

**Julia Zinngrebe**

---

**Enantioselektive Totalsynthese von Vitamin E  
und Entwicklung neuartiger  
stereoselektiver Domino-Reaktionen**

---



Cuvillier Verlag Göttingen

# **Enantioselektive Totalsynthese von Vitamin E und Entwicklung neuartiger stereoselektiver Domino-Reaktionen**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Julia Zinngrebe**

aus Eschwege

Göttingen 2006

### **Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2007  
Zugl.: Göttingen, Univ., Diss., 2006

978-3-86727-170-7

Titelbild: mit freundlicher Genehmigung von Wiley-VCH, Weinheim

D7

Referent: Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze

Korreferent: Prof. Dr. A. Zeeck

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Januar 2007

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2007  
Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen  
Telefon: 0551-54724-0  
Telefax: 0551-54724-21  
[www.cuvillier.de](http://www.cuvillier.de)

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2007

Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86727-170-7

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2003 bis Oktober 2006 am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze für die interessante Themenstellung, die Bereitstellung eines vorbildlich ausgestatteten Arbeitsplatzes, sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit sowie für die Anregungen und zahlreichen Diskussionen.



*Meiner Familie*



*Der höchste Lohn für unsere Bemühungen ist nicht das,  
was wir dafür bekommen, sondern das, was wir dadurch werden.*

*John Ruskin*



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>I</b>
<b>ALLGEMEINER TEIL .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Vitamin E .....</b>	<b>4</b>
2.1 Nomenklatur .....	4
2.2 Vorkommen .....	5
2.3 Bioverfügbarkeit und biologische Aktivität .....	5
2.4 Eigenschaften und biologische Wirksamkeit .....	7
<b>3 Synthese von Vitamin E .....</b>	<b>8</b>
3.1 Technische Synthese .....	8
3.2 Enantioselektive Synthesen .....	9
3.3 Biosynthese der Tocopherole und Tocotrienole .....	15
<b>4 Palladium-katalysierte Reaktionen .....</b>	<b>18</b>
4.1 Die <i>Heck</i> -Reaktion .....	18
4.2 Die <i>Wacker</i> -Oxidation .....	24
<b>5 Domino-Reaktionen .....</b>	<b>28</b>
<b>6 Carbonylierungen .....</b>	<b>32</b>
<b>7 Heterocyclische Liganden in der Übergangsmetallkatalyse .....</b>	<b>33</b>
<b>AUFGABENSTELLUNG .....</b>	<b>36</b>
<b>1 Stand der Forschung zu Beginn der Arbeit .....</b>	<b>36</b>
<b>2 Zielsetzung der Arbeit .....</b>	<b>38</b>
<b>3 Planung der Arbeit .....</b>	<b>39</b>

3.1	Enantioselektive Totalsynthese von Vitamin E.....	39
3.2	Untersuchung literaturbekannter chiraler Liganden .....	40
3.3	Synthese und Untersuchung neuer heterocyclischer Biaryl-Liganden....	40
3.4	Entwicklung und Optimierung eines enantioselektiven Domino- <i>Wacker</i> -CO-Insertions-Prozesses.....	41
3.5	Domino- <i>Wacker</i> -CO-Insertions-Reaktion zum enantioselektiven Aufbau von 2,3-Dihydrobenzo[1.4]dioxinen .....	42
<b>DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE.....</b>		<b>43</b>
<b>1</b>	<b>Enantioselektive Totalsynthese von Vitamin E (1).....</b>	<b>43</b>
1.1	Synthese des benzylgeschützten Phenols <b>126</b> .....	43
1.2	Synthese des chiralen ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX-Liganden ( <b>69</b> ) .....	44
1.3	Enantioselektive Synthese des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons <b>125</b> .....	46
1.4	Synthese des Vinylodids <b>123</b> .....	48
1.5	Synthese von Vitamin E ( <b>1</b> ).....	51
<b>2</b>	<b>Untersuchung literaturbekannter heterocyclischer Liganden in der Domino-<i>Wacker-Heck</i>-Reaktion.....</b>	<b>55</b>
2.1	Synthese des methylgeschützten Phenols <b>112</b> .....	56
2.2	Domino- <i>Wacker-Heck</i> -Reaktion mit literaturbekannten chiralen Liganden .....	57
2.3	Synthese des PYBOX-Liganden <b>131</b> .....	59
2.4	Domino- <i>Wacker-Heck</i> -Reaktion mit PYBOX <b>131</b> .....	60
<b>3</b>	<b>Synthese chiraler heterocyclischer Biaryl-Liganden.....</b>	<b>61</b>
3.1	Retrosynthetische Betrachtungen .....	61
3.2	Synthese des chiralen Benzo[ <i>b</i> ]thiophen-Biaryl-Liganden <b>132</b> und dessen Verwendung in der Domino- <i>Wacker-Heck</i> -Reaktion.....	62
3.3	Untersuchungen zur Synthese des chiralen Biaryl-Liganden <b>133</b> mit Benzofuran-Grundgerüst.....	68

---

3.4	Untersuchungen zur Synthese des chiralen Biaryl-Liganden <b>134</b> mit Indol-Grundgerüst.....	71
<b>4</b>	<b>Entwicklung eines Domino-Wacker-CO-Insertions-Prozesses.....</b>	<b>74</b>
4.1	Postulierter Mechanismus der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion .....	74
4.2	Untersuchung der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion.....	75
4.3	Reaktionsoptimierung durch Variation des Drucks, der Temperatur und der Reaktionszeit.....	81
4.4	Untersuchung verschiedener Palladium(II)-Katalysatoren und Reoxidationsmittel .....	84
4.5	Untersuchungen zur stereoselektiven Variante der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion .....	85
<b>5</b>	<b>Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Phenole <b>112</b> und <b>126</b> mit aliphatischen Alkoholen.....</b>	<b>87</b>
5.1	Verwendung von Mo(CO) <sub>6</sub> als CO-Quelle in der enantioselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion .....	87
5.2	Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion unter Verwendung einer CO-Atmosphäre.....	89
<b>6</b>	<b>Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion des Phenols <b>112</b> mit Benzylalkoholen.....</b>	<b>99</b>
<b>7</b>	<b>Untersuchungen zur Synthese von Chroman-Dimeren mittels Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion .....</b>	<b>101</b>
7.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindungen <b>188</b> und <b>189</b> .....	102
<b>8</b>	<b>Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion des Phenols <b>112</b> mit funktionalisierten aliphatischen Alkoholen .....</b>	<b>105</b>
<b>9</b>	<b>Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion zum selektiven Aufbau von 2,3-Dihydrobenzo[1.4]dioxinen.....</b>	<b>107</b>
9.1	Synthese der Allyloxyphenole <b>204–218</b> .....	107

9.2	Enantioselektive Domino- <i>Wacker</i> -CO-Insertions-Reaktion der Allyloxyphenole <b>204</b> und <b>205</b> mit Mo(CO) <sub>6</sub> als CO-Quelle.....	109
9.3	Enantioselektive Domino- <i>Wacker</i> -CO-Insertions-Reaktion der Allyloxyphenole <b>204–218</b> unter einer CO-Atmosphäre.....	110
9.4	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung <b>221</b> .....	113
<b>10</b>	<b>Formale Totalsynthese von (2<i>R</i>,4'<i>R</i>,8'<i>R</i>)-<math>\alpha</math>-Tocopherol (1)</b> .....	<b>116</b>
	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>118</b>
	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b> .....	<b>133</b>
<b>1</b>	<b>Allgemeine Methoden</b> .....	<b>133</b>
1.1	Verwendete Geräte .....	133
1.2	Chromatographische Methoden.....	134
<b>2</b>	<b>Synthese des benzylgeschützten Phenols 126</b> .....	<b>136</b>
2.1	2-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-6-ol ( <b>144</b> ).....	136
2.2	6-Benzyloxy-2-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman ( <b>145</b> ).....	137
2.3	6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-ol ( <b>146</b> ).....	138
2.4	Essigsäure-4-benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-oxo-butyl)-phenylester ( <b>147</b> ) .....	139
2.5	Essigsäure-4-benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenylester ( <b>148</b> ) .....	140
2.6	4-Benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenol ( <b>126</b> )....	141
<b>3</b>	<b>Synthese des Bn-BOXAX-Liganden (69)</b> .....	<b>142</b>
3.1	1-Brom-2-brommethyl-naphthalin ( <b>151</b> ).....	142
3.2	1-Brom-naphthalin-2-carbaldehyd ( <b>152</b> ).....	143
3.3	1-Brom-naphthalin-2-carbonsäure ( <b>154</b> ).....	143
3.4	( <i>S</i> )-4-Benzyl-2-(1-brom-naphthalin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol ( <b>157</b> )....	144
3.5	( <i>S</i> )-2,2'-Bis-(( <i>S</i> )-4-benzyl-oxazol-2-yl)-[1,1']-binaphthalin ( <b>69</b> ) .....	146

---

<b>4</b>	<b>Vitamin E Totalsynthese.....</b>	<b>147</b>
4.1	(2 <i>S</i> )-5-(6-Benzoyloxy-2,5,7,8,-tetramethyl-chroman-2-yl)-pent-3-en-2-on ( <b>125</b> ).....	147
4.2	(2 <i>S</i> )-5-(6-Benzoyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chromen-2-yl)-pentan-2-on ( <b>160</b> ).....	148
4.3	( <i>R</i> )-Citronellal ( <b>158</b> ).....	149
4.4	( <i>E/Z</i> )-1-Iod-(4 <i>R</i> ),8-dimethyl-nona-1,7-dien ( <b>123</b> ).....	150
4.5	(2 <i>R</i> ,8' <i>R</i> )-2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyl-tridecyl)-chroman-6-ol ( <b>1</b> ).....	151
<b>5</b>	<b>Synthese des methylgeschützten Phenols 112.....</b>	<b>153</b>
5.1	2,6-Dimethoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman ( <b>164</b> ).....	153
5.2	6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-ol ( <b>165</b> ).....	154
5.3	Essigsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-oxo-butyl)-phenylester ( <b>166</b> ).....	155
5.4	Essigsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenylester ( <b>167</b> ).....	156
5.5	4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenol ( <b>112</b> ).....	157
<b>6</b>	<b>Synthese des Bn-PYBOX-Liganden (131).....</b>	<b>158</b>
6.1	Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[(1-benzyl-2-hydroxy-ethyl)amid] ( <b>168</b> ).....	158
6.2	2,6-Bis-(4-benzyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-pyridin ( <b>131</b> ).....	159
<b>7</b>	<b>Synthese des Bi[benzo[<i>b</i>]thiophen]-Liganden 132.....</b>	<b>160</b>
7.1	2,3-Dibrom-benzo[ <i>b</i> ]thiophen ( <b>175</b> ).....	160
7.2	3-Brom-benzo[ <i>b</i> ]thiophen-2-carbaldehyd ( <b>176</b> ).....	161
7.3	3-Brom-benzo[ <i>b</i> ]thiophen-2-carbonsäure ( <b>172</b> ).....	162
7.4	4-Benzyl-2-(3-brom-benzo[ <i>b</i> ]thiophen-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol ( <b>135</b> ).....	163

7.5	( <i>S</i> )-2,2'-Bis-(( <i>S</i> )-4-benzyl-oxazol-2-yl)-[1,1']-bi[benzo[ <i>b</i> ]thiophen] ( <b>132a</b> ) und ( <i>R</i> )-2,2'-Bis-(( <i>S</i> )-4-benzyl-oxazol-2-yl)-[1,1']bi[benzo[ <i>b</i> ]thiophen] ( <b>132b</b> ).....	164
<b>8</b>	<b>Untersuchungen zur Synthese des Bi[benzofuran]-Liganden 133 .....</b>	<b>166</b>
8.1	2,3-Dibrom-benzofuran ( <b>177</b> ).....	166
8.2	3-Brom-benzofuran-2-carbaldehyd ( <b>178</b> ).....	167
8.3	3-Brom-benzofuran-2-carbonsäure ( <b>173</b> ).....	168
8.4	3-Brom-benzofuran-2-carbonsäure-(1-benzyl-2-hydroxy-ethyl)-amid ( <b>170</b> ).....	169
8.5	4-Benzyl-2-(3-brom-benzofuran-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol ( <b>136</b> ).....	170
<b>9</b>	<b>Untersuchungen zur Synthese des Bi[indol]-Liganden 134.....</b>	<b>172</b>
9.1	2-(Benzyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-1 <i>H</i> -indol ( <b>182</b> ).....	172
9.2	2-(Benzyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-3-brom-1 <i>H</i> -indol ( <b>137</b> ) .....	173
9.3	2-(Benzyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-3-boronsäure-1 <i>H</i> -indol ( <b>183</b> ) .....	174
<b>10</b>	<b>Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Phenole 112 und 126.....</b>	<b>176</b>
10.1	(2 <i>S</i> )-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-methylester ( <b>185a</b> ) .....	176
10.2	(2 <i>S</i> )-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-ethylester ( <b>185b</b> ).....	177
10.3	(2 <i>S</i> )-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure- <i>iso</i> -propylester ( <b>185c</b> ) .....	178
10.4	(2 <i>S</i> )-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure- <i>tert</i> -butylester ( <b>185d</b> ).....	179
10.5	(2 <i>S</i> )-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure- <i>n</i> -butylester ( <b>185e</b> ).....	180
10.6	(2 <i>S</i> )-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure- <i>n</i> -hexylester ( <b>185f</b> ).....	182

---

10.7	(2 <i>S</i> )-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-allylester ( <b>185g</b> ).....	183
10.8	(2 <i>S</i> )-(E)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-2-enylester ( <b>185h</b> ) .....	184
10.9	(2 <i>S</i> )-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-benzylester ( <b>185i</b> ).....	185
10.10	(2 <i>S</i> )-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-3-methoxy-benzylester ( <b>185j</b> ).....	187
10.11	(2 <i>S</i> )-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-2-methoxy-benzylester ( <b>185k</b> ) .....	188
10.12	(2 <i>S</i> )-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-ethoxycarbonylmethylester ( <b>193</b> ).....	189
10.13	(2 <i>S</i> )-(6-Benzylloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-methylester ( <b>184a</b> ).....	191
10.14	(2 <i>S</i> )-(6-Benzylloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-ethylester ( <b>184b</b> ) .....	192
10.15	(2 <i>S</i> )-(6-Benzylloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure- <i>iso</i> -propylester ( <b>184c</b> ) .....	194
10.16	(2 <i>S</i> )-(6-Benzylloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure- <i>tert</i> -butylester ( <b>184d</b> ) .....	195
<b>11</b>	<b>Synthese der Alkoxyphenole 204–218 .....</b>	<b>197</b>
11.1	2-(2-Methylallyloxy)-phenol ( <b>214</b> ) .....	197
11.2	2-Methoxy-6-(2-methylallyloxy)-phenol ( <b>205</b> ) und 3-Methoxy-2-(2-methylallyloxy)-phenol ( <b>206</b> ) .....	198
11.3	5-Methyl-2-(2-methylallyloxy)-phenol ( <b>207</b> ) und 4-Methyl-2-(2-methylallyloxy)-phenol ( <b>208</b> ) .....	199
11.4	2-Fluor-6-(2-methylallyloxy)-phenol ( <b>209</b> ) und 3-Fluor-2-(2-methylallyloxy)-phenol ( <b>210</b> ) .....	200
11.5	Benzoessäure-3-hydroxy-4-(2-methylallyloxy)-ethylester ( <b>211</b> ) und Benzoessäure-4-hydroxy-3-(2-methylallyloxy)-ethylester ( <b>212</b> ).....	201

11.6	3-Hydroxy-4-(2-methylallyloxy)-benzonnitril ( <b>213</b> ) und 4-Hydroxy-3-(2-methylallyloxy)-benzonnitril ( <b>214</b> ) .....	203
11.7	2-(2-Methylallyloxy)-5-nitro-phenol ( <b>215</b> ) und 2-(2-Methylallyloxy)-4-nitro-phenol ( <b>216</b> ) .....	204
11.8	5- <i>tert</i> -Butyl-2-(2-methylallyloxy)-phenol ( <b>217</b> ) und 4- <i>tert</i> -Butyl-2-(2-methylallyloxy)-phenol ( <b>218</b> ) .....	205

## **12 Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Allyloxy-phenole 204–218.....207**

12.1	(2 <i>R</i> )-(2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure- methylester ( <b>219a</b> ) .....	207
12.2	(2 <i>R</i> )-(2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure- ethylester ( <b>219b</b> ).....	209
12.3	(2 <i>R</i> )-(2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure- <i>iso</i> -propylester ( <b>219c</b> ).....	210
12.4	(2 <i>R</i> )-(8-Methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester ( <b>220a</b> ) .....	211
12.5	(2 <i>R</i> )-(8-Methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-ethylester ( <b>220b</b> ) .....	212
12.6	(2 <i>R</i> )-(8-Methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure- <i>iso</i> -propylester ( <b>220c</b> ) .....	213
12.7	(2 <i>R</i> )-(5-Methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester ( <b>221</b> ) .....	215
12.8	(2 <i>R</i> )-3-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-2,3-dihydro-benzo- [1,4]-dioxin-6-carbonsäure-ethylester ( <b>227</b> ).....	216
12.9	(2 <i>R</i> )-2,6-Dimethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure- methylester ( <b>222</b> ) und (2 <i>R</i> )-2,7-Dimethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure- methylester ( <b>223</b> ) .....	217

12.10	(2 <i>R</i> )-6- <i>tert</i> -Butyl-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester ( <b>224</b> ) und (2 <i>R</i> )-7- <i>tert</i> -Butyl-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester ( <b>225</b> ).....	218
12.11	(2 <i>R</i> )-5-Fluor-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester ( <b>226</b> ).....	219
12.12	(2 <i>R</i> )-6-Cyano-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester ( <b>228</b> ) und (2 <i>R</i> )-7-Cyano-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester ( <b>229</b> ).....	220
12.13	(2 <i>R</i> )-2-Methyl-6-Nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester ( <b>230</b> ) und (2 <i>R</i> )-2-Methyl-7-Nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester ( <b>231</b> ).....	222
<b>13</b>	<b>Untersuchungen zur Synthese von Chroman-Dimeren.....</b>	<b>224</b>
13.1	(2 <i>R</i> )-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure- 4-[2-(6-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-acetoxy]- phenylester ( <b>188</b> ).....	224
<b>14</b>	<b>Formale Totalsynthese von Vitamin E.....</b>	<b>226</b>
14.1	( <i>S</i> )-6-Benzoyloxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-ethanol ( <b>232</b> ) .....	226
<b>ANHANG.....</b>		<b>227</b>
<b>1</b>	<b>Hochdruckzelle .....</b>	<b>227</b>
1.1	Aufbau .....	227
1.2	Temperaturerzeugung.....	227
<b>2</b>	<b>Abkürzungen und Akronyme .....</b>	<b>229</b>
<b>3</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>231</b>
<b>4</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>237</b>
<b>5</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>239</b>



# ALLGEMEINER TEIL

## 1 Einleitung

Die Nutzung katalytischer Prozesse durch den Menschen geht bis in die Antike zurück. So erfolgt bereits seit Jahrtausenden die Herstellung von Alkohol durch die Vergärung von Glucose in Gegenwart von Hefepilzen, wobei die genauen biochemischen Prozesse sehr lange unbekannt waren und erst in den letzten zweihundert Jahren aufgeklärt wurden. Im Jahre 1815 wurde die Brutto-Reaktionsgleichung für den Abbau von Glucose zu Ethanol erstmals durch den französischen Chemiker *Joseph L. Gay-Lussac* aufgestellt und wenig später in diesem Zusammenhang der Begriff „Katalysator“ (griechisch: Auslösung, Loslösung) durch den schwedischen Chemiker *Jöns J. Berzelius* eingeführt. Seiner Meinung nach handelte es sich bei Katalysatoren um Stoffe, die nicht an einer Reaktion teilnahmen und lediglich die Energie für den Ablauf der Reaktion lieferten. Diese erste Definition wurde 1909 durch den deutschen Chemiker *Wilhelm Ostwald* durch die bis heute gültige Definition eines Katalysators ersetzt:



W. Ostwald (1853–1932)<sup>1</sup>

„*Ein Katalysator ist ein Stoff, der die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion erhöht, ohne selbst dabei verbraucht zu werden und ohne die endgültige Lage des thermodynamischen Gleichgewichts dieser Reaktion zu verändern.*“

Für diese Definition und seine richtungsweisenden Arbeiten zur Katalyse erhielt *Ostwald* 1909 den Nobelpreis für Chemie. In der Folgezeit gelang die Isolierung der an der alkoholischen Gärung beteiligten biologischen Katalysatoren, die als Enzyme (griechisch: in Hefe) bezeichnet wurden, sowie deren biochemische Charakterisierung.

