupp, K. Peters, E.-M. Peters, H. G. von Schnering, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *1994*, 91–97.

- [100] G. Bringmann, T. Hartung, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *1994*, 313–316.
- [101] G. Bringmann, M. Heubes, M. Breuning, L. Göbel, M. Ochse, B. Schöner, O. Schupp, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 722–728.
- [102] A. K. Colter, L. M. Clemens, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 651–654.
- [103] Cooke, Ann S., M. M. Harris, *J. Chem. Soc.* **1963**, 2365.
- [104] L. Meca, D. Reha, Z. Havlas, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5677–5680.
- [105] E. P. Kyba, G. W. Gokel, F. de Jong, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, L. Kaplan, Sogah, G. Dotsevi Y., D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4173–4184.
- [106] G. Bringmann, J. Hinrichs, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4121–4126.
- [107] M. Lämsä, S. Kiviniemi, E.-R. Kettukangas, M. Nissinen, J. Pursiainen, K. Rissanen, *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 551–558.
- [108] J. Scott Sawyer, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5045–5065.
- [109] F. Theil, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2493–2495.
- [110] a) D. M. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933–2936; b) P. Y. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941–2944; c) D. G. Hall, *Boronic acids. Preparation and applications in organic synthesis and medicine*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; d) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400–5449; e) K. Sanjeeva Rao, T.-S. Wu, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7735–7754.
- [111] D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2937–2940.
- [112] D. Zim, V. R. Lando, J. Dupont, A. L. Monteiro, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3049–3051.
- [113] Z.-Y. Tang, Q.-S. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3058–3059.
- [114] B. M. Rosen, K. W. Quasdorf, D. A. Wilson, N. Zhang, A.-M. Resmerita, N. K. Garg, V. Percec, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346–1416.
- [115] D. Tilly, S. S. Samanta, F. Faigl, J. Mortier, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8347–8350.
- [116] B. Hungerhoff, P. Metz, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14941–14946.
- [117] a) N. A. Bumagin, V. V. Bykov, I. P. Beletskaya, *Dokl. Chem.* **1990**, *315*, 354–357; b) N. A. Bumagin, V. V. Bykov, *Russ. J. Gen. Chem.* **1996**, *66*, 1925–1938; c) N. A. Bumagin, V. V. Bykov, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14437–14450.

- [118] A. Bradley, M. E. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1575–1578.
- [119] a) J. W. Huffman, P. R. Harris, *Synth. Commun.* **1976**, *6*, 481–484; b) F. C. Chang, N. F. Wood, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2969–2973.
- [120] J. W. Fisher, K. L. Trinkle, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2505–2508.
- [121] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272–7276.
- [122] M. Schlosser, F. Bailly, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16042–16043.
- [123] R. S. Laufer, G. I. Dmitrienko, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1854–1855.
- [124] *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, **2001**.
- [125] a) A. M. Dyke, D. M. Gill, J. N. Harvey, A. J. Hester, G. C. Lloyd-Jones, M. P. Muñoz, I. R. Shepperson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5067–5070; b) J. Velder, T. Robert, I. Weidner, J.-M. Neudörfl, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1309–1315.
- [126] a) J. Lin, B. S. Gerstenberger, Stessman, Nhu Y T., J. P. Konopelski, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3969–3972; b) S. Suárez-Pantiga, D. Palomas, E. Rubio, J. M. González, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7857–7861.
- [127] S. N. Georgiades, J. Clardy, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4091–4094.
- [128] M. Kawamura, EP 2 436 679 A1, **2010**.
- [129] S. Lucas, R. Heim, M. Negri, I. Antes, C. Ries, K. E. Schewe, A. Bisi, S. Gobbi, R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6138–6149.
- [130] E. Balaraman, K. C. Kumara Swamy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2037–2048.
- [131] M. Hapke, K. Kral, A. Spannenberg, *Synthesis* **2011**, 642–652.
- [132] N. G. Andersen, S. P. Maddaford, B. A. Keay, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9556–9559.
- [133] a) J.-B. Bongui, A. Elomri, D. Cahard, F. Tillequin, B. Pfeiffer, A. Pierré, E. Seguin, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1540–1546; b) C. Rosini, R. Tanturli, P. Pertici, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2971–2982.
- [134] S. L. Colletti, R. L. Halterman, *Organometallics* **1991**, *10*, 3438–3448.
- [135] E. Weber, I. Csoregh, B. Stensland, M. Czugler, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3297–3306.