Mit der Entdeckung der katalytischen Wirkung von Enzymen in biologischen Prozessen ging die Entdeckung der katalytischen Wirkung von Übergangsmetallen und deren Salzen in bestimmten chemischen Reaktionen einher. So wurde zum Beispiel bereits im Jahre 1816 die katalytische Wirkung von metallischem Platin bei der Umsetzung von Wasserstoff mit Sauerstoff zu Wasser von *Johann W. Döbereiner* beschrieben.

In der Folgezeit hat sich die Katalyse zu einer der Schlüsseltechnologien in der chemischen Industrie entwickelt, so dass heute mehr als 80 Prozent aller chemischen Produkte im Laufe ihrer Synthese mindestens einmal mit Katalysatoren in Berührung kommen.<sup>2</sup> Die besondere Bedeutung der Katalysatoren liegt darin, dass mit ihrer Hilfe chemische Reaktionen ressourcenschonend unter Erhöhung der Ausbeute, Vermeidung von Nebenprodukten und Senkung des spezifischen Energiebedarfs ablaufen. Als besonders bedeutsame industrielle Verfahren unter Anwendung der heterogenen Metallkatalyse seien an dieser Stelle das Kontaktverfahren zur Synthese von Schwefelsäure, das *Haber-Bosch*-Verfahren zur Darstellung von Ammoniak sowie die *Ziegler-Natta*-Polymerisation zur Synthese von Polyethylen genannt. Darüber hinaus gibt es heute eine Fülle an Prozessen, die durch Metalle katalysiert werden.<sup>3</sup> In den letzten Jahrzehnten gewann auch die homogene Übergangsmetallkatalyse immer mehr an Bedeutung und Probleme wie die schwierige Katalysatorrückgewinnung sowie eine unzureichende Lebensdauer der Katalysatoren werden zunehmend gelöst. Ein prominentes Beispiel für die industrielle Anwendung der homogenen Katalyse ist der *Wacker*-Prozess zur Synthese von Acetaldehyd aus Ethen.

Da vor allem für die Synthese von Wirkstoffen meist enantiomerenreine Grundbausteine benötigt werden, war lange Zeit die Entwicklung asymmetrischer Varianten der homogenen Katalyse Schwerpunkt vieler Arbeitsgruppen, so dass heute für fast jede Metall-katalysierte Reaktion auch eine asymmetrische Variante verfügbar ist. Für die Erfindung und Entwicklung der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse wurden 2001 die Chemiker *K. Barry Sharpless*, *Ryoji Noyori* und *William S. Knowles* mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet. Des Weiteren gewinnen Enzyme und Mikroorganismen in ihrer Eigenschaft als Biokatalysatoren seit einigen Jahren immer mehr an synthetischer Bedeutung, da sich mit ihrer Hilfe oftmals stereoselektiv komplexe Strukturen aufbauen lassen.<sup>4</sup>

Die Entdeckung und Entwicklung von Katalysatoren hat die organische Synthesechemie revolutioniert und wesentlich dazu beigetragen, dass die industrielle Herstellung chemischer Produkte sowohl den heutigen ökonomischen als auch den ökologischen Ansprüchen gerecht wird. In diesem Zusammenhang wurde zur Beschreibung der Effizienz einer Synthese der Begriff der „Atomökonomie“ von *Barry M. Trost* eingeführt.<sup>5</sup> In einer idealen Reaktion ließen sich demnach sämtliche Atome der Ausgangsstoffe im Reaktionsprodukt wiederfinden. Ein diesen Ansatz verfolgendes richtungsweisendes Konzept beruht auf der Entwicklung von Domino-Reaktionen, bei denen in einer Abfolge von Reaktionsschritten ohne Isolierung der

Intermediate die jeweils nachfolgende Reaktion an der im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalität erfolgt.<sup>6</sup> Auf diese Weise werden in einer Synthesestufe mehrere Bindungen neu geknüpft oder gebrochen. Eine solche Reaktionsführung ist sowohl aus ökonomischer als auch aus ökologischer Sicht von Vorteil, da sowohl die erforderliche Menge an Reagenzien und Lösungsmitteln als auch die entstehende Menge an Abfällen reduziert werden. Außerdem helfen Domino-Reaktionen bei der Schonung natürlicher Ressourcen und bei der Einsparung von Energie.

Basierend auf diesen Überlegungen wurden in den letzten Jahren im Arbeitskreis *Tietze* erfolgreich zahlreiche Domino-Reaktionen entwickelt, die Schlüsselschritte in der Synthese von Naturstoffen sowie deren Analoga darstellen.<sup>7</sup> Bei diesem Ansatz kann die zielgerichtete Synthese eines Stereoisomers eines Moleküls unter anderem durch die Kombination von Domino-Prozessen mit enantioselektiven katalytischen Methoden realisiert werden.

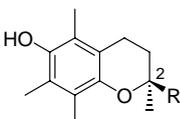
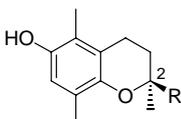
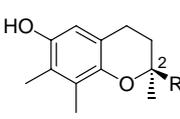
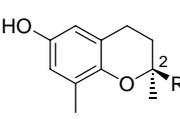
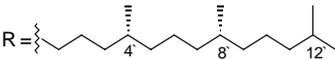
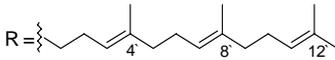
Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen des Konzeptes von Palladium-katalysierten Domino-Reaktionen durchgeführt und beschäftigt sich mit der Anwendung der asymmetrischen Palladium-katalysierten Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion auf die enantio-selektive Totalsynthese von Vitamin E. Des Weiteren wurde ein neuartiger Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Prozess entwickelt, welcher den enantioselektiven Aufbau von Chromanen und substituierten Dihydrobenzo[1.4]dioxinen erlaubt.

## 2 Vitamin E

Die Biochemiker *H. M. Evans* und *K. S. Bishop* entdeckten 1922,<sup>8</sup> dass die Fortpflanzungsrate von Ratten nahezu völlig zurück ging, wenn das Futter der Tiere aus ranzigem Fett bestand. Erst eine Zugabe von Weizenöl führte zu normalen Reproduktionsraten. Aus diesem Öl konnte später Vitamin E isoliert und charakterisiert werden.<sup>9</sup> Da Tiere mit Vitamin E-Mangel keine lebenden Jungen zur Welt brachten, gab man ihm den Namen Tocopherol (tokos: die Geburt, phereum: tragen). Die Endung -ol wies darauf hin, dass es sich ebenso wie bei Vitamin A, D und K um einen fettlöslichen Alkohol handelt.

### 2.1 Nomenklatur

Vitamin E ist strenggenommen keine einzelne Substanz, sondern ein Sammelbegriff für in ihrer Wirkung ähnliche Stoffe. Als Vitamin E werden alle Tocopherol- und Tocotrienolderivate bezeichnet. Zu den Tocopherolen gehören  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Tocopherole, welche je drei Stereozentren in 2-, 4'- und 8'-Position besitzen.  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Tocotrienole dagegen besitzen neben dem Stereozentrum an C-2 drei *E*-konfigurierte Doppelbindungen an C-3', C-7' und C-11'. Bei natürlich vorkommenden Tocopherolen und Tocotrienolen sind alle Stereozentren *R*-konfiguriert.

				
Tocopherol	$\alpha$ -	$\beta$ -	$\gamma$ -	$\delta$ -
	<i>RRR</i> -	<i>RRR</i> -	<i>RRR</i> -	<i>RRR</i> -
Tocotrienol				
	<i>R</i> -	<i>R</i> -	<i>R</i> -	<i>R</i> -

**Tabelle 1.** Nomenklatur der E-Vitamine.

## 2.2 Vorkommen

Die wichtigsten Vitamin E-Lieferanten sind pflanzliche Öle. Das Öl der Sonnenblumenkerne enthält vorwiegend das  $\alpha$ -Tocopherol, während in Sojabohnen eine Mischung mehrerer Tocopherol-Homologer mit  $\gamma$ -Tocopherol als Hauptbestandteil zu finden ist. Hohe Konzentrationen an Tocotrienolen neben  $\alpha$ -Tocopherol weisen Palmöle auf.<sup>10</sup> An zweiter Stelle stehen Nüsse, Samen, Vollkorn und grünes Blattgemüse. Einige Grundnahrungsmittel, z.B. Milch und Eier, enthalten nur sehr geringe Mengen  $\alpha$ -Tocopherol, aber dank der hohen biologischen Wirksamkeit des Vitamins und da diese Nahrungsmittel in zahlreichen Speisen vorhanden sind, stellen auch sie eine wichtige Vitamin E-Quelle dar.

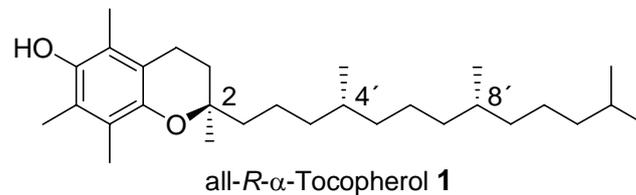
	Sonnenblumenkerne	Sojabohnen	Palmen
	[mg / 100 g Öl]	[mg / 100 g Öl]	[mg / 100 g Öl]
$\alpha$ -Tocopherol	59.5	11.0	18.3
$\beta$ -Tocopherol	0	0	0
$\gamma$ -Tocopherol	3.54	62.4	0
$\delta$ -Tocopherol	0	20.4	0
$\alpha$ - und $\gamma$ -Tocopherol	0	0	14.2

**Tabelle 2.** Gehalt an Vitamin E in pflanzlichen Ölen.

## 2.3 Bioverfügbarkeit und biologische Aktivität

In der Regel unterscheiden sich Vitamine natürlicher Herkunft, wie sie in Lebensmitteln vorkommen, in ihrer chemischen Struktur nicht von Vitaminen, die durch chemische Synthese hergestellt werden. Vitamin E stellt in dieser Hinsicht jedoch eine Ausnahme dar. Während die in der Natur vorkommende Form des  $\alpha$ -Tocopherols nur aus einem einzigen Stereoisomer besteht, dem  $(2R,4'R,8'R)$ - $\alpha$ -Tocopherol, handelt es sich bei dem synthetisch hergestellten Vitamin E (**1**) (all-*rac*- $\alpha$ -Tocopherol) um ein Gemisch aller acht möglichen Stereoisomere. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die biologisch-physiologische Aktivität von Vitamin E natürlicher Her-

kunft größer ist als die des synthetisch hergestellten Isomerengemisches. Die Bioverfügbarkeit (Anteil einer Dosis, die nach Resorption in den Zielgeweben im Körper verfügbar ist) der natürlichen und synthetischen Form von Vitamin E (**1**) wird durch die Verteilung und den Stoffwechsel im Körper bestimmt. Tocopherole werden, nachdem sie in den Körper aufgenommen wurden, über den Dünndarm resorbiert und in den Blutkreislauf abtransportiert. Von dort gelangen die Tocopherole anschließend in die Leber, von wo sie in VLDL (Very Low Density Lipoproteins) eingebaut werden. Dieser Schritt wird durch das spezifische  $\alpha$ -Tocopherol-Transferprotein ( $\alpha$ -TTP) kontrolliert, welches bevorzugt an die natürliche Form all-*R*- $\alpha$ -Tocopherol bindet. Die synthetische Formen werden dagegen weitgehend abgebaut und ausgeschieden. Da das Protein neben der natürlichen all-*R*- $\alpha$ -Tocopherol-Form auch die anderen (*2R*)-Formen des  $\alpha$ -Tocopherol bindet, werden auch diese im Körper gespeichert.



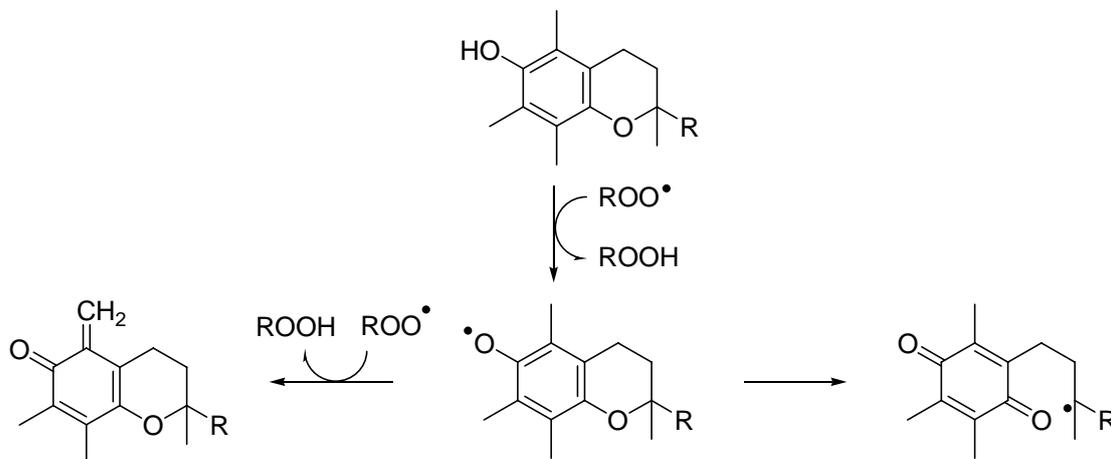
Tocopherol-Acetat-Derivate			Tocopherole / Tocotrienole	
<i>RRR</i> - ( $\alpha$ )	100 %	(100 %)	<i>RRR</i> - ( $\alpha$ )	100 %
<i>RRS</i> - ( $\alpha$ )	90 %	(100 %)	<i>RRR</i> - ( $\beta$ )	57 %
<i>RSS</i> - ( $\alpha$ )	73 %	(100 %)	<i>RRR</i> - ( $\gamma$ )	31 %
<i>RSR</i> - ( $\alpha$ )	57 %	(100 %)	<i>RRR</i> - ( $\delta$ )	1.4 %
<i>SSS</i> - ( $\alpha$ )	60 %	(keine)	<i>R</i> - ( $\alpha$ )	30 %
<i>SRS</i> - ( $\alpha$ )	37 %	(keine)		
<i>SRR</i> - ( $\alpha$ )	31 %	(keine)		
<i>SSR</i> - ( $\alpha$ )	21 %	(keine)		
all- <i>rac</i> - ( $\alpha$ )	74 %	(50 %)		

**Tabelle 3.** Relative Vitamin E-Aktivität der natürlichen *R,R,R*-Tocopherole, des *R*-Tocotrienol und von Stereoisomeren des  $\alpha$ -Tocopherol-Acetats (ermittelt durch „Fetal Resorption Gestation Tests“ bei Ratten) und biologische Aktivität gemäß der neuen Definition des US Food and Nutrition Board (in Klammern).

Im April 2000 bestätigte das Antioxidant Panel des Food and Nutrition Board (FNB) in seinem Bericht zur Zufuhrempfehlungen für Vitamin E, dass nur die (2*R*)-Formen des  $\alpha$ -Tocopherol vollständig vom Körper verwertet werden können und definierte daher, dass die biologische Aktivität (Wirksamkeit einer Substanz) dieser (2*R*)-Formen 100 Prozent ist und die (2*S*)-Formen keine biologische Aktivität besitzen. Nach der Definition des Antioxidant Panel ist die biologische Aktivität von Vitamin E natürlicher Herkunft demnach doppelt so hoch ist wie die von synthetischem Vitamin E.

## 2.4 Eigenschaften und biologische Wirksamkeit

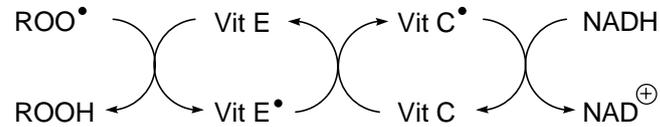
Vitamin E dient im Körper als Antioxidans und Radikalfänger und besitzt daher eine lebenswichtige Schutzfunktion. Die Hauptrolle von Vitamin E ist der Schutz von Körpergewebe vor schädlichen Einflüssen (Peroxidationen), die durch zahlreiche Stoffwechselfvorgänge und exogene toxische Substanzen verursacht werden.<sup>11</sup> Der Chromanring ist an der polaren Oberfläche der Phospholipide verankert, während seine Phytolseitenkette mit den ungesättigten Fettacylketten der Phospholipide in Wechselwirkung tritt.



**Abbildung 1.** Funktion von Tocopherol als Radikalfänger.

Die phenolische Hydroxylgruppe übt die Antioxidansfunktion aus, indem sie ein Wasserstoffatom an das Peroxyl-Radikal (ROO•), welches sonst die Fettsäuren unter Bildung von Fettsäure-Peroxiden angreifen und auf diese Weise die Struktur und Funktion von Zellmembranen irreversibel schädigen kann, abgibt und Tocopherol dabei selbst über ein stabileres Semichinonradikal in das Tocopherol-Chinon übergeht (Abbildung 1).

Die anschließende Regeneration des Vitamin E erfolgt durch eine synergetische Wechselwirkung mit Vitamin C, welches wiederum durch ein NADH-abhängiges System zurückgebildet wird (Abbildung 2).<sup>12</sup>

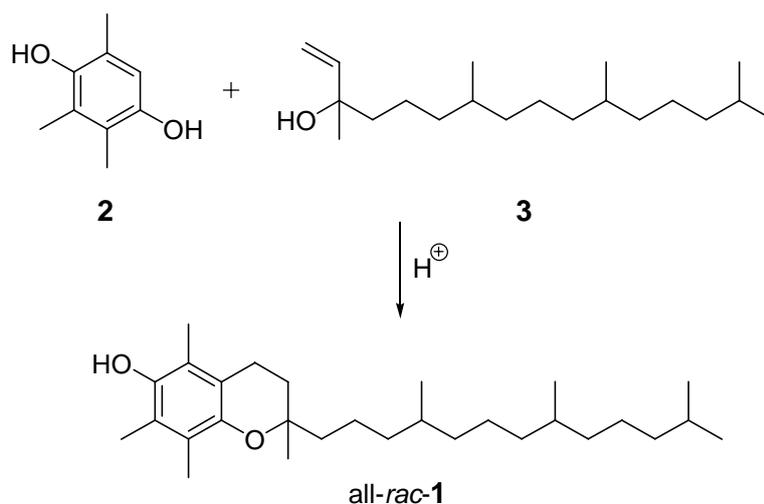


**Abbildung 2.** Regeneration von Vitamin E durch Vitamin C.

### 3 Synthese von Vitamin E

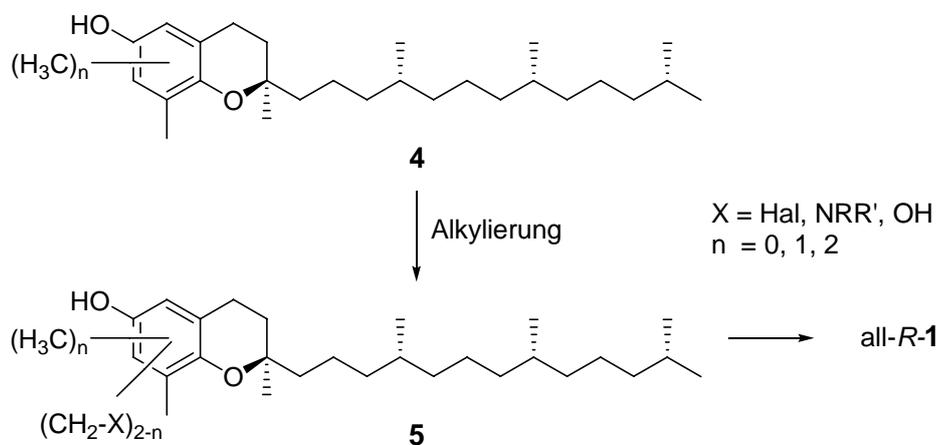
#### 3.1 Technische Synthese

Im großtechnischen Maßstab von 15 000–20 000 t pro Jahr wird Vitamin E in Form von all-*rac*- $\alpha$ -Tocopherol (**1**) dargestellt. Diesem Verfahren liegt eine säurekatalysierte Kondensationsreaktion von Trimethylhydrochinon (**2**) mit all-*rac*-Isophytol (**3**) zugrunde (Abbildung 3). Das Rohprodukt wird zur besseren Reinigung acetyliert und anschließend destilliert.<sup>13</sup> Führende Hersteller sind *BASF* (Deutschland), *Aventis* (Frankreich), *Eisai* (Japan) und *La Roche* (Schweiz).



**Abbildung 3.** Säurekatalysierte Kondensationsreaktion zum all-*rac*- $\alpha$ -Tocopherol (**1**).

Die wichtigsten natürlichen Vitamin E-Quellen sind Wasserdampfdestillate, die bei der Raffinierung von Speiseölen anfallen. Da das auf diesem Wege gewonnene  $\alpha$ -Tocopherol in der Regel mit den weniger wertvollen  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Tocopherolen sowie Tocotrienolen vermischt ist, werden diese durch Einführung von Methylgruppen und anschließende Hydrierung in  $\alpha$ -Tocopherol überführt. Für die Methylierung setzt man vor allem die Chlormethylierung, die Aminomethylierung (*Mannich-Reaktion*), die Formylierung oder die Hydroformylierung ein (Abbildung 4).<sup>13</sup> Dieses semisynthetische Vitamin E wird mit einem Jahresvolumen von 1 500–2 000 t hauptsächlich von der *Henkel AG* (Deutschland), *ADM* (USA) und *Eisai* (Japan) hergestellt.



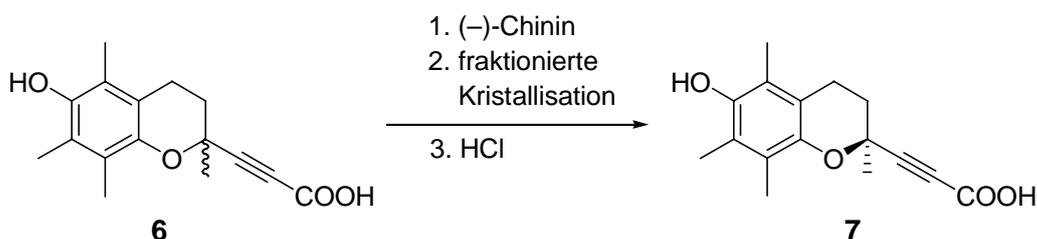
**Abbildung 4.** Herstellungsverfahren für semisynthetisches Vitamin E.

### 3.2 Enantioselektive Synthesen

Da es bislang nur möglich war *all-rac*- $\alpha$ -Tocopherol (**1**) synthetisch im grossen Maßstab herzustellen, d.h. als Mischung aller acht möglichen Stereoisomere, jedoch *all-R*- $\alpha$ -Tocopherol die höchste biologische Aktivität zeigt, besteht sehr großes Interesse daran neue und im großtechnischen Maßstab einsetzbare Synthesen zu entwickeln, die ausschließlich den enantiomerenreinen Naturstoff liefern. Bei der Entwicklung neuer Ansätze bedient man sich unterschiedlicher Möglichkeiten und Synthesemethoden. Hierzu gehören beispielsweise die Racematspaltung, der Einsatz von Verbindungen aus dem *chiral pool* der Natur, auxiliarkontrollierte Reaktionen oder auch katalytische Methoden.

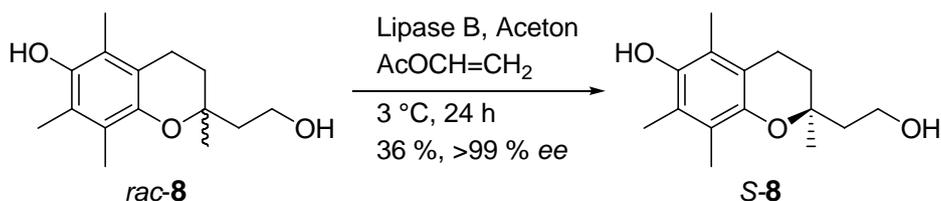
### 3.2.1 Racematspaltung

Die erste Synthese von *RRR*- und *SRR*-Tocopherol wurde im Jahr 1963 von *H. Mayer* veröffentlicht.<sup>14</sup> Dabei wurde Trimethylhydrochinon (**2**) in acht Stufen in die racemische Acetylcarbonsäure **6** überführt und anschließend mit (–)-Chinin zu den diastereomeren Salzen umgesetzt, von denen eines bevorzugt kristallisierte. Nach Spaltung des Salzes konnte so die enantiomerenreine Verbindung **7** gewonnen werden, die sich anschließend über bekannte Stufen in das *RRR*- $\alpha$ -Tocopherol (**1**) umwandeln lässt (Abbildung 5).



**Abbildung 5.** Racematspaltung über Chinin-Salze.

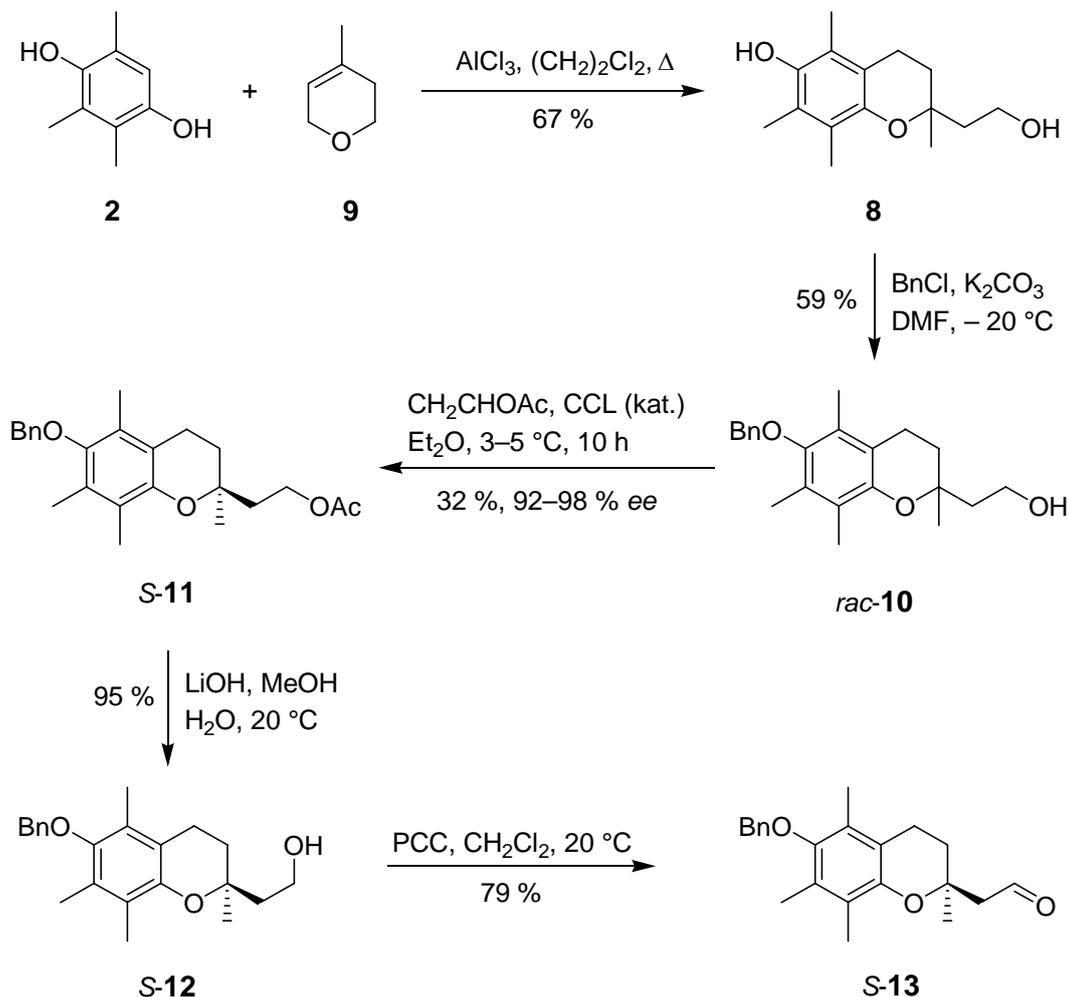
Eine andere Form der Racematspaltung ist die enantiomerendifferenzierende Veresterung oder Esterspaltung mit Hilfe von Enzymen (Abbildung 6). Auf diese Weise konnte nach einer von Lipase B katalysierten Umesterung von Vinylacetat mit *rac*-**8** der nicht umgesetzte Alkohol *S*-**8** in 36 % Ausbeute mit über 99 % *ee* reisoliert werden.<sup>15</sup>



**Abbildung 6.** Enzymatische Racematspaltung.

Die Arbeitskreise von *V. N. Odinkov* und *E. P. Serebryakov* entwickelten eine chemoenzymatische Synthese des Aldehyds **13** ausgehend von Dihydropyran **9** und Trimethylhydrochinon (**2**) unter Verwendung einer Lipase des Hefestammes *Canadian cylindracea* (CCL) (Abbildung 7).<sup>16</sup> Die phenolische Hydroxyfunktionalität konnte durch Benzilylierung selektiv geschützt und Alkohol **10** anschließend mit Vinylacetat in Gegenwart von CCL in 32 % Ausbeute acetyliert werden, wobei die eingesetzte Lipase zu einer *S*-Konfiguration an C-2 in 92–98 % *ee* führte.

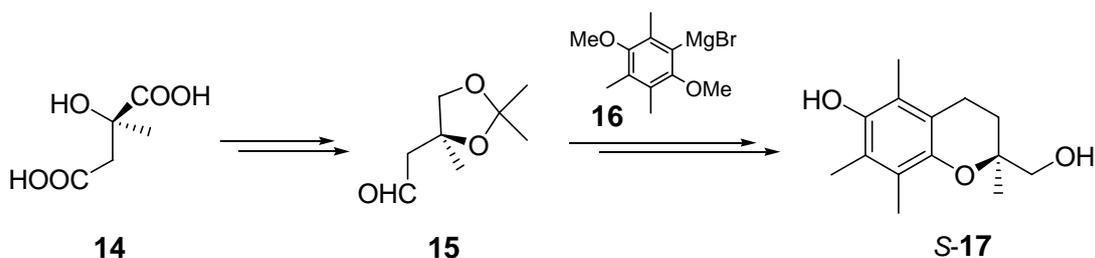
Anschließende Hydrolyse des Acetats **11** und Oxidation des entstandenen Alkohols **12** lieferte den Aldehyd **13**.



**Abbildung 7.** Chemo-Enzymatische Synthese.

### 3.2.2 Verwendung von Verbindungen aus dem chiral pool

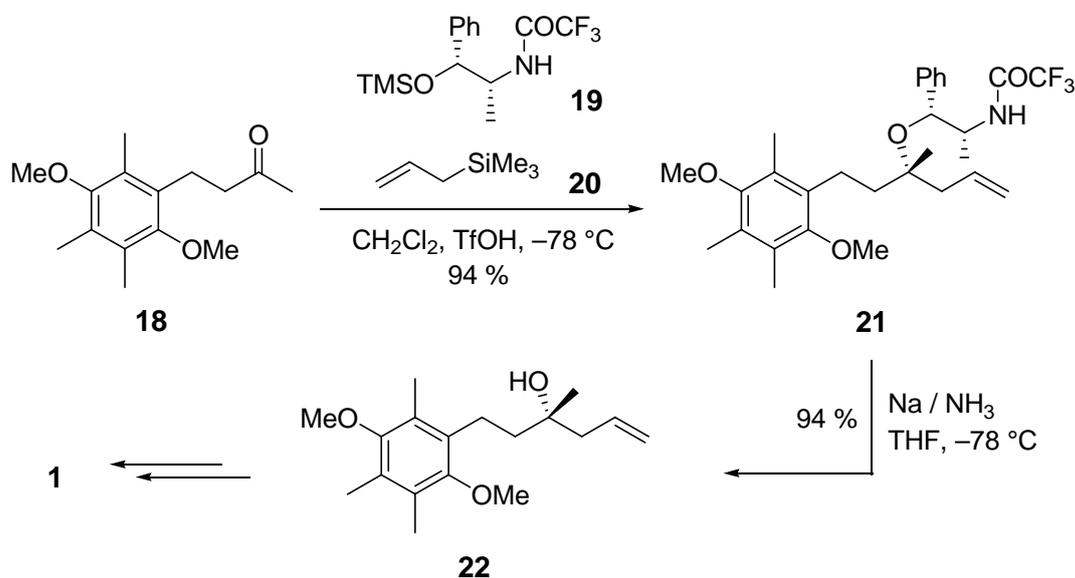
Ein häufig gewählter Ansatz zum Aufbau von Vitamin E (**1**) ist die Verknüpfung eines enantiomerenreinen C<sub>4</sub>- oder C<sub>5</sub>-Körpers aus dem *chiral pool* mit dem aromatischen Grundgerüst des Chromangrundkörpers.<sup>10</sup> Stellvertretend wird hier die Synthese ausgehend von (*R*)-Citramalsäure (**14**) beschrieben.<sup>17</sup> Diese wird durch Reduktion mit BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>, anschließender Acetalisierung und Oxidation in den Aldehyd **15** überführt, welcher nach Umsetzung mit dem *Grignard*-Reagenz **16**, Eliminierung der gebildeten Hydroxylgruppe und Cyclisierung das Chromansystem (*S*)-**17** in enantiomerenreiner Form liefert (Abbildung 8).



**Abbildung 8.** Einsatz von Verbindungen aus dem *chiral pool*.

### 3.2.3 Auxiliarkontrollierte Reaktionen

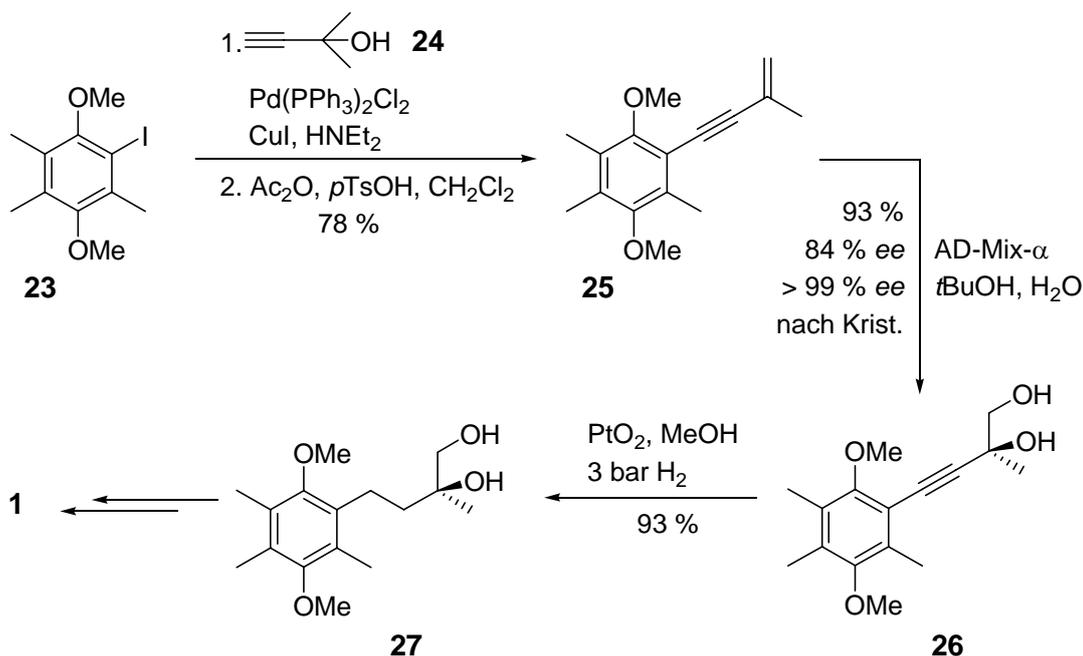
Die asymmetrische Allylierung von Ketonen nach der von *L. F. Tietze*<sup>18</sup> entwickelten Methode ermöglichte einen neuen Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen und wurde u. a. in der Synthese von Vitamin E (**1**) eingesetzt. In Gegenwart des Norpseudoephedrin-Derivates **19** und Trifluormethansulfonsäure als Katalysator wurde die Umsetzung des in einer *Heck*-Isomerisierungssequenz nach *T. Jeffery*<sup>19</sup> erhaltenen Ketons **18** mit Allyltrimethylsilan (**20**) zum Homoallylether **21** mit einer Selektivität von 9:1 (<sup>13</sup>C-NMR) erreicht. Die anschließende *Birch*-Reduktion führte unter Abspaltung des Auxiliars in 94 % Ausbeute zum Alkohol **22**, welcher sich dann in wenigen Schritten in das *RRR*- $\alpha$ -Tocopherol (**1**) überführen ließ (Abbildung 9).<sup>20</sup>



**Abbildung 9.** Auxiliarkontrollierte Reaktion mit dem Norpseudoephedrin-Derivat **19**.

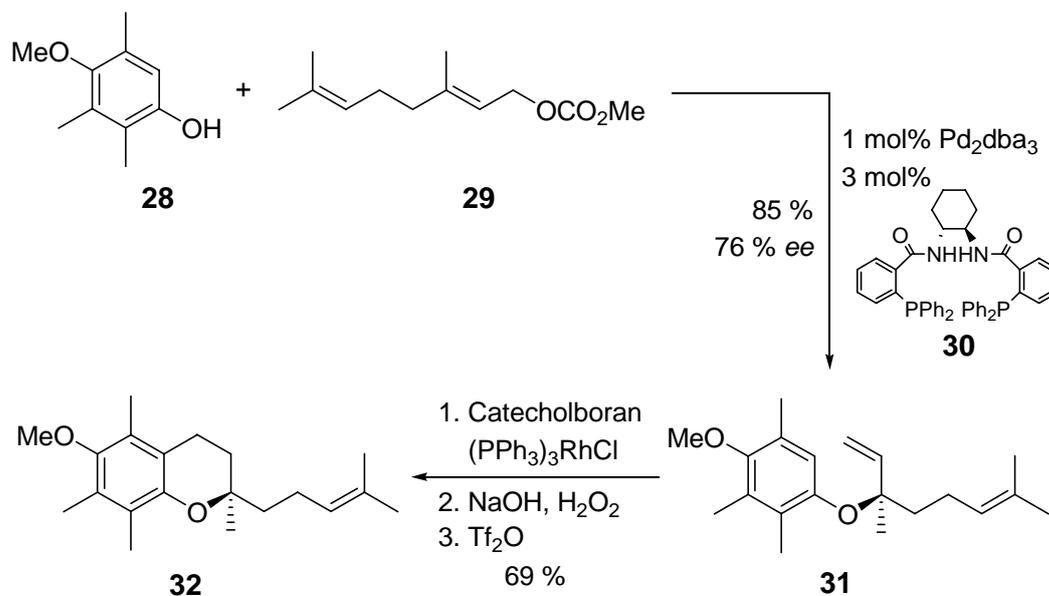
### 3.2.4 Enantioselektive Synthesen unter Verwendung von Katalysatoren

In einer weiteren im Arbeitskreis von *L. F. Tietze*<sup>21</sup> entwickelten Synthese wurde das Aryliodid **23** in einer Palladium-katalysierten Reaktion nach *K. Sonogashira*<sup>22</sup> mit dem Alkohol **24** gekuppelt und durch anschließende Dehydratisierung unter sauren Bedingungen in das Enin **25** überführt. Eine enantioselektive *Sharpless*-Bishydroxylierung lieferte das Diol **26**, welches durch katalytische Reduktion der Dreifachbindung abschließend in das Dioxolan **27**, einer literaturbekannten Vorstufe von Vitamin E (**1**), überführt werden konnte (Abbildung 10).



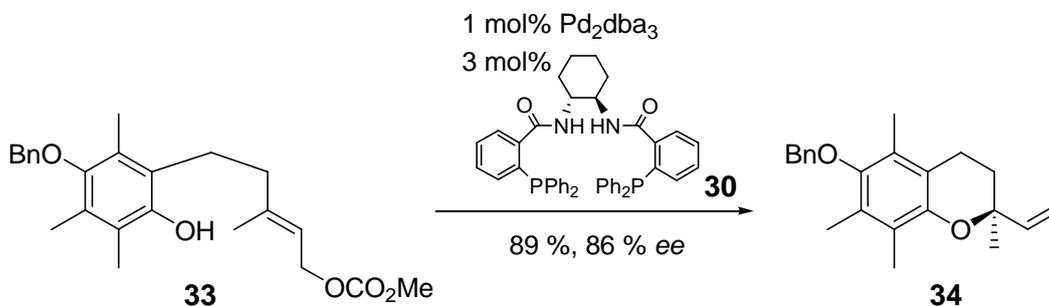
**Abbildung 10.** Enantioselektive Synthesestrategie zur Darstellung von Vitamin E (**1**) nach *Tietze* unter Verwendung der *Sharpless*-Bishydroxylierung.

Einer anderen Art der enantioselektiven Palladium-katalysierten Reaktion bediente sich *B. M. Trost*.<sup>23</sup> Mittels allylischer Alkylierung wurde das Phenol **28** in den Allylalkohol **31** überführt. Der anschließende Ringschluß zum Chromansystem **32** erfolgte durch chemoselektive Hydroborierung der terminalen Doppelbindung mit Catecholboran in Anwesenheit des *Wilkinson*-Katalysators und anschließender elektrophiler aromatischer Substitution des als Triflat aktivierten primären Alkohols (Abbildung 11).



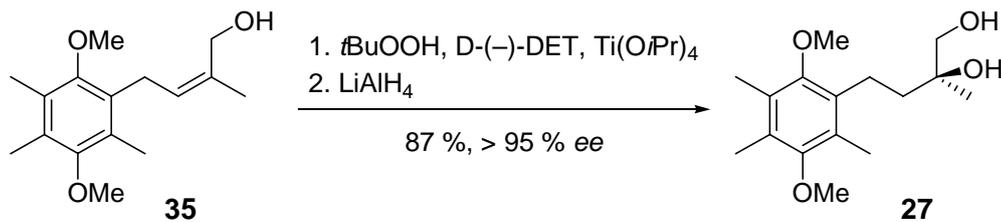
**Abbildung 11.** Enantioselektive Synthese des Chromangerüsts von Vitamin E nach *Trost*.