- [136] D. R. Spring, S. Krishnan, H. E. Blackwell, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1354–1363.
- [137] M. B. Andrus, D. Asgari, J. A. Sclafani, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9365–9368.
- [138] T. Furuta, M. Nikaido, J. Yamamoto, T. Kuribayashi, T. Kawabata, *Synthesis* **2013**, *45*, 1312–1318.
- [139] H.-J. Schanz, M. A. Linseis, D. G. Gilheany, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2763–2769.
- [140] S. Brenet, B. Baptiste, C. Philouze, F. Berthiol, J. Einhorn, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1041–1045.
- [141] S. M. Voshell, S. J. Lee, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12422–12423.
- [142] M. Keenan, M. J. Abbott, P. W. Alexander, T. Armstrong, W. M. Best, B. Berven, A. Botero, J. H. Chaplin, S. A. Charman, E. Chatelain et al., *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4189–4204.
- [143] K. Yoshikawa, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 2048–2053.
- [144] P. C. Page, Y. Chan, H. Heaney, M. J. McGrath, E. Moreno, *Synlett* **2004**, 2606–2608.
- [145] M. G. Moloney, D. R. Paul, R. M. Thompson, E. Wright, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2551–2562.
- [146] C. Legault, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6360–6361.
- [147] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- [148] K. Gigant, A. Rammal, M. Henry, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11632–11637.
- [149] E. P. Turevskaya, M. I. Yanovskaya, N. Y. Turova, *Inorg. Mater.* **2000**, *36*, 260–270.
- [150] V. W. Day, T. A. Eberspacher, W. G. Klemperer, C. W. Park, F. S. Rosenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8190–8192.
- [151] V. W. Day, T. A. Eberspacher, W. G. Klemperer, C. W. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8469–8470.
- [152] X. Li, Q. Ding, J. Ge, J. Xie, D. Xu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1785–1787.
- [153] M. Takasaki, Y. Motoyama, S.-H. Yoon, I. Mochida, H. Nagashima, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10291–10293.

- [154] G. R. Fulmer, Miller, Alexander J. M., N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [155] a) S. Mahajan, I. P. Singh, *Magn. Reson. Chem.* **2013**, *51*, 76–81; b) F. Malz, *Dissertation*, Humboldt-Universität Berlin, **2003**; c) Tanja Beyer, *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, **2011**; d) T. Schoenberger, *Anal. Bioanal. Chem.* **2012**, *403*, 247–254.
- [156] X. Huo, M. Quan, G. Yang, X. Zhao, D. Liu, Y. Liu, W. Zhang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1570–1573.
- [157] Y.-L. Lin, J.-Y. Cheng, Y.-H. Chu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10949–10957.
- [158] L. Kong, Q. Lin, X. Lv, Y. Yang, Y. Jia, Y. Zhou, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1108.
- [159] W. Chen, X.-D. Yang, Y. Li, L.-J. Yang, X.-Q. Wang, G.-L. Zhang, H.-B. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4250–4255.
- [160] Y. Suzuki, S. Hiraoka, A. Yokoyama, T. Yokozawa, *Macromolecules* **2003**, *36*, 4756–4765.
- [161] H. Murakami, T. Minami, F. Ozawa, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4482–4486.
- [162] A. A. Bredikhin, D. V. Zakharychev, R. R. Fayzullin, O. A. Antonovich, A. V. Pashagin, Z. A. Bredikhina, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 807–816.
- [163] J. Niu, P. Guo, J. Kang, Z. Li, J. Xu, S. Hu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5075–5078.
- [164] R. Trivedi, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5650–5652.
- [165] L. H. Klemm, D. R. Taylor, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4320–4326.
- [166] E. Taskinen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1824–1834.
- [167] K. R. Law, C. S. P. McErlean, *Chemistry* **2013**, *19*, 15852–15855.
- [168] K. Schünemann, D. P. Furkert, S. Connelly, J. D. Fraser, J. Sperry, M. A. Brimble, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 122–128.
- [169] T. Yokozawa, Y. Suzuki, S. Hiraoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9902–9903.
- [170] R. James, J. B. Glen, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1350–1357.
- [171] S. Katayama, T. Watanabe, M. Yamauchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 439–444.
- [172] L. R. Cafiero, T. S. Snowden, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2844–2847.