Ein Jahr später gelang der gleichen Arbeitsgruppe die intramolekulare Variante der enantioselektiven allylischen Alkylierung. Auf diese Weise war es möglich das Phenol **33** unter analogen Bedingungen zum literaturbekannten Vinylchroman **34** in 89% Ausbeute und mit 86% ee zu cyclisieren (Abbildung 12).<sup>24</sup>



**Abbildung 12.** Enantioselektive Synthese des Chromangerüsts von Vitamin E nach *Trost*.

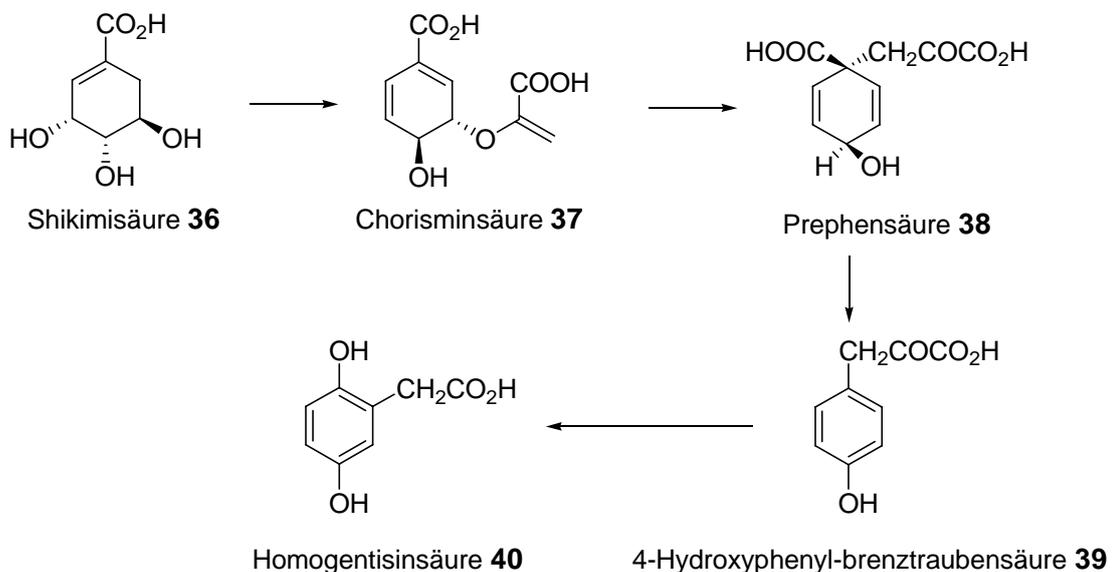
Für den Aufbau von enantiomerenreinem Vitamin E eignen sich ebenfalls die von *K. B. Sharpless*<sup>25</sup> vorgestellten asymmetrischen Oxidationen. *K. Takabe*<sup>26</sup> setzte den Alkohol **35** mittels *Sharpless*-Epoxidierung mit über 95% ee in den entsprechenden Epoxyalkohol um, welcher mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diol **27** geöffnet wurde (Abbildung 13). Anschließend Cyclisierung lieferte das Chromanmethanol **8**.



**Abbildung 13.** Einsatz der *Sharpless*-Epoxidierung.

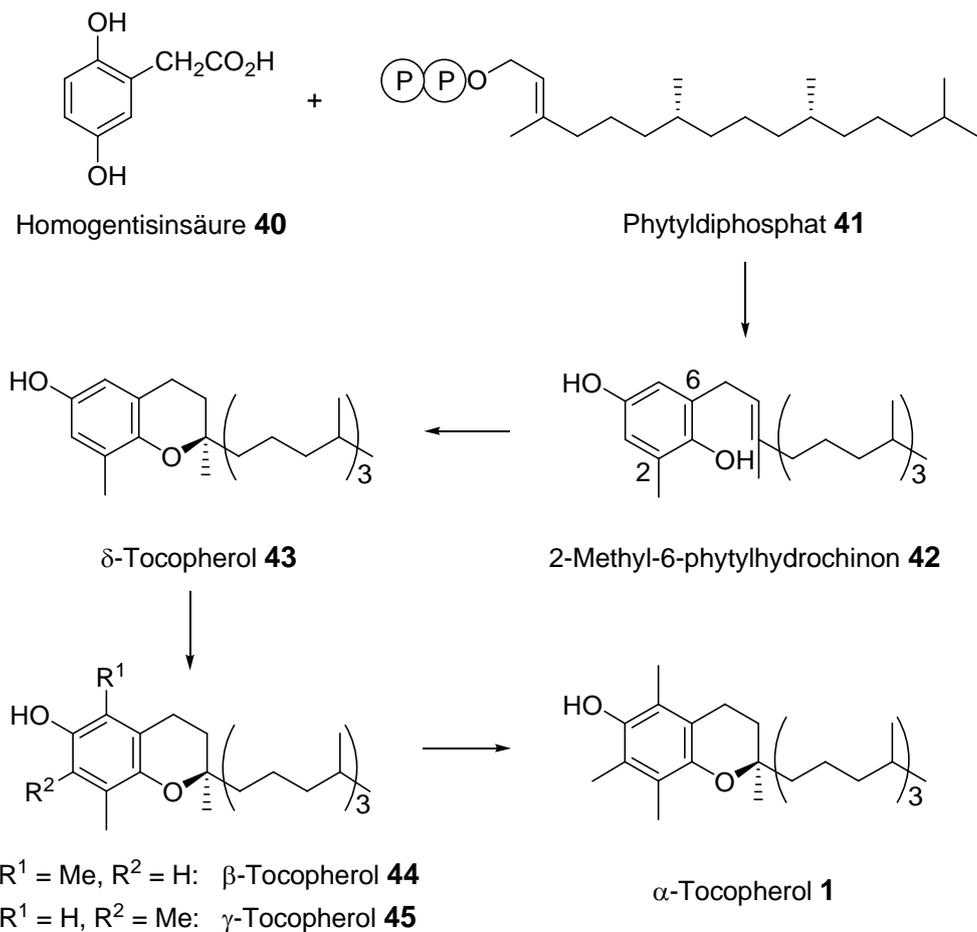
### 3.3 Biosynthese der Tocopherole und Tocotrienole

Erste Untersuchungen zur Biosynthese des Vitamin E wurden von *D. R. Threlfall*,<sup>27</sup> *W. Janiszowska* und *J. F. Pennock*<sup>28</sup> sowie *J. Soll* und *G. Schulz*<sup>29</sup> durchgeführt. Der aromatische Ring des Chromangerüsts der Tocopherole und Tocotrienole entsteht aus Shikimisäure (**36**), wahrscheinlich über Chorisminsäure (**37**) und Prephensäure (**38**) als Zwischenstufen (Abbildung 14).



**Abbildung 14.** Biosynthese von  $\alpha$ -Tocopherol.

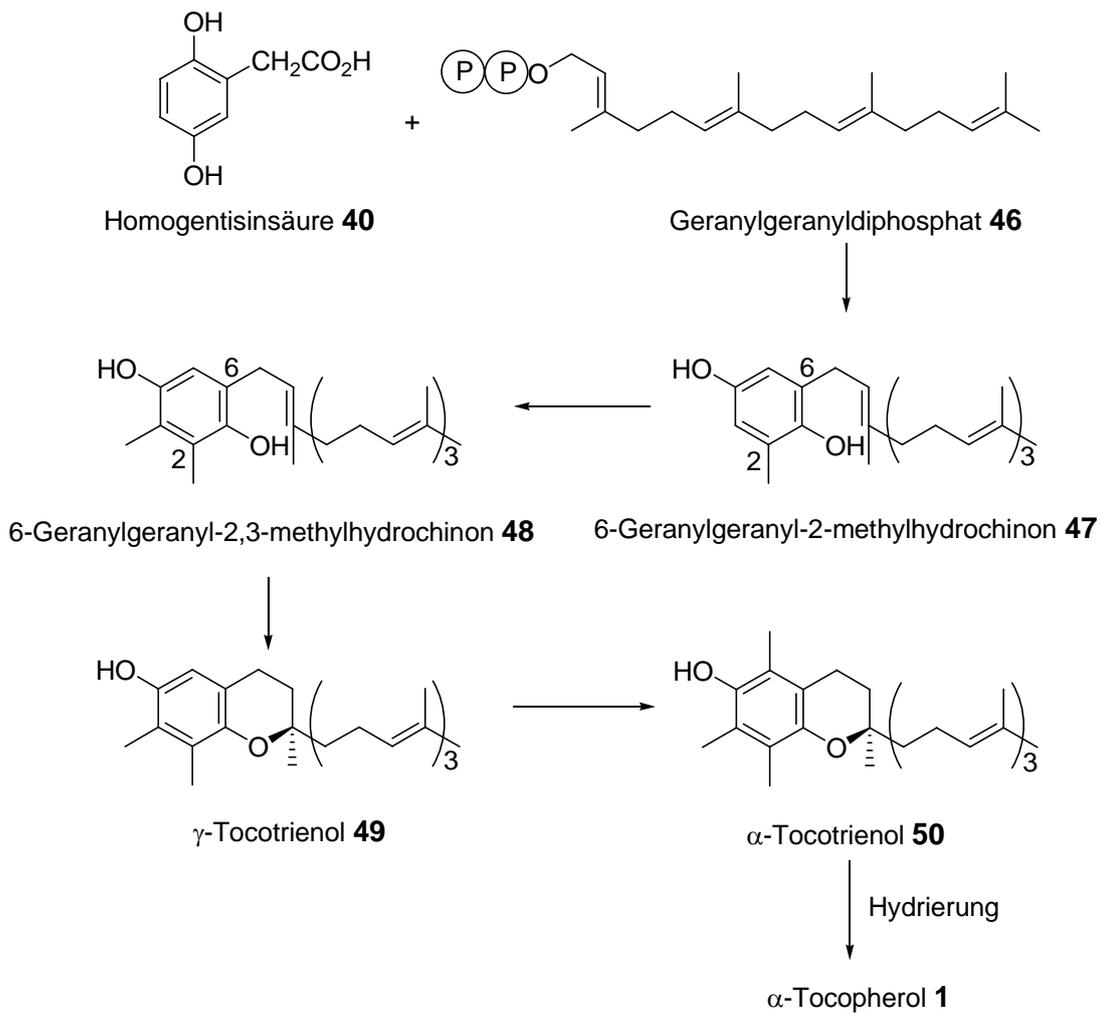
Die Biosynthese der Seitenkette folgt zunächst dem üblichen Weg der Terpen-Synthese bis zum Geranylgeranyldiphosphat ( $\text{C}_{20}$ ) (**46**) und spaltet sich hier in den Tocopherol- und den Tocotrienol-Weg. Im Tocopherol-Weg, den man in den meisten Blättern und im Gewebe vieler Pflanzen und Algen antrifft, wird die  $\text{C}_{20}$ -Terpen-Kette zunächst zum Phytyldiphosphat (**41**) hydriert und daraufhin mit der Homogentisinsäure (**40**) (oder einem ihrer Derivate) zum 2-Methyl-6-phytylhydrochinon (**42**) kondensiert.



**Abbildung 15.** Biosynthese von  $\alpha$ -Tocopherol II.

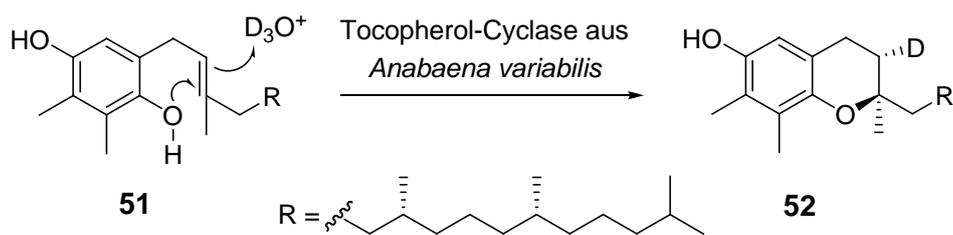
Zunächst glaubte man, dass die Cyclisierung sowie zwei Methylierungen mittels *S*-Adenosylmethionin über  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Tocopherol zum  $\alpha$ -Tocopherol (**1**) führen und dass die Hydrierung der terpenoiden  $C_{16}$ -Seitenkette in diesem Nebenweg der Schlußschritt der Biosynthese des  $\alpha$ -Tocopherols (**1**) ist. Mehrere Beobachtungen zeigten aber, dass die Biosynthese nicht immer über  $\delta$ -Tocopherol (**43**) und  $\delta$ -Tocotrienol (**49**) verläuft, und dass die Reihenfolge der Cyclisierung und der Methylierungen andersartig verlaufen kann.

*J. Soll* und *G. Schulz* stellten beim Arbeiten mit Spinat-Chloroplasten fest, dass das erste Kondensationsprodukt 2-Methyl-6-phytylhydrochinon (**42**) zunächst zum 2,3-Dimethyl-6-phytylhydrochinon methyliert wird; dieses cyclisiert zum  $\gamma$ -Tocopherol (**45**) und gibt durch erneute Methylierung  $\alpha$ -Tocopherol (**1**). Sie postulierten für die Tocotrienol-Reihe die analoge Reaktionsfolge: Kondensation, Methylierung, Cyclisierung und Methylierung und schlugen vor, dass die  $C_{16}$ -Seitenkette auf der Stufe des  $\gamma$ -Tocotrienols (**49**) zum  $\gamma$ -Tocopherol (**45**) hydriert wird (Abbildung 16).



**Abbildung 16.** Biosynthese von  $\alpha$ -Tocotrienol (50).

In weiterführenden Arbeiten untersuchte *W. D. Woggon*<sup>30</sup> mit Hilfe des aus der Grünalge *Anabaena variabilis* Kützinger isolierten Enzyms Tocopherol-Cyclase den genauen Mechanismus der Cyclisierung von Akenylhydrochinon **51** zu deuteriertem  $\gamma$ -Tocopherol (**52**). Er kam zu dem Ergebnis, dass zunächst eine Protonierung des Alkens von der *Si*-Seite erfolgt und sich der nukleophile Angriff der phenolischen OH-Gruppe von der *Re*-Seite anschließt, wodurch sich der tertiäre Ether mit einer *R*-Konfiguration an C-2 bildet (Abbildung 17).



**Abbildung 17.** Mechanismus der Cyclisierung nach *Woggon*.

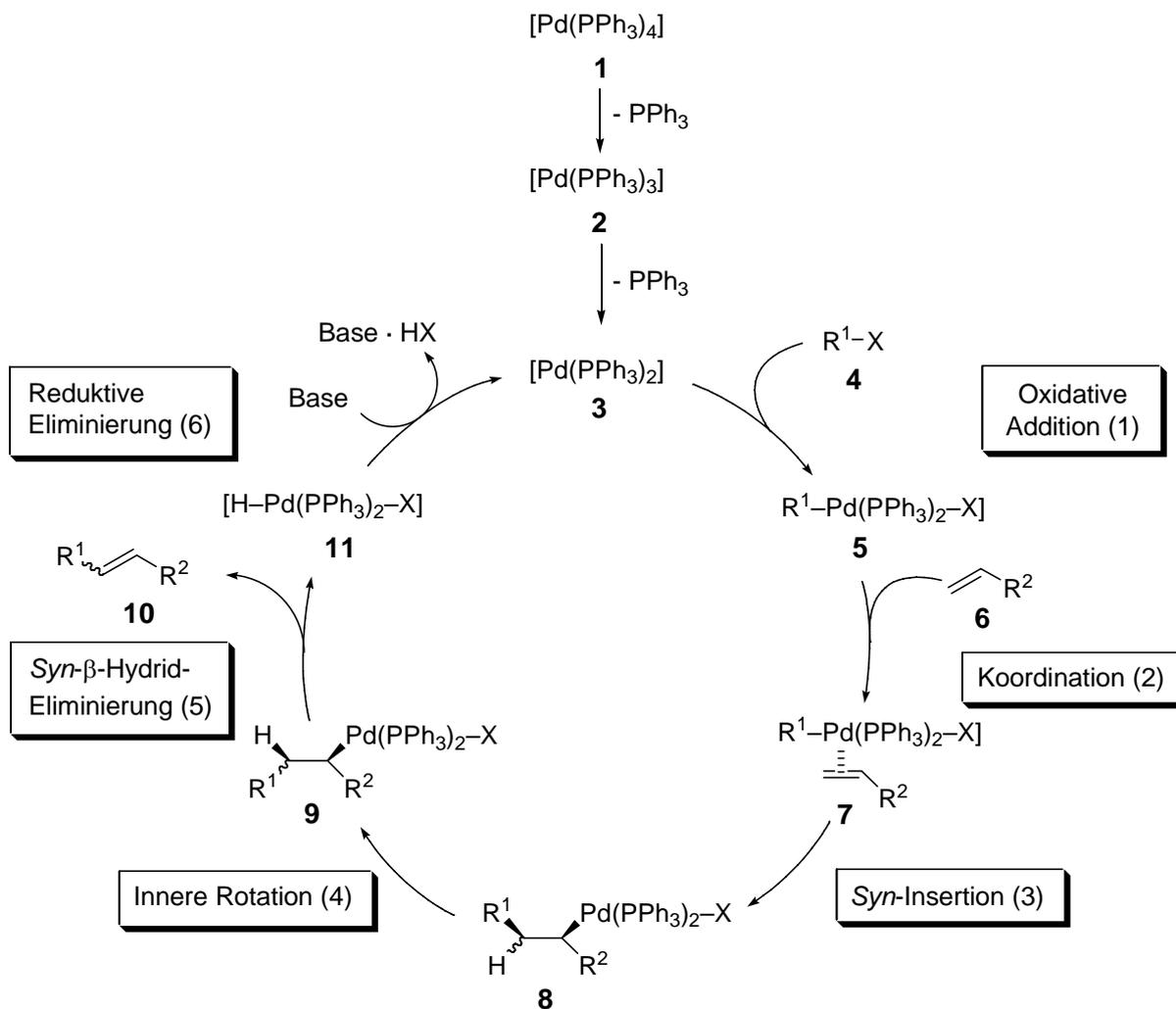
## 4 Palladium-katalysierte Reaktionen

In den letzten Jahren hat die Palladium-katalysierte Synthese in der organischen Chemie immer mehr an Bedeutung gewonnen. Diese Methode der C-C-Bindungs-knüpfung ist besonders in der Naturstoffsynthese ein wichtiger Bestandteil, da auf diese Weise neue und effizientere Zugänge zu komplexen Verbindungen geschaffen werden können. Beispielsweise die Methoden von *Heck*, *Wacker*, *Stille*, *Suzuki*, *Sonogashira*, *Negishi* und *Kumada*<sup>31</sup> zeichnen sich durch ihre hohe Kompatibilität mit zahlreichen funktionellen Gruppen, milde und variierbare Reaktionsbedingungen und leicht zu handhabende Katalysatoren aus. Die Kombination verschiedener dieser Reaktionstypen ermöglicht den einstufigen Aufbau einiger komplexer Verbindungen mittels Palladium-vermittelter Dominosequenz.<sup>6e</sup>

### 4.1 Die Heck-Reaktion

Seit der Entdeckung der Palladium-katalysierten Umsetzung von Aryl-, Vinyl- und Benzylhalogeniden oder -triflaten mit Alkenen und Alkinen durch *R. F. Heck*<sup>32</sup> im Jahre 1968 hat sich diese Form der Reaktion zu einer der wichtigsten katalytischen Methoden der C-C-Bindungs-knüpfung in der organischen Chemie entwickelt.<sup>33</sup> Der große Vorteil dieser Reaktion liegt in den meist milden Reaktionsbedingungen und der Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen. Der zunehmende Erfolg dieser Reaktion ist neben den meist untoxischen Katalysatoren und variierbaren Reaktionsbedingungen auch der permanenten Erweiterung ihrer Anwendbarkeit zu verdanken. Beispielsweise machen die neueren Entwicklungen von hochreaktiven Katalysatoren den Einsatz von unreaktiveren aber industriell interessanten Chloraromaten möglich. Neben chemo- und regioselektiven sind auch enantioselektive *Heck*-Reaktionen durchführbar. Domino-Reaktionen eröffnen einen Weg zu Bindungs-knüpfern mit bis zu acht neuen C-C-Bindungen und zum enantioselektiven Aufbau komplexer Naturstoffmoleküle mit quartären stereogenen Zentren.

Durch intensive Forschungsarbeiten wurde der bereits bei der Entdeckung der *Heck*-Reaktion vorgeschlagene Mechanismus erweitert und ergänzt. Jedoch ist es bis heute nicht gelungen, den tatsächlichen Ablauf der Reaktion in allen Teilschritten aufzuklären. Mit dem in Abbildung 18 dargestellten Katalysezyklus ist jedoch eine Vorhersage der möglichen Reaktionsprodukte möglich.



$R^1$  = Alkenyl, Aryl, Benzyl, Alkynyl

$R^2$  = Alkenyl, Aryl, Alkyl,  $CO_2R'$ ,  $OR'$ ,  $SiR'_3$  etc.

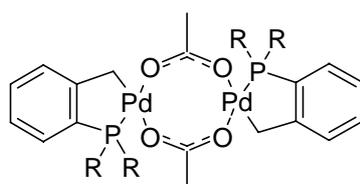
$X$  = I, Br, Cl,  $OSO_2CF_3$ ,  $SO_2Cl$ ,  $COCl$ ,  $I^+(OAc)$ ,  $OSO_2F$ ,  $OSO_2C_nF_{2n+1}$ ,  $OPO(OR)_2$

**Abbildung 18.** Postulierter Mechanismus der *Heck*-Reaktion.

#### 4.1.1 Der Katalysator

Die koordinativ ungesättigte 14-Elektronen-Palladium(0)-Spezies **3** ist auf unterschiedliche Weise zugänglich. In dem häufig verwendeten Katalysator Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (**1**) liegt das Palladium in der Oxidationsstufe Null vor, verliert in Lösung jedoch nacheinander zwei Liganden und generiert somit die katalytisch aktive Spezies **3**. Sie ist ebenfalls durch Verwendung der Palladium(0)-Dibenzylidenacetone-Komplexe  $Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3$  oder  $Pd_2dba_3 \cdot dba$  unter Zusatz von Triphenylphosphan zugänglich.

Darüberhinaus können auch Palladium(II)-Salze wie  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  oder  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  eingesetzt werden, die vor Eintritt in den Katalysezyklus *in situ* mittels Lösungsmittel, der Alkenkomponente,<sup>34</sup> eines als Base zugesetzten Amins<sup>35</sup> oder einen Phosphan-Liganden<sup>36</sup> reduziert werden müssen. In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Palladium-Katalysatoren und Liganden gefunden, die eine größere thermische Stabilität besitzen und durch eine höhere Umsatzrate eine Verringerung der Katalysatormenge erlauben. Einen der bekanntesten stellten *W. A. Herrmann* und *M. Beller* vor; den leicht zugänglichen Palladacyclus **53**.<sup>37</sup>



**53**, R = oTol

**Abbildung 19.** *Herrmann-Beller-Katalysator.*

#### 4.1.2 Oxidative Addition (1)

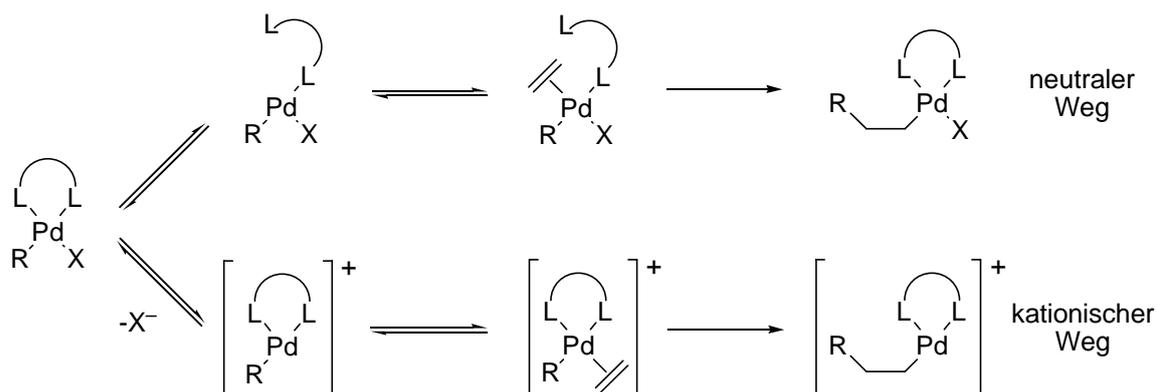
Den Anfang des Katalysezyklus der *Heck*-Reaktion bildet die oxidative Addition einer Halogenverbindung **4** an den Palladium(0)-Katalysator **3** unter Bildung der Palladium(II)-Spezies **5**. Im Allgemeinen wird bei der oxidativen Addition eines  $\text{sp}^2$ -Halogenids an den Metall(0)- $\text{d}^{10}$ -Komplexe ein einstufiger, konzertierter Mechanismus angenommen.<sup>6b</sup> Die Reaktivität der Substrate nimmt in der Reihenfolge  $\text{X} = \text{I} > \text{OTf} > \text{Br} \gg \text{Cl}$  mit der Qualität der Abgangsgruppe ab.

#### 4.1.3 Koordination des Alkens und Insertion (2 / 3)

Nach der oxidativen Addition kommt es zur Koordination zwischen der Palladium(II)-Spezies **5** und einem Alken **6**.

In der nachfolgenden Insertion findet die Bildung der neuen C-C-Bindung statt. Dieser Schritt ist von entscheidender Bedeutung für die beobachtete Regio- und Stereokontrolle. Voraussetzung für diesen Schritt ist die Generierung einer freien Koordinationsstelle am Palladium unter Verlust eines Liganden. Bei elektronenarmen oder nicht aktivierten Olefinen lässt sich die Regioselektivität der Insertion leicht vorhersagen.

Hierbei verläuft die Insertion sterisch kontrolliert, d. h. der Alkenyl- oder Arylrest wird im Allgemeinen an der geringer substituierten Position eingeführt. Im Fall elektronenreicher Olefine ist die Vorhersage der Regioselektivität des Insertionsschrittes schwieriger, da neben den sterischen Faktoren auch die elektronischen Faktoren von größerer Bedeutung sind.<sup>38</sup> Die Insertion des Alkens in die Pd-C-Bindung kann laut *T. Hayashi* und *W. Cabri* auf einem neutralen oder einem kationischen Reaktionsweg erfolgen (Abbildung 20).<sup>39</sup>

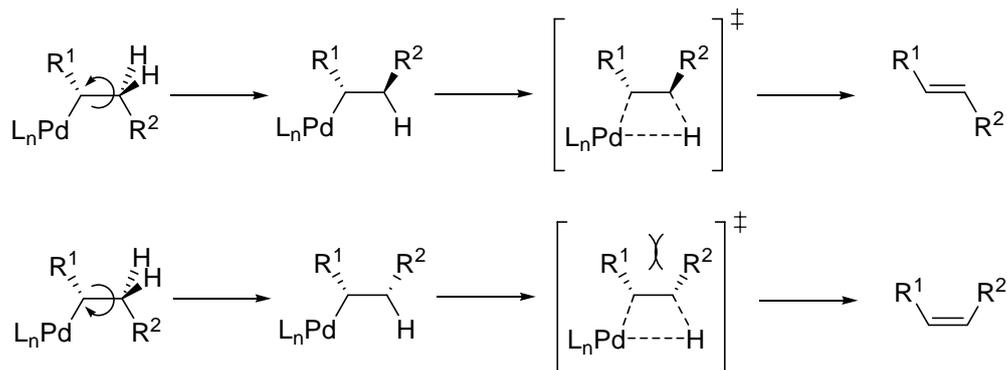


**Abbildung 20.** Koordinations-Insertions-Mechanismus.

Es wird angenommen, dass elektronenreiche Alkene und Aryl- bzw. Vinyltriflate aufgrund der schwachen Pd-OTf-Bindung den kationischen Reaktionsweg beschreiben,<sup>40</sup> während elektronenarme Alkene und Halogenide wegen der stärkeren Pd-Halogenid-Bindung dem neutralen Reaktionsweg folgen. Wichtig wird die Unterscheidung beider Reaktionswege bei enantioselektiven *Heck*-Reaktionen mit zweizähligen Liganden. Beim kationischen Weg ist der zweizählige Ligand ununterbrochen mit dem Katalysator verbunden und kann deshalb eine maximale asymmetrische Induktion auf das Substrat ausüben. Beim neutralen Weg sollten wegen der partiellen Abspaltung des Liganden geringere Selektivitäten zu erwarten sein.

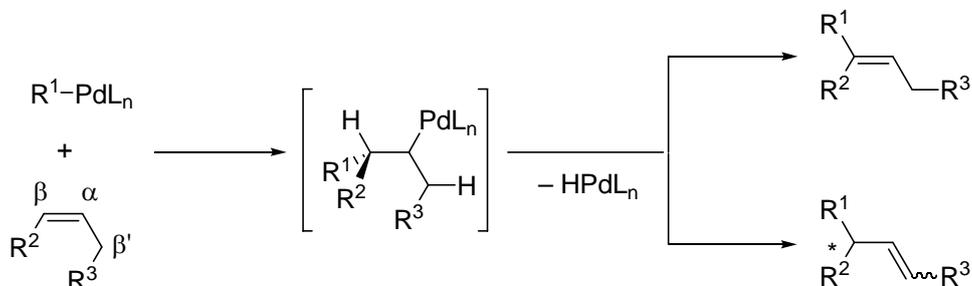
#### 4.1.4 Innere Rotation und $\beta$ -Hydrid-Eliminierung (4 / 5)

Die  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung ist formal die Umkehrung der Insertion und benötigt eine *syn*-coplanare Anordnung von  $\beta$ -ständigem Wasserstoff und Metallatom. Gewährleistet wird dies durch die Möglichkeit einer inneren Rotation. Diese *syn*-Eliminierung ist kinetisch kontrolliert und führt bis auf wenige Ausnahmen stereospezifisch zur *E*-Doppelbindung (Abbildung 21).



**Abbildung 21.** Innere Rotation und  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung.

Sind jedoch zwei  $\beta$ -Wasserstoff-Atome vorhanden, kann zwischen ihnen nicht unterschieden werden und man erhält zwei isomere Produkte (Abbildung 22).



**Abbildung 22.**  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung.

Die zugesetzte Base ermöglicht durch Protonabstraktion von  $L_nPdH$  die Regenerierung der aktiven Katalysatorspezies und somit den Eintritt in den nächsten Katalysezyklus. Fehlt ein eliminierbares  $\beta$ -Wasserstoffatom oder ist die erforderliche *syn*-Orientierung aus stereochemischen Gründen nicht möglich, so dass die Termination auch durch nukleophile Substitution am Palladium, reduktive Eliminierung eines Liganden oder unter Umständen eine erneute Insertion eines zweiten Alkens oder Alkins in die Palladium-Alkyl- $\sigma$ -Bindung erfolgen kann. In diesen Fällen ist die *Heck*-Reaktion fähig komplexe Strukturen in sogenannten Domino-Reaktionen<sup>6g,6h</sup> aufzubauen.

### 4.1.5 Anwendung in Domino-Reaktionen

Die sogenannte *Zipper*-Reaktion (Abbildung 23) verdeutlicht das Auftreten von Domino-Reaktionen bei nicht möglicher  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung. Diese Reaktion, mit der nach vierfacher Carbopalladierung durch Kohlenmonoxid-Einlagerung und reduktiver Eliminierung aus dem linearen Vorläufer **54** der komplexe Pentacyclus **55** erhalten werden kann stammt aus dem Arbeitskreis von *E. Negishi*.<sup>41</sup>

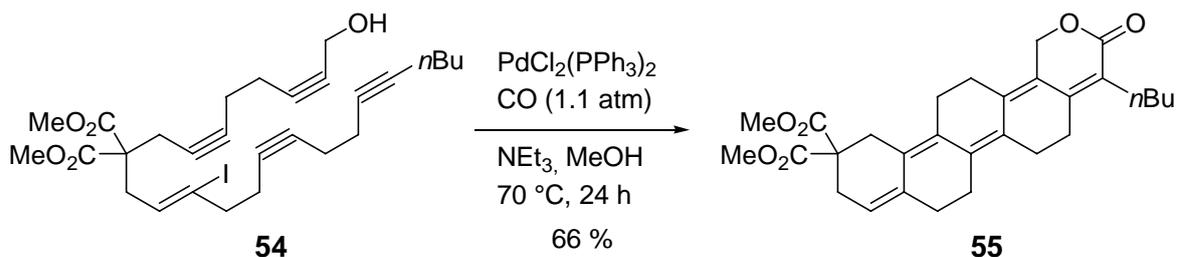


Abbildung 23. *Zipper*-Domino-Reaktion nach *Negishi*.

### 4.1.6 Die Heck-Reaktion in der Naturstoffsynthese

Im Arbeitskreis von *L. F. Tietze* wurde eine effiziente Synthese von Steroiden und Steroidanaloga durch eine zweifache *Heck*-Reaktion entwickelt (Abbildung 24).<sup>42</sup> Das (*Z*)-Vinylbromid **56** konnte aufgrund der höheren Reaktivität von Vinylbromiden gegenüber Bromaromaten diastereoselektiv intermolekular mit dem Inden **57** verknüpft werden. Die anschließende intramolekulare *Heck*-Reaktion unter Verwendung des von *W. A. Herrmann* und *M. Beller* entwickelten Palladacyclus **53** führte zum Steroid-Derivat **58**.

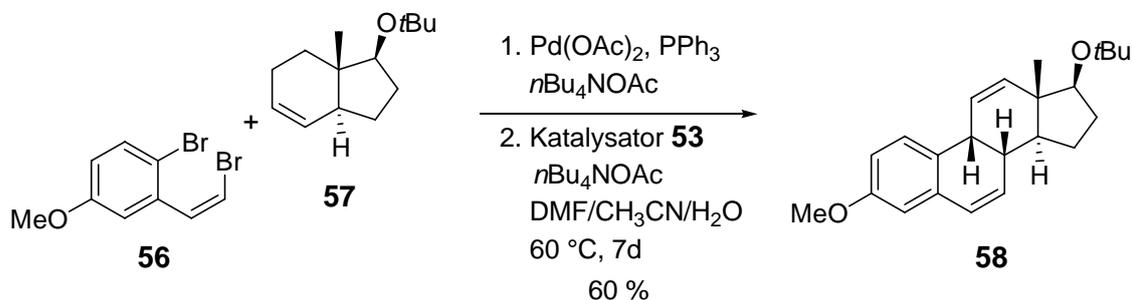
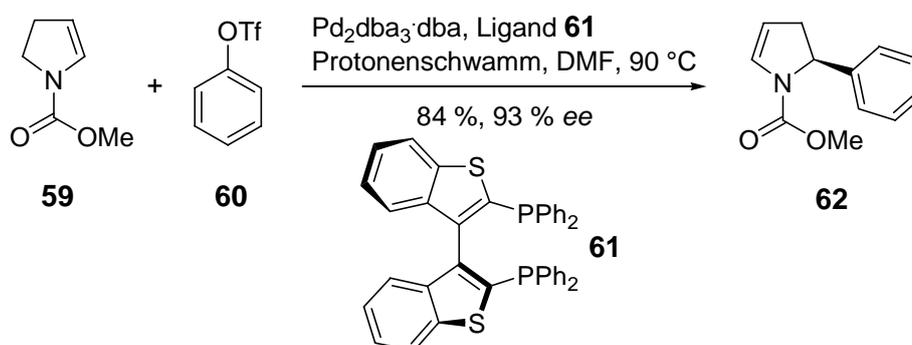


Abbildung 24. Steroid-Synthese nach *Tietze*.

### 4.1.7 Enantioselektive Heck-Reaktion

Ebenfalls im Arbeitskreis von *L. F. Tietze* wurde die regio- und enantioselektive Heck-Reaktion untersucht.<sup>43</sup> Die intermolekulare Heck-Reaktion des N-substituierten Pyrrolins **59** mit Aryltriflat **60** in Gegenwart des chiralen Liganden (*S*)-BITIANP (**61**) liefert das Aryl-Pyrrolin **62** in hoher Regioselektivität, guter Ausbeute und 93 % *ee*.



**Abbildung 25.** Enantioselektive Heck-Reaktion nach *Tietze*.

## 4.2 Die Wacker-Oxidation

Als *Wacker-Oxidation* bezeichnet man eine Palladium(II)-katalysierte oxidative Funktionalisierung von Alkenen. Seit den 50er Jahren bediente sich die damalige *Hoechst AG* dieser Art der Reaktion um Acetaldehyd in industriellem Maßstab aus Ethylen herzustellen.<sup>44</sup> Viele Naturstoffsynthesen<sup>6c</sup> zeigen, dass das Interesse an der *Wacker-Oxidation*, insbesondere hinsichtlich der oxidativen Cyclisierung zur Synthese von Sauerstoff- und Stickstoffheterocyclen, ständig wächst. Mit Hilfe verschiedener Markierungsexperimente und detaillierter kinetischer Studien wurde ein Katalysezyclus für den Wacker-Prozess vorgeschlagen, der am Beispiel des Ethylens gezeigt wird (Abbildung 26).<sup>45</sup>

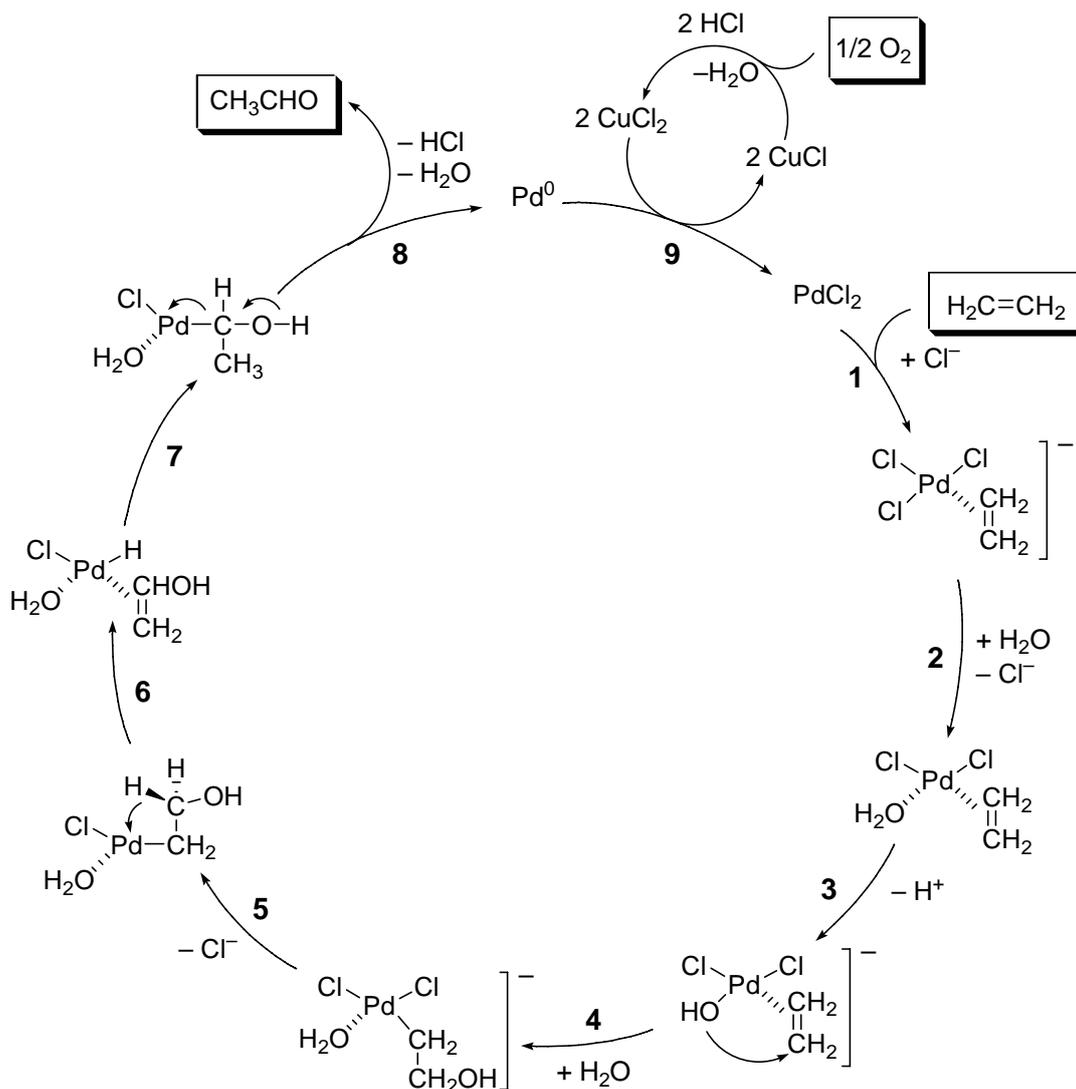


Abbildung 26. Mechanismus der Wacker-Oxidation.

#### 4.2.1 Reaktionsverlauf

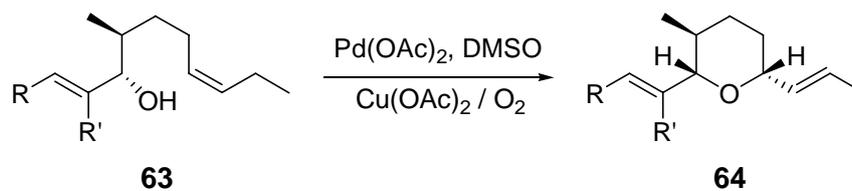
Den Schlüsselschritt der Wacker-Oxidation bildet die elektrophile Aktivierung der Doppelbindung des Alkens durch Komplexierung (1) an die  $\text{Pd}(\text{II})$ -Spezies, unmittelbar gefolgt von der Addition (2) eines Nucleophils wie Wasser. Der nucleophile Angriff (4) am koordinierten Ethylen erfolgt durch  $\text{OH}^-$ . Dies ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion. In wässrigem Medium verläuft der Wacker-Prozess über eine intermediäre Oxypalladierung, d.h. Addition von  $\text{Pd}$  und  $\text{OH}^-$  an die C-C-Doppelbindung. Die Bildung des  $\alpha$ -Hydroxyethylkomplexes aus dem  $\beta$ -Hydroxyethylkomplex verläuft vermutlich über eine  $\beta$ -Hydrideliminierung (6) mit anschließender Insertion (7). Im letzten Schritt (8) wird dann die Carbonylverbindung freigesetzt.