- [173] P. I. Jolly, N. Fleary-Roberts, S. O'Sullivan, E. Doni, S. Zhou, J. A. Murphy, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5807–5810.
- [174] J. Mangas-Sánchez, E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3498–3501.
- [175] a) L. Zhang, W. Zhang, J. Liu, J. Hu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2850–2853; b) S. Kaiser, S. P. Smidt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5194–5197.
- [176] S. Ohakawa, T. Tsukamoto, Y. Kiyota, M. Goto, S. Yamamoto, M. Shimojou, M. Setou, EP1637527 (A1), **2006**.
- [177] D. Hepworth, L. H. Jones, D. C. Miller, WO2006027680 (A1), **2006**.
- [178] G. H. Coleman, R. H. Rigisterink, US2548704 (A), **1951**.
- [179] T. Takiguchi, T. Iwaki, T. Togano, Y. Yamada, S. Nakamura, US5733476 (A), **1998**.
- [180] A. Hossian, S. Singha, R. Jana, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3934–3937.
- [181] Z. Pan, S. M. Pound, N. R. Rondla, C. J. Douglas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5170–5174.
- [182] D. Lee, S. G. Newman, M. S. Taylor, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5486–5489.
- [183] S. Routier, P. Peixoto, J.-Y. Mérour, G. Coudert, N. Dias, C. Bailly, A. Pierré, S. Léonce, D.-H. Caignard, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1401–1413.
- [184] J. D. Steffen, D. L. Coyle, K. Damodaran, P. Beroza, M. K. Jacobson, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5403–5413.
- [185] C.-Y. Zhou, J. Li, S. Peddibhotla, D. Romo, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2104–2107.
- [186] Y. Shibata, K. Noguchi, M. Hirano, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2825–2828.
- [187] P. Wessig, G. Müller, *Chem. Commun.* **2006**, 4524–4526.
- [188] N. R. Vautravers, D. D. Regent, B. Breit, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6635–6637.
- [189] J. I. Kim, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9309–9317.
- [190] M. L. Deb, S. S. Dey, I. Bento, M. T. Barros, C. D. Maycock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9791–9795.
- [191] A. Correa, I. Tellitu, E. Domínguez, I. Moreno, R. Sanmartín, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2256–2264.

- [192] P. V. Matt, G. C. Lloyd-Jones, Minidis, Alexander B. E., A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rügger, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265–284.
- [193] R. Aav, E. Shmatova, I. Reile, M. Borissova, F. Topić, K. Rissanen, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3786–3789.

3 Temperatur- und Druckprofil der MAOS

Anton Paar Monowave

Serial Number: 80707851

Autosampler Serial Number: 10090001

User Interface Firmware Version: 3.00.6101.2

Processing Protocol

User: Administrator

Experiment Name: JS_521_repro1

Experiment Date: 12/12/2013 2:42:46 PM

Experiment Settings

Step	Program	Temperature	Time	Cooling	Stirrer Speed
		°C	mm:ss		rpm
1	Heat as fast as possible	240	-	Off	600
2	Hold	-	50:00	Off	600
3	Cool down	55	0:00	On	600

Experiment Result

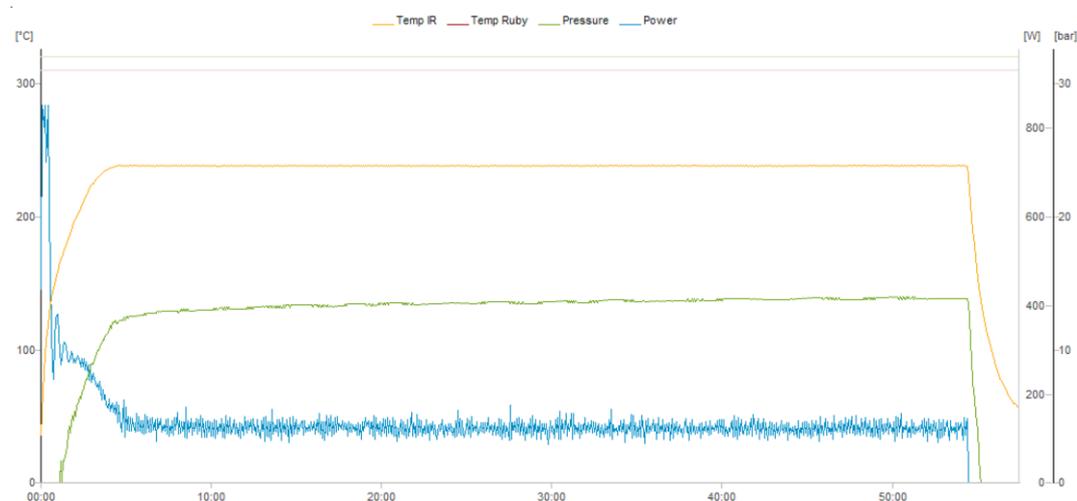
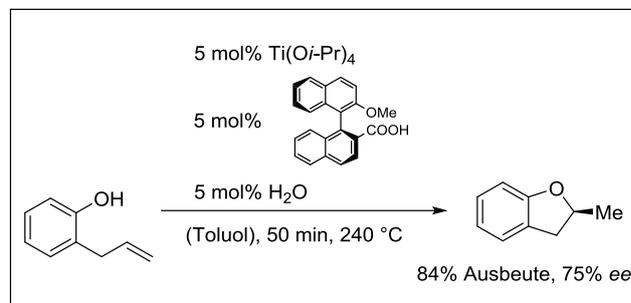
Result: OK

Temperature Control: IR

Date of last IR sensor adjustment: 9/27/2013 5:33:40 PM

User name of last IR sensor adjustment: Administrator

Vial Type: Glass vial G10



4 FAB-MS-Spektrum von K1