Der Katalysezyklus der Oxidation der Alkene mit Sauerstoff erfordert allerdings zwei zusätzliche Schritte; die Reoxidation (**9**) von Pd(0) zu Pd(II) mit CuCl<sub>2</sub> und die Verwendung von Sauerstoff, um CuCl zu reoxidieren.

In der intramolekularen Variante der *Wacker*-Oxidation hat das Alkylpalladium-Intermediat verschiedene Möglichkeiten weiterzureagieren.<sup>46</sup> Der einfachste Fall ist die *syn*-β-Palladiumhydrid-Eliminierung. Weiterhin kann durch CO-Insertion ein neues Intermediat entstehen, das nach Alkohololyse eine Esterfunktionalität ergibt. Fehlt ein eliminierbares β-Hydrid oder kann die erforderliche *syn*-Orientierung des Palladiums und des β-ständigen Wasserstoffatoms aus stereochemischen Gründen nicht eingenommen werden, so kann die Termination auch nach einem weiteren C-C-Verknüpfungsschritt durch die Insertion des Alkyl-Palladiumkomplexes in ein Alken erfolgen. Die Anwendung der Palladium(II)-Katalyse für die Oxidation von Alkenen erfordert aufgrund der schlechten Löslichkeit der Alkene unter Standard-*Wacker*-Bedingungen den Einsatz von polaren Lösungsmitteln. Während sich Dimethylformamid als Solvens zur Durchführung regioselektiver Oxidationen herausgestellt hat, führen Alkohole hierbei oft zu Gemischen. Alternativ dazu lässt sich die Oxidation unter Phasen-Transfer-Katalyse oder unter Verwendung von Polymer-gebundenen Katalysatoren durchführen. Kritisch ist jedoch die Wahl des geeigneten Reoxidationssystems. Kupfer(II)-Verbindungen sind zwar gute Reoxidanzien, dennoch führt Kupfer(II)-chlorid oft zur Chlorierung von Carbonylverbindungen. Beim Einsatz von Kupfer(I)-chlorid / Sauerstoff kann diese Nebenreaktion allerdings weitgehend reduziert werden. Eine weitere Alternative ist die Verwendung stöchiometrischer Mengen *para*-Benzochinon<sup>47</sup> oder eines DMSO / Sauerstoff-Systems.<sup>48, 49</sup>

#### 4.2.2 Die *Wacker*-Oxidation in der Naturstoffsynthese

Zahlreiche Naturstoffsynthesen, in denen eine *Wacker*-Oxidation als Schlüsselschritt verwendet wurde, belegen die Vielseitigkeit dieser Reaktion und demonstrieren ihre große Bandbreite an Anwendungsmöglichkeiten. Neben der Funktionalisierung der Alkene zu Methylketonen, Aldehyden und Acetalen hat insbesondere die Alkoxy-palladierung und Aminopalladierung von Alkenen zur Synthese von Sauerstoff- und Stickstoffheterocyclen beigetragen. Ein Beispiel für die intramolekulare Alkoxy-palladierung ist die Synthese des Tetrahydropyran-Bausteins **64** von Tetronomycin. *S. I. Murahashi* gelang es den δ,ε-ungesättigten Alkohol **63** mit Palladiumacetat als Katalysator und Kupfer(II)acetat unter Sauerstoffatmosphäre in einer intramolekularen Alkoxy-palladierung gefolgt von einer β-Hydrideliminierung umzusetzen (Abbildung 27).<sup>50</sup>

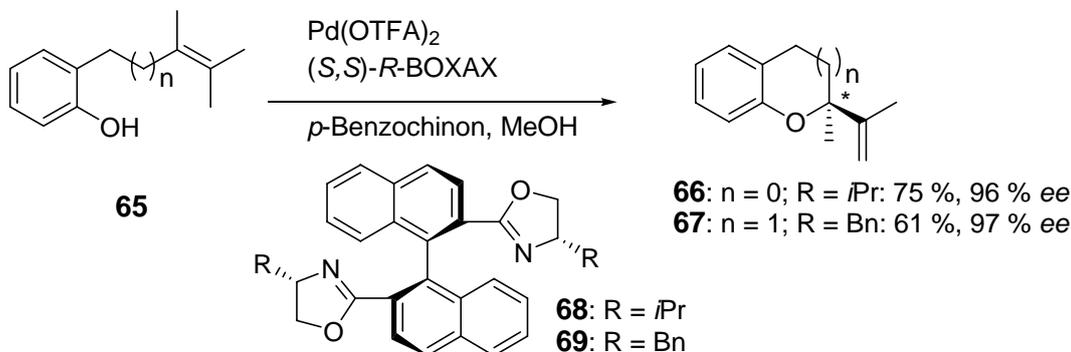


**Abbildung 27.** Intramolekulare Alkoxy-palladierung in der Synthese von Tetronomycin.

### 4.2.3 Enantioselektive *Wacker*-Reaktionen

Verglichen mit den asymmetrischen Reaktionen mit Palladium(0) als Katalysator, wurde den asymmetrischen Palladium(II)-katalysierten Reaktionen relativ wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Erst in den letzten zehn Jahren wurden hoehenantioselektive *Wacker*-Reaktionen mittels neuer chiraler Liganden und Katalysatoren möglich.

*T. Hayashi* und *Y. Uozumi* beschäftigten sich mit der intramolekularen Cyclisierung von *o*-Alkenylphenolen, welche einen effizienten Zugang zu Dihydrobenzofuranen und -pyranen darstellt.<sup>51</sup> Sie verwendeten Palladium-(II)-trifluoracetat als Katalysator und BOXAX-Liganden (**68** bzw. **69**) zur selektiven Synthese von Produkt **66** und **67**.

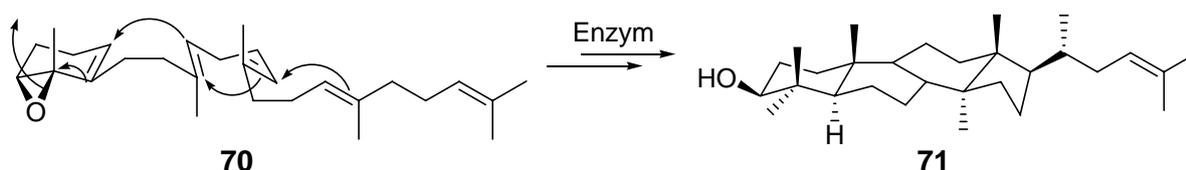


**Abbildung 28.** Enantioselektive Cyclisierung von *o*-Alkenylphenolen nach *Hayashi*.

## 5 Domino-Reaktionen

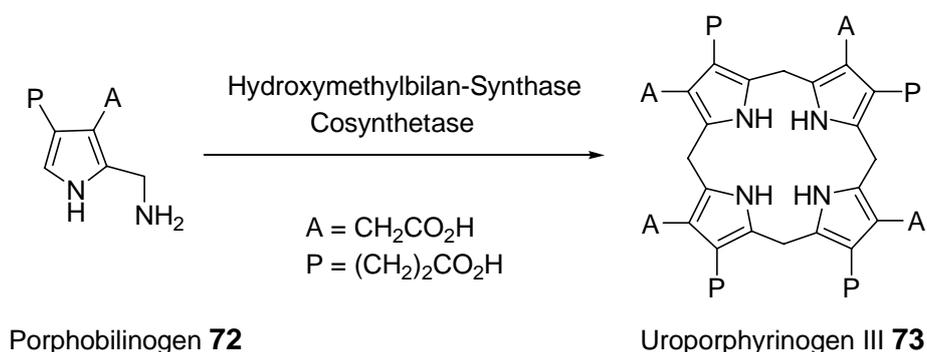
Die Aufgabe der organischen Chemie besteht nicht nur darin neue Strukturen und biologisch aktive Substanzen zu synthetisieren, sondern auch in der Bereitstellung industrieller Güter. Dies ist mit einem erheblichen Aufwand an Energie und Verbrauch von Ressourcen verbunden, die es nach heutigen Aspekten zu schonen gilt, zumal der Bedarf an chemisch gefertigten Substanzen steigt. Die Stärke von Domino-Reaktionen besteht darin, aus einfachen Substraten in wenigen Schritten komplexe Strukturen aufzubauen. Solche Reaktionen zeichnen sich häufig durch einfache Reaktionsführung, hohe Stereoselektivität und grosse Eleganz aus.<sup>5,6</sup>

In der Natur trifft man oft auf dominoartige Prozesse, z.B. bei der Biosynthese von Alkaloiden, Terpenen und Steroiden. Ein interessantes Beispiel ist die Cyclisierung von Squalenoxid (**70**) zu dem Steroidvorläufer Lanosterin (**71**) (Abbildung 29).<sup>52</sup>



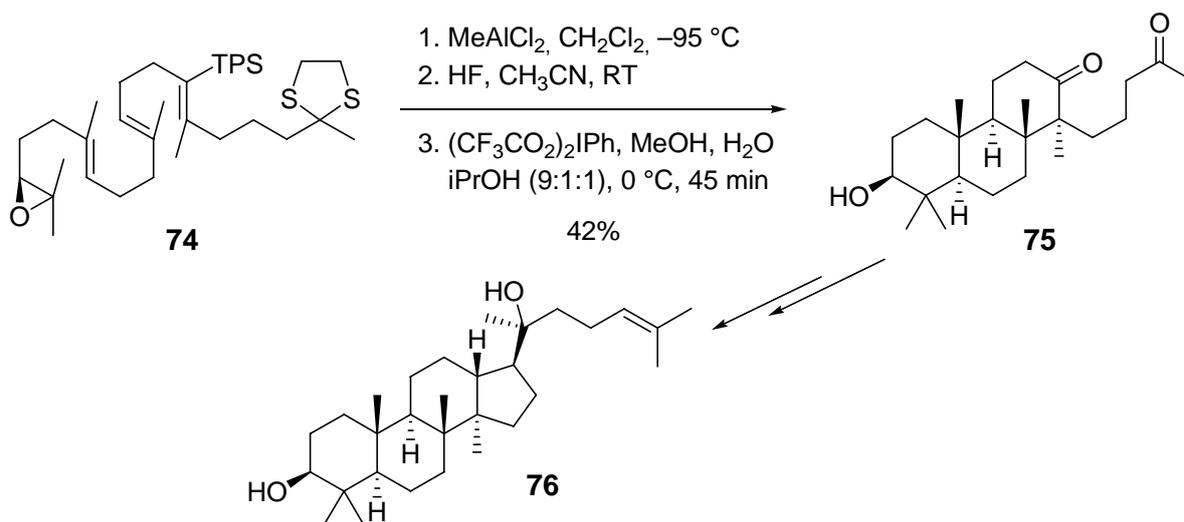
**Abbildung 29.** Biosynthese von Lanosterin (**71**).

Ein anderes Beispiel ist die effiziente Cyclotetramerisierung des Porphobilinogen (**72**) zum Uroporphyrinogen III (**73**), einem Bestandteil vieler essentieller Proteine, wie zum Beispiel Hämoglobin und Chlorophyll.<sup>53</sup>



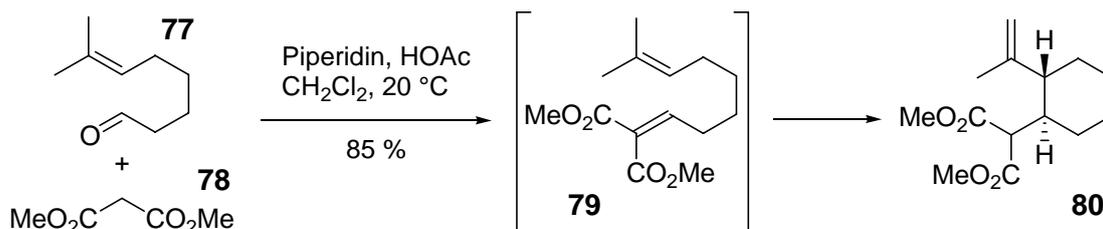
**Abbildung 30.** Biosynthese von Uroporphyrinogen III (**73**).

Diese in der Natur ablaufenden komplexen Reaktionen werden durch Multienzymkomplexe in den Zellen katalysiert, was ihre Nachahmung im Labor erschwert. Daher ist es wichtig analoge Domino-Prozesse zu entwickeln, die im Labor durchführbar sind. Ein Beispiel dafür ist die im Arbeitskreis *Corey* entwickelte biomimetische Synthese des Steroids Dammarendiol II (**76**) (Abbildung 31).<sup>54</sup> Die Schlüsselreaktion stellt die *Lewis*-Säure initiierte Domino-Cyclotrimerisierung des Epoxytriens **74** dar.



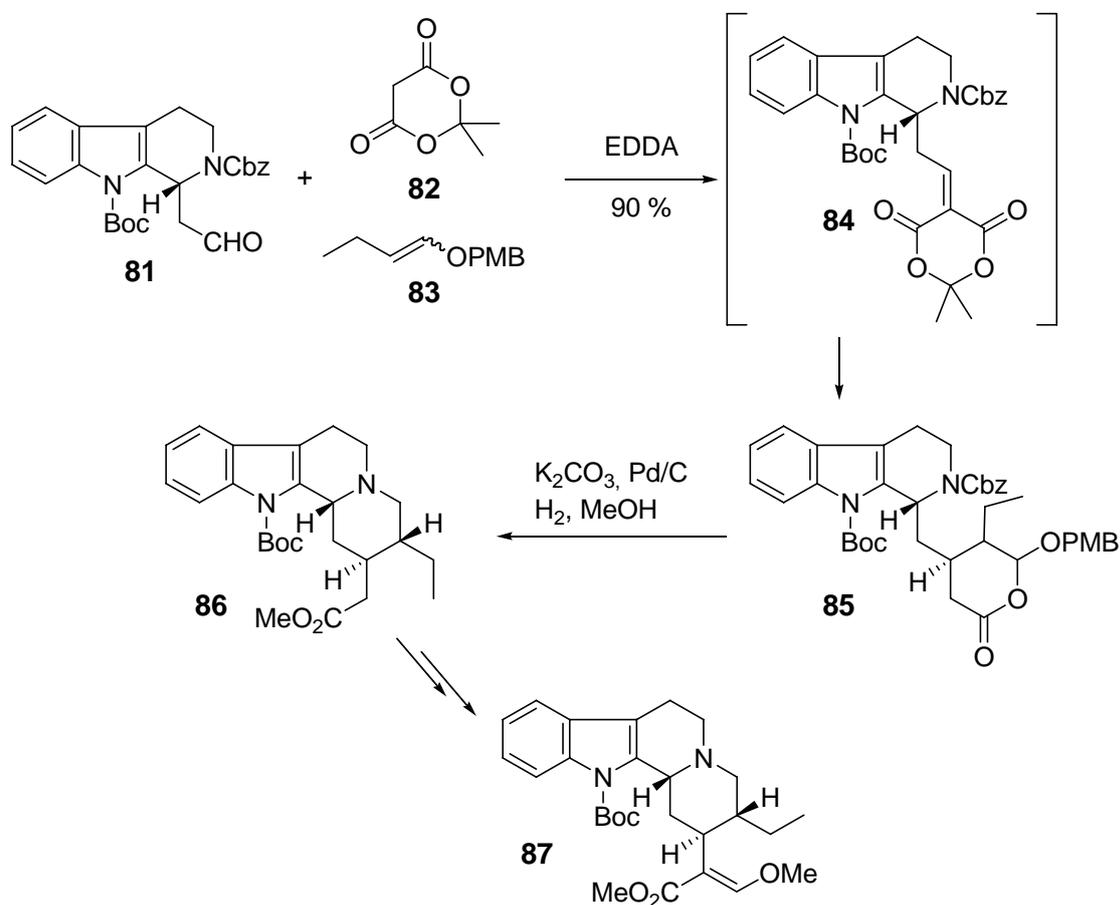
**Abbildung 31.** Synthese des Steroids Dammarendiol II (**76**).

Im Arbeitskreis *Tietze* sind Domino-Reaktionen wie beispielsweise die Domino-*Pictet-Spengler*-En-Reaktion,<sup>55</sup> die Domino-*Knoevenagel*-En-Reaktion<sup>7</sup> und die Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion<sup>56</sup> entwickelt worden. Durch die Domino-*Knoevenagel*-En-Reaktion als hochstereoselektive Synthesemethode für *trans*-1,2-disubstituierte Cyclohexane und Cyclopentane konnte in einer enantioselektiven Synthese das Sesquiterpen Veticadinol erhalten werden.<sup>57</sup> Die *Knoevenagel*-Reaktion von Dimethylmalonat **78** mit dem Aldehyd **77**, der eine En-Komponente enthält, ergab das Dien **79**, das durch En-Reaktion zum *trans*-1,2-disubstituierten Cyclohexan **80** umgewandelt wurde (Abbildung 32).



**Abbildung 32.** Domino-*Knoevenagel*-En-Reaktion nach *Tietze*.

Die ebenfalls im Arbeitskreis *Tietze* entwickelte *Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder*-Reaktion ermöglichte einen effizienten und eleganten Zugang zum Indolalkaloid Hirsutin (**87**) (Abbildung 33).<sup>58</sup>



**Abbildung 33.** Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion nach *Tietze* zur Synthese von Hirsutin (**87**).

Die *Knoevenagel*-Kondensation des enantiomerenreinen Aldehyds **81** mit *Meldrum*-Säure (**82**) lieferte das 1,3-Oxabutadien **84**, welches sofort eine hetero-*Diels-Alder*-Reaktion mit dem Vinylether **85** einging. Dies geschah mit einer ausgezeichneten 1,3-Induktion von  $>25:1$ . In einem Eintopfprozess wurde das Rohprodukt mit Methanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat versetzt und mit Palladium auf Aktivkohle hydriert. Der dabei entstehende Aldehyd reagiert mit dem freien Amin zu einem Enamin, das stereoselektiv zu **86** hydriert werden konnte. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, Kondensation mit Ameisensäuremethylester und Behandlung mit Diazomethan konnte enantiomerenreines Hirsutin (**87**) erhalten werden.

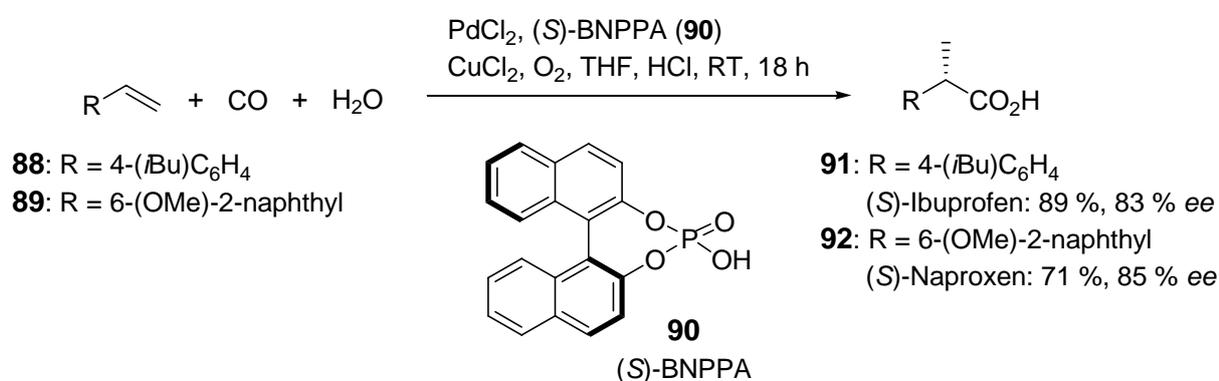
Nach *L. F. Tietze*<sup>6g</sup> werden die einzelnen Verknüpfungsschritte Reaktionskategorien zugeordnet und die Dominoprozesse durch Art und Reihenfolge der vollzogenen Schritte beschrieben (Tabelle 4). Als Hauptkriterium der schematischen Klassifizierung wurde die reaktive Spezies - Kation, Anion oder Radikal - gewählt, die im allgemeinen in einer einleitenden Reaktion gebildet wird. Bei den meisten Domino-Reaktionen sind die beiden ersten Transformationen gleichen Typs, wobei die anionisch-anionischen Reaktionen am häufigsten vertreten sind. Bei der überwiegenden Zahl der Domino-Reaktionen verlaufen zudem die zweiten und nachfolgenden Schritte intramolekular. Eine Vielzahl der möglichen Permutationen ist bereits bekannt, jedoch lässt diese Art von Reaktionsführung soviel Raum, dass sie aktueller Gegenstand intensiver Forschung vieler Arbeitsgruppen ist.

1. Transformation	2. Transformation
kationisch	kationisch, anionisch, radikalisch oder pericyclisch
anionisch	anionisch, kationisch, radikalisch oder pericyclisch
radikalisch	radikalisch, kationisch, anionisch oder pericyclisch
pericyclisch	pericyclisch, kationisch, anionisch oder radikalisch
photochemisch	anionisch oder radikalisch
carbenoid	
übergangsmetallinduziert	
oxidiert/reduziert	
enzymatisch	

**Tabelle 4.** Klassifizierung von Domino-Prozessen nach *Tietze*.

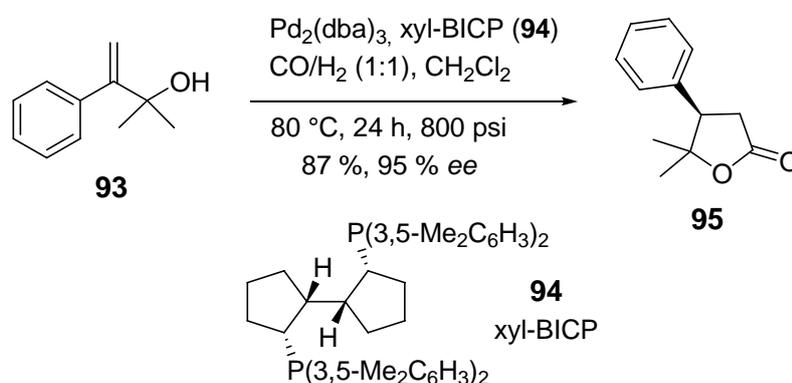
## 6 Carbonylierungen

Die Palladium-katalysierte Carbonylierung von organischen Verbindungen stellt eine der effizientesten Methoden zur C<sub>1</sub>-Verlängerung dar. Eine wichtige Anwendung fand diese Methode beispielsweise in der enantioselektiven Synthese von  $\alpha$ -Arylpropionsäuren. Zu diesen entzündungshemmende Verbindungen gehören unter anderem (*S*)-Ibuprofen (**91**) und (*S*)-Naproxen (**92**), welche in hohen Ausbeuten, einer guten Enantioselektivität und regioselektiv unter milden Bedingungen durch Palladium-katalysierte Hydrocarboxylierung aus dem Styren **88** bzw. dem Naphthalin **89** hergestellt werden konnten (Abbildung 34).<sup>59</sup>



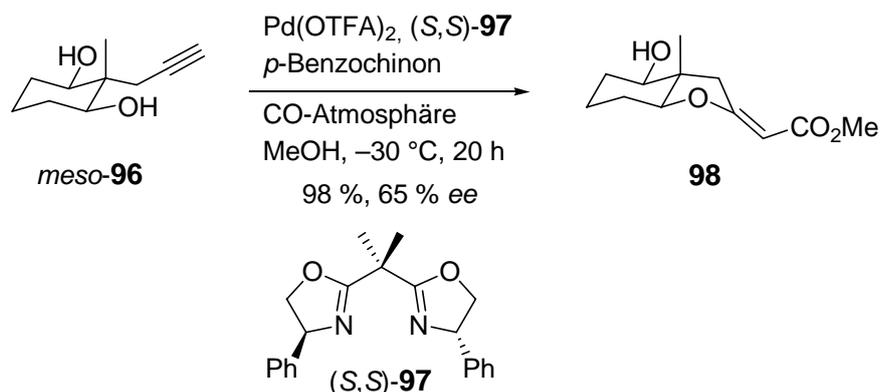
**Abbildung 34.** Hydrocarboxylierung zur Synthese von (*S*)-Ibuprofen (**91**) und (*S*)-Naproxen (**92**).

Zhang *et al.* beschrieben eine hoch enantioselektive Palladium-katalysierte Cyclocarbonylierung von  $\beta$ -Allylalkoholen zur Synthese von Lactonen.<sup>60</sup> Unter Verwendung des chiralen xyl-BICP-Liganden (**94**) wurde das Lacton **95** in einer Ausbeute von 87 % und einem Enantiomerenüberschuss von 95 % erhalten, welches der zum damaligen Zeitpunkte höchste literaturbekannte *ee*-Wert für diese Verbindung war.



**Abbildung 35.** Enantioselektive Cyclocarbonylierung zur Synthese von Lactonen.

Das erste Beispiel für eine Palladium(II)-katalysierte asymmetrische Cyclisierungs-Carbonylierungs-Sequenz wurde von *Kato et al.* beschrieben.<sup>61</sup> Sie setzten das cyclische *meso*-2-Methyl-2-propargyl-1,3-diol (**96**) in Gegenwart von Palladium(II)trifluoacetat, *p*-Benzochinon und des chiralen Bisoxazolin-Liganden **97** um und erhielten so (*E*)-Bicyclo- $\beta$ -alkoxyacrylat **98** in 98 % Ausbeute und einer Enantioselektivität von 65 % *ee* (Abbildung 36).



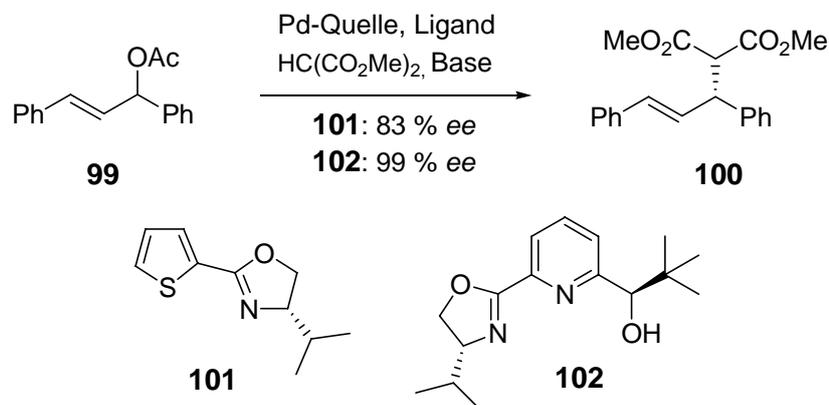
**Abbildung 36.** Palladium(II)-katalysierte asymmetrische Cyclisierungs-Carbonylierungs-Reaktion nach *Kato*.

## 7 Heterocyclische Liganden in der Übergangsmetallkatalyse

Die Reaktivität von Metallkomplexen in der Übergangsmetallkatalyse wird maßgeblich durch die Donoreigenschaften der verwendeten Liganden beeinflusst. Bei der Verwendung elektronisch oder sterisch unterschiedlicher Liganden kann die Reaktivität eines Katalysatorsystems stark verändert werden.

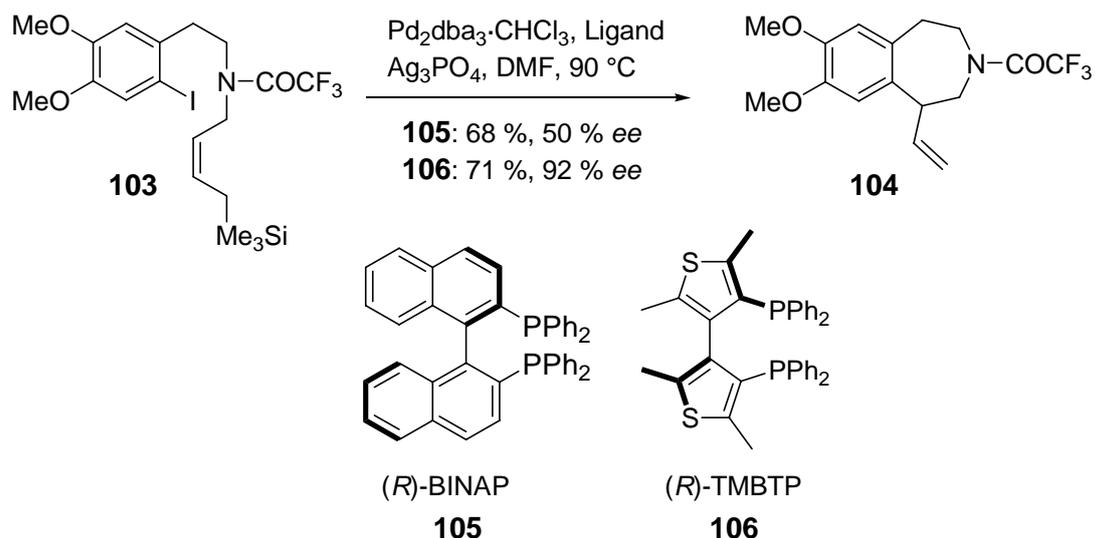
Bei heterocyclischen Liganden unterscheidet man zwischen zwei Typen: Bei Liganden des ersten Typs wirkt das Heteroatom des Heterocyclus selbst als Elektronenpaardonor für das Übergangsmetall. Beim zweiten Typ beeinflusst das Heteroatom des Heterocyclus lediglich die elektronischen Verhältnisse am eigentlichen Donor.

Der Thiophen-Oxazolin-Ligand **101** aus dem Arbeitskreis *Williams* ist ein Beispiel für Liganden des ersten Typs.<sup>62</sup> Als S-N-Ligand katalysiert er die Umsetzung des Allylacetats **99** mit Malonsäuredimethylester in 83 % *ee*. *Moberg* untersuchte den Pyridin-Liganden **102**, der die Standardtransformation mit 99 % *ee* katalysierte (Abbildung 37).<sup>63</sup>



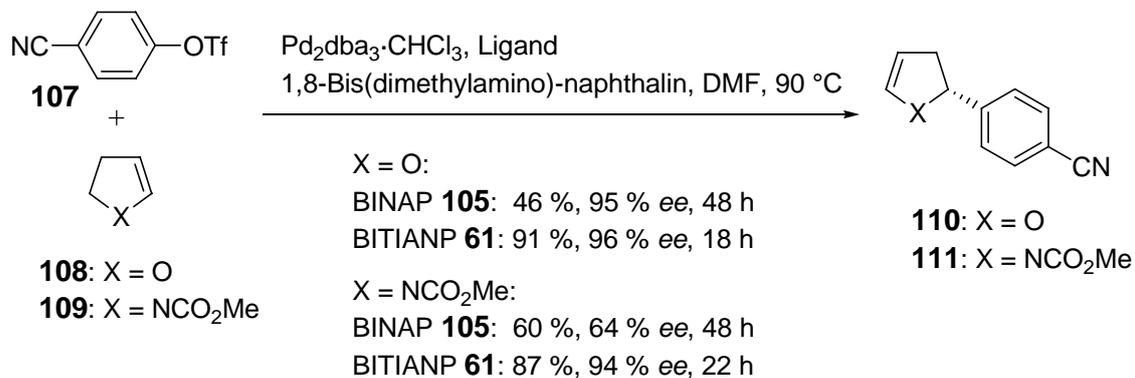
**Abbildung 37.** Asymmetrische allylische Substitution mit Allylacetat **99**.

Durch den Einsatz des chiralen Benzothiophen-Liganden TMBTP **106** von *Sannicoló* gelang im Arbeitskreis *Tietze* die enantioselective *Heck*-Reaktion von **103** in 92 % *ee* bei 71 % Ausbeute (Abbildung 38).<sup>64</sup> Der BINAP-Ligand **105** erzielt in dieser Reaktion dagegen nur 50 % *ee* bei 68 % Ausbeute.



**Abbildung 38.** Enantioselective intramolekulare *Heck*-Reaktionen mit heterocyclischen Liganden.

Auch in den asymmetrischen intermolekularen *Heck*-Reaktionen übertrifft ein heterocyclischer Ligand – hier BITIANP **61** (s. Abb. 35) – den BINAP-Liganden **105**. Aus *p*-Cyanophenyltriflat (**107**) können innerhalb kurzer Zeit das Dihydrofuran **110** und das Dihydropyrrol **111** in hoher Ausbeute und sehr guter Enantioselektivität gebildet werden (Abbildung 39).



**Abbildung 39.** Asymmetrische intermolekulare *Heck*-Reaktion mit heterocyclischen Liganden.

## AUFGABENSTELLUNG

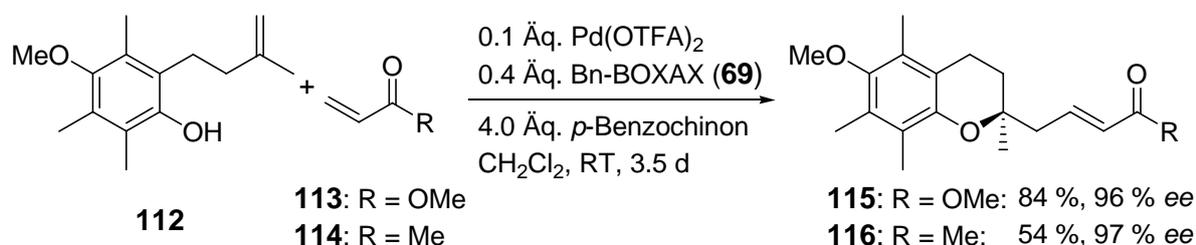
### 1 Stand der Forschung zu Beginn der Arbeit

In der modernen Synthesechemie ist die Entwicklung innovativer und ressourcenschonender Prozesse unter Berücksichtigung von ökologischen und ökonomischen Gesichtspunkten von stetig wachsendem Interesse. Diesen Ansprüchen werden Domino-Reaktionen gerecht, die den Aufbau komplexer Moleküle ausgehend von einfachen Substraten in wenigen Syntheseschritten ermöglichen. Sie zeichnen sich ebenfalls häufig durch hohe Stereoselektivität und einfache Reaktionsführung aus. Zudem kann durch die Anwendung einer Domino-Reaktion die Menge unerwünschter Abfallprodukte, sowie das Volumen der benötigten Lösungs- und Eluationsmittel gegenüber einer schrittweisen Reaktionsführung deutlich reduziert werden.

Die allgemeine Definition der Domino-Reaktion nach *L. F. Tietze* sei an dieser Stelle wiedergegeben.<sup>6a,6g,6e</sup>

„Unter einer Domino-Reaktion ... verstehen wir zwei oder mehr nacheinander ablaufende Transformationen, in denen unter Bindungsknüpfung oder Fragmentierung die jeweils nachfolgende Reaktion an den im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolgt.“

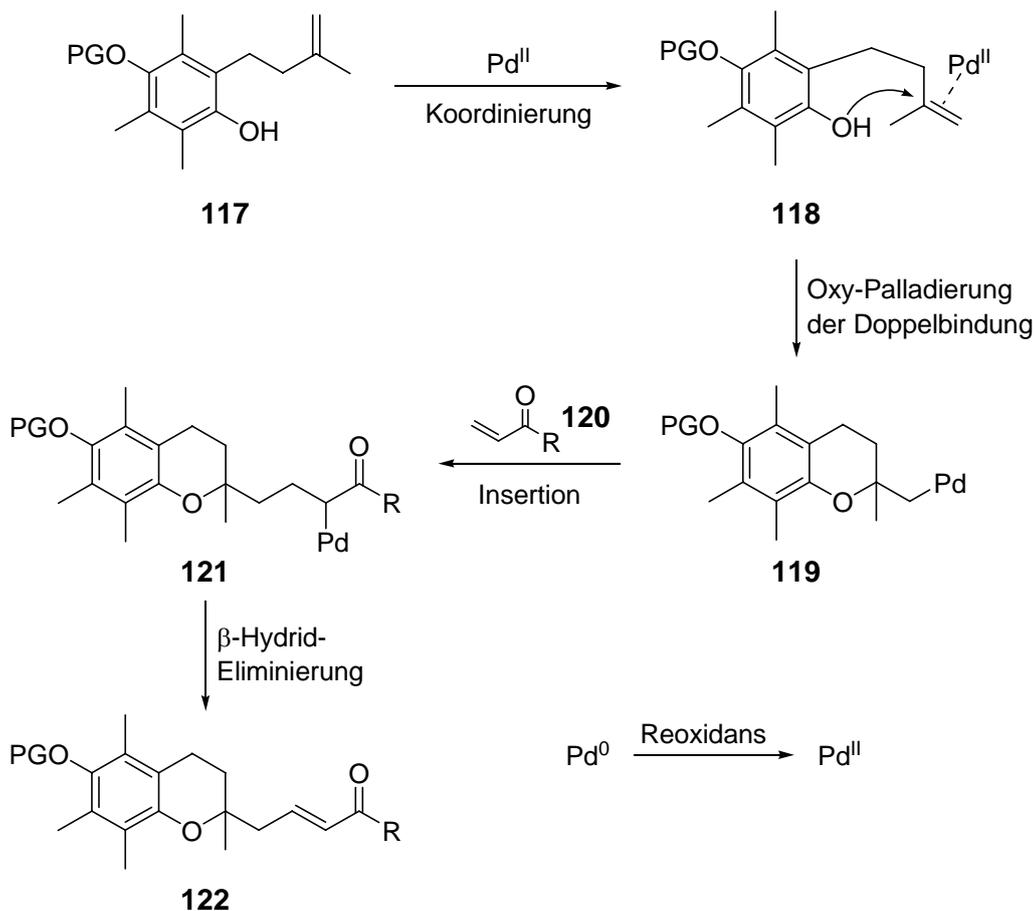
Ein Beispiel für diesen Reaktionstyp stellt die im Arbeitskreis *Tietze* entwickelte Domino-Wacker-Heck-Reaktion dar.<sup>56</sup> Sie ermöglicht den Aufbau des Chroman-Grundgerüsts von Vitamin E (**1**) unter Verwendung eines chiralen Liganden **69** mit einem Enantiomerenüberschuss von 96 % und 84 % Ausbeute für die Reaktion mit Methylacrylat (**113**) bzw. 97 % *ee* und 54 % Ausbeute für die Umsetzung mit Methylvinylketon (**114**) (Abbildung 40).



**Abbildung 40.** Domino-Wacker-Heck-Reaktion zum Aufbau des Chroman-Grundgerüsts von Vitamin E (**1**).

Zum besseren Verständnis der Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion ist ihr postulierter Mechanismus in Abbildung 41 schematisch dargestellt.

Bei der ersten der beiden aufeinanderfolgenden Palladium-katalysierten Teilreaktionen handelt es sich um eine intramolekulare *Wacker-Cyclisierung*. Hierbei folgt der Koordination des Palladium(II)-Komplexes die Oxy-Palladierung der Doppelbindung durch die Hydroxygruppe unter Bildung des stereogenen Zentrums an C-2. Durch Verwendung eines chiralen Liganden ist eine stereoselektive Reaktionsführung möglich. Der gebildete  $\sigma$ -Palladiumkomplex **119** kann wegen des Fehlens von Wasserstoffatomen in  $\beta$ -Position zum Palladium keine  $\beta$ -Hydrideliminierung eingehen. Es erfolgt daher eine intermolekulare *Heck*-Reaktion mit dem in der Reaktionslösung vorliegenden Alken **120**. Nach Insertion des  $\sigma$ -Palladiumkomplexes **119** in die Doppelbindung des Alkens **120** unter Bildung von **121** und nachfolgender  $\beta$ -Hydrideliminierung erhält man das Produkt **122** der Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion sowie eine Palladium(0)-Spezies. Anschließend erfolgt die Regeneration des Palladium(II)-Katalysators durch ein geeignetes Oxidationsmittel wie *p*-Benzochinon, wodurch der nächste Katalysezyclus ermöglicht wird.



**Abbildung 41.** Postulierter Mechanismus der Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion.

## 2 Zielsetzung der Arbeit

Mit der im Arbeitskreis *Tietze* entwickelten Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion steht eine effiziente Methode zum enantioselektiven Aufbau des Chroman-Grundgerüsts von Vitamin E (**1**) unter gleichzeitiger Einführung eines Teils der Seitenkette zur Verfügung. Im ersten Teil dieser Arbeit sollte daher die Vervollständigung der Totalsynthese von Vitamin E (**1**) durchgeführt werden. Hierzu war zunächst ein entsprechendes C<sub>11</sub>-Fragment zu synthetisieren, welches mit dem Produkt **122** der Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion gekuppelt und durch nachfolgende chemische Transformationen in Vitamin E (**1**) überführt werden sollte.

Im zweiten Teil der Arbeit sollte die Domino-Reaktion hinsichtlich der relativ langen Reaktionszeit (3.5 Tage) sowie der hohen erforderlichen Mengen an Katalysator (10 mol-%) und chiralem Ligand (40 mol-%), die eine industrielle Anwendung dieser Reaktion erschweren, optimiert werden.<sup>65</sup> Hierzu waren neue heterocyclische chirale Biaryl-Liganden sowie andere ausgewählte literaturbekannte Liganden herzustellen und in der Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion einzusetzen.

Der dritte Teil dieser Arbeit war der Entwicklung eines neuartigen stereoselektiven Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Prozesses vorbehalten, der durch Palladium-katalysierte Umsetzung des Phenols **117** mit einem Nukleophil unter einer CO-Atmosphäre erfolgen sollte. Bei Zusatz eines Alkohols als Nukleophil sollte mittels dieses neuartigen Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Prozesses der enantioselektive Aufbau des Chroman-Grundgerüsts von Vitamin E (**1**) mit einer Esterfunktionalität an C-1 möglich sein. Verbindungen dieser Art ließen sich in Anlehnung an literaturbekannte Methoden ebenfalls in Vitamin E (**1**) überführen. Schließlich sollte das Anwendungsspektrum dieses neuen Reaktionsprozesses durch Variation der Reaktionspartner bzw. Reaktionsparameter untersucht werden.

Aus diesen Überlegungen ergaben sich folgende Teilaufgaben:

- Synthese eines C<sub>11</sub>-Fragments und Vervollständigung der Totalsynthese von Vitamin E (**1**).
- Synthese und Einsatz ausgewählter literaturbekannter chiraler Liganden in der Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion.
- Synthese neuer chiraler heterocyclischer Biaryle und deren Untersuchung in der Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion.

- Entwicklung und Optimierung eines neuartigen enantioselektiven Domino-*Wacker-CO*-Insertions-Prozesses.
- Anwendung des Domino-*Wacker-CO*-Insertions-Prozesses auf unterschiedliche Nukleophile und phenolische Systeme.

### 3 Planung der Arbeit

#### 3.1 Enantioselektive Totalsynthese von Vitamin E

Ausgehend vom Produkt der Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion sollte die enantioselektive Totalsynthese von Vitamin E (**1**) in wenigen Syntheseschritten vervollständigt werden, wobei sich die ausgezeichnete Enantioselektivität des Domino-Produktes auf das Zielmolekül übertragen ließe. Neben dem für die Domino-Reaktion benötigten benzylgeschützten Phenol **126**, welches ausgehend von Trimethylhydrochinon (**2**) über sechs Stufen in 55 % Gesamtausbeute zugänglich ist, sollte zunächst das Vinyljodid **123** aus kommerziell erhältlichem, enantiomerenreinem (*R*)-Citronellol (**124**) durch Oxidation und nachfolgende *Wittig*-Reaktion bereitgestellt werden.

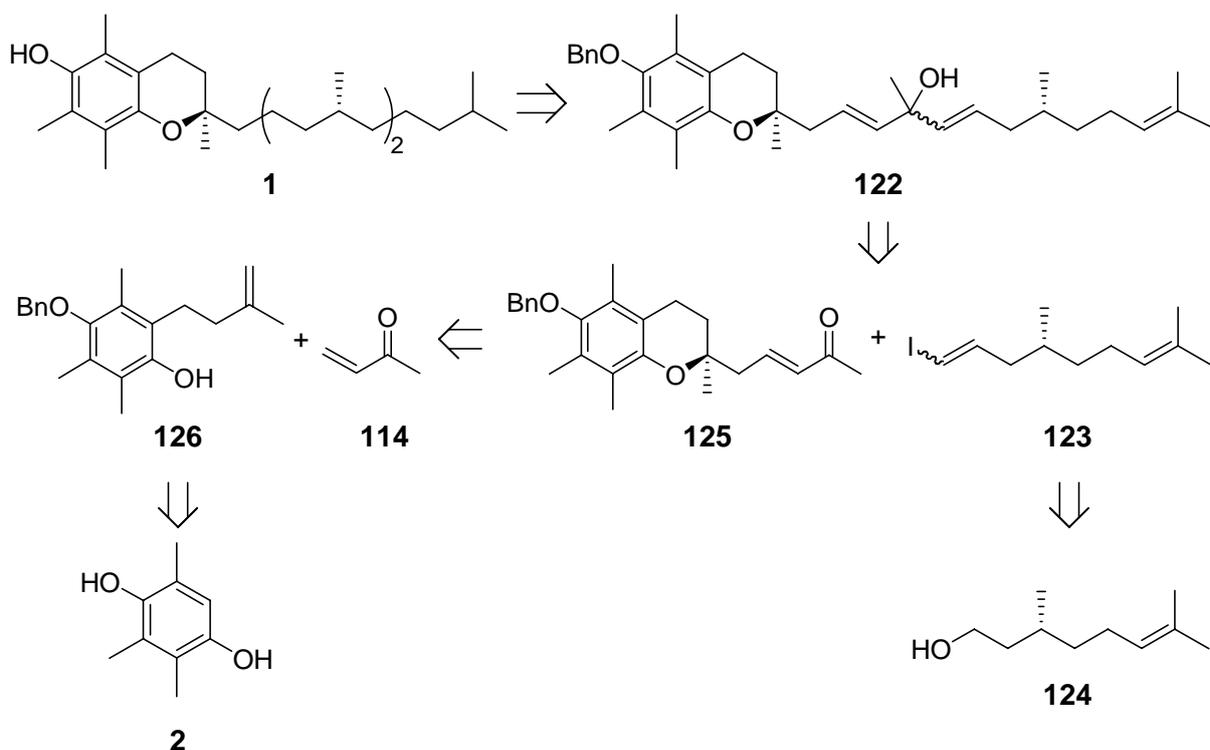
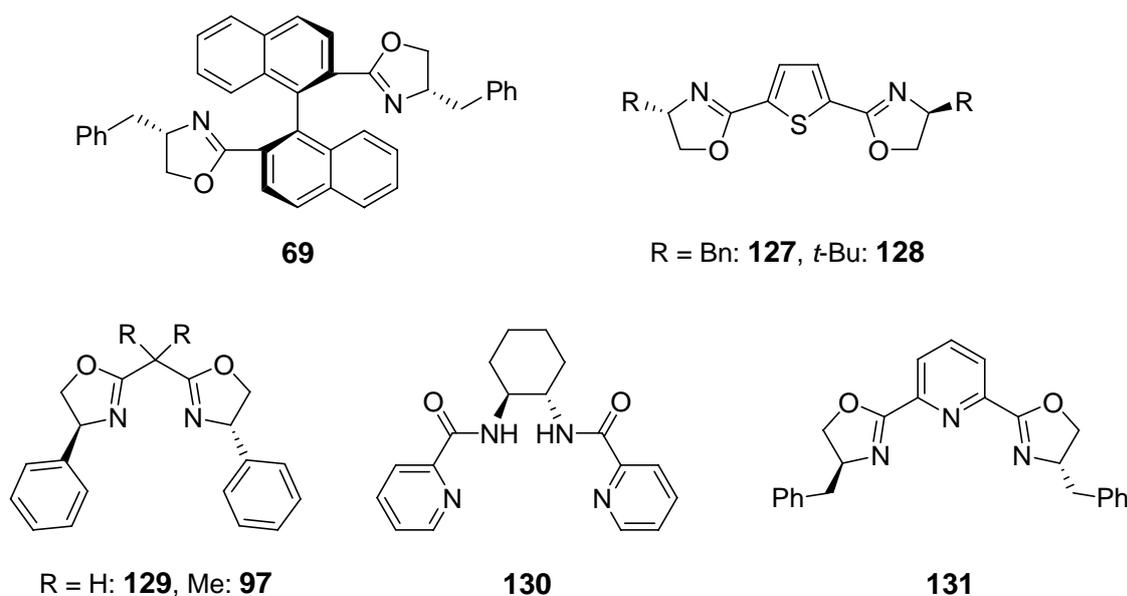


Abbildung 42. Retrosynthetische Analyse von Vitamin E (**1**).

Dieses sollte anschließend mit dem Keton **125** umgesetzt und der entstandene Alkohol dann durch Eliminierung in die entsprechende ungesättigte Verbindung überführt werden, welche durch abschließende Hydrierung der Doppelbindungen und gleichzeitige Abspaltung der Benzylschutzgruppe Vitamin E (**1**) liefern sollte (Abbildung 42).

### 3.2 Untersuchung literaturbekannter chiraler Liganden

Zusätzlich zu dem bereits erfolgreich in der Domino-Reaktion eingesetzten BOXAX-Liganden **69** sollten die kommerziell erhältlichen *Pfaltz*-Liganden (**97** und **129**), der *Trost*-Ligand (**130**), sowie die im Arbeitskreis *Tietze* entwickelten neuen BOXTP-Liganden (**127** und **128**) hinsichtlich ihrer Reaktivität in der Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion untersucht werden. Des Weiteren sollte der von *Evans* entwickelte PYBOX-Ligand (**131**) synthetisiert und untersucht werden (Abbildung 43).

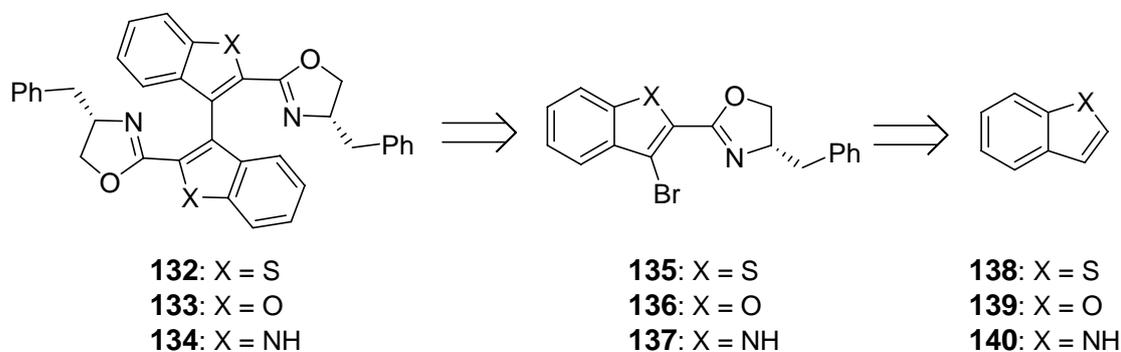


**Abbildung 43.** Verschiedene literaturbekannte chirale Liganden.

### 3.3 Synthese und Untersuchung neuer heterocyclischer Biaryl-Liganden

Da der chirale BOXAX-Ligand **69** ausgezeichnete Selektivitäten lieferte, sollte auch eine Synthese zur Herstellung analoger heterocyclischer Biaryl-Liganden ausgehend von einfachen käuflichen Substraten entwickelt werden.

Als zugrunde liegende Heterocyclusen wurden hierbei Benzo[*b*]thiophen, Benzofuran, sowie Indol ausgewählt (Abbildung 44). Anschließend sollte untersucht werden, ob mit den neuen Liganden eine Reaktivitätssteigerung unter gleichzeitigem Erhalt der exzellenten Enantiomerenüberschüsse erreicht werden kann.



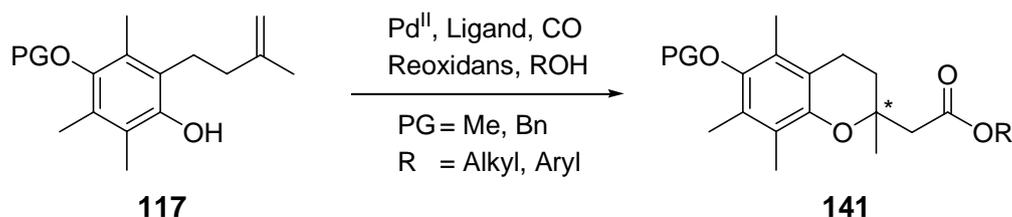
**Abbildung 44.** Retrosynthese der heterocyclischen Biaryl-Liganden **132–134**.

### 3.4 Entwicklung und Optimierung eines enantioselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Prozesses

Durch Palladium-katalysierte Umsetzung des Phenols **117** unter CO-Atmosphäre besteht im Anschluss an die intramolekulare Wacker-Cyclisierung die Möglichkeit der CO-Insertion in die Palladium-Kohlenstoff-Bindung mit nachfolgender nukleophiler Substitution.

Dieser Domino-Wacker-CO-Insertions-Prozess sollte entwickelt und hinsichtlich einer enantioselektiven Reaktionsführung untersucht und optimiert werden. Dazu sollten zunächst die bereits in der Domino-Wacker-Heck-Reaktion eingesetzten Phenole **112** und **126** unter einer CO-Atmosphäre oder mit Mo(CO)<sub>6</sub> als CO-Quelle in Methanol als Lösungsmittel und gleichzeitig Nukleophil umgesetzt werden. Zur Optimierung der Reaktion sollten außerdem der Katalysator, das Reoxidationsmittel, die Temperatur, die Reaktionszeit sowie der CO-Druck variiert werden.

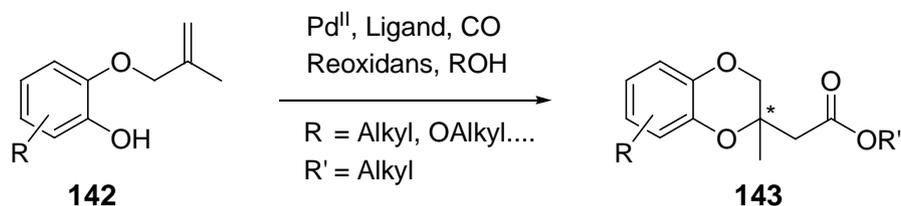
Unter den optimierten Reaktionsbedingungen sollte anschließend das Anwendungsspektrum anhand verschiedener aliphatischer und aromatischer Alkohole untersucht werden (Abbildung 45).



**Abbildung 45.** Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion.

### 3.5 Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion zum enantioselektiven Aufbau von 2,3-Dihydrobenzo[1.4]dioxinen

Das Anwendungsspektrum der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion sollte durch Variation der phenolischen Substrate hinsichtlich des enantioselektiven Aufbaus von substituierten 2,3-Dihydrobenzo[1.4]dioxinen untersucht werden. Dazu sollten verschieden substituierte Allyloxyphenole, die sich bezüglich ihrer elektronischen und sterischen Eigenschaften unterscheiden, nach der im Arbeitskreis *Tietze* entwickelten Methode hergestellt und eingesetzt werden (Abbildung 46). Hierbei sollte auch die enantioselektive Transformation durchgeführt werden.



**Abbildung 46.** Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion mit verschiedenen phenolischen Substraten.

## DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

### 1 Enantioselektive Totalsynthese von Vitamin E (1)

Zur Totalsynthese von Vitamin E (1) war es zunächst erforderlich, das benzylgeschützte Phenol **126** sowie den C<sub>11</sub>-Baustein **123** bereitzustellen.

#### 1.1 Synthese des benzylgeschützten Phenols **126**

Die Darstellung des benzylgeschützten Phenols **126** erfolgte ausgehend von Trimethylhydrochinon (**2**) durch Umsetzung mit Methylvinylketon (**114**) und Trimethylorthoformiat in Methanol.<sup>66</sup> Die anschließende Benzylisierung mit Benzylchlorid und Kaliumcarbonat in Aceton lieferte das geschützte Chroman **145**, das nach saurer Spaltung zu **146** mit Acetanhydrid in Pyridin unter Ausnutzung des Gleichgewichts zwischen cyclischer und offener Form in das entsprechende Acetat **147** überführt wurde (Abbildung 47).<sup>67</sup>

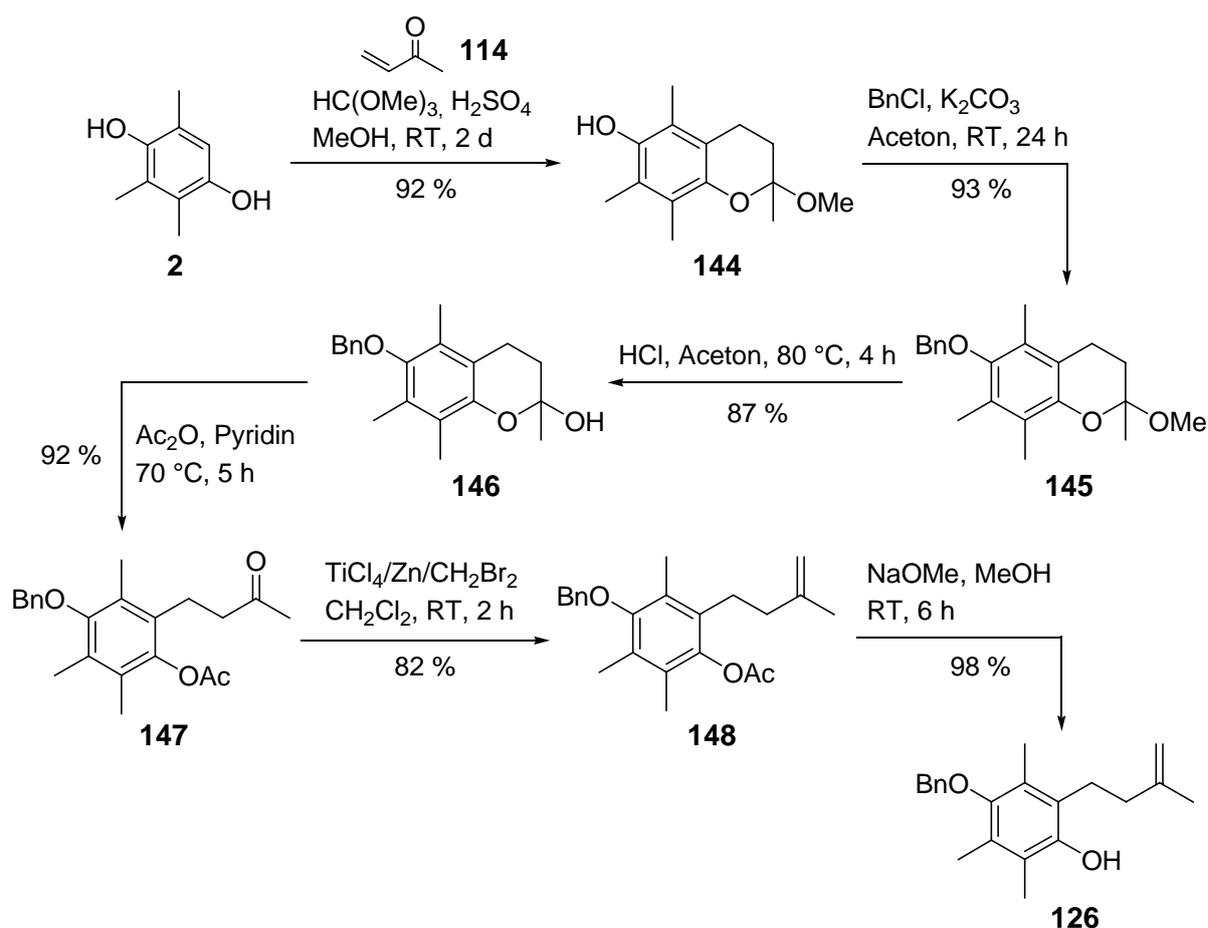


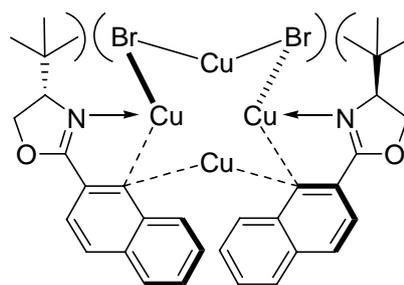
Abbildung 47. Synthese des benzylgeschützten Phenols **126**.

Abschließend wurde die Ketofunktion in **147** in die Methylengruppe überführt. Dazu wurde aufgrund der besseren Kompatibilität mit Acetylschutzgruppen die *Lombardo*-Reaktion<sup>68</sup> der üblicherweise verwendeten *Wittig*-Reaktion vorgezogen. Nach anschließender *Zemplén*-Verseifung mit Natriummethanolat in Methanol und Aufarbeitung mit saurem Ionentauscher konnte das gewünschte Substrat **126** für die Palladiumkatalysierte Cyclisierung in 55 % Ausbeute über sechs Stufen bereitgestellt werden.

## 1.2 Synthese des chiralen (*S,S*)-Bn-BOXAX-Liganden (**69**)

Zur enantioselektiven Durchführung der *Domino-Wacker-Heck*-Reaktion wurden der von *Hayashi* und *Meyers*<sup>69</sup> entwickelte chirale (*S,S*)-Bn-BOXAX-Ligand (**69**) nach der im Arbeitskreis *Tietze*<sup>70</sup> entwickelten Synthese hergestellt.

Das Binaphthylgerüst des (*S,S*)-Bn-BOXAX-Liganden (**69**) sollte im letzten Syntheseschritt in Anlehnung an Arbeiten von *Meyers*<sup>69b</sup> in einer thermodynamisch kontrollierten, asymmetrischen *Ullmann*-Kupplung aus Bromnaphthyloxazolin selektiv in der (*S*)-Konfiguration aufgebaut werden. Der Grund für die asymmetrische Induktion dieser Reaktion liegt nach *Andrus* in der Bildung einer diaryl-*c*<sub>ipso</sub>-gebundenen Kupfer(I)-Spezies **149** mit zusätzlichem Kupferbromid in Form eines 8-Ringes.<sup>71</sup> Die Selektivität der Reaktion wird in dem gewählten Beispiel durch die Wechselwirkung der *tert*-Butylgruppen mit den Bromliganden kontrolliert (Abbildung 48).



**149**

**Abbildung 48.** Diaryl-*c*<sub>ipso</sub>-gebundene Kupfer(I)spezies **149**.

Nach einer von *Schuster* beschriebenen Vorschrift konnte 1-Bromo-2-brommethylnaphthalin (**150**) durch radikalische Bromierung der Seitenkette mit NBS aus 1-Bromo-2-methylnaphthalin (**151**) in 83 % Ausbeute dargestellt werden,<sup>72</sup> welches unter *Sommelet*-Bedingungen<sup>73</sup> den Aldehyd **152** in literaturanaloger Ausbeute von 53 % lieferte (Abbildung 49).

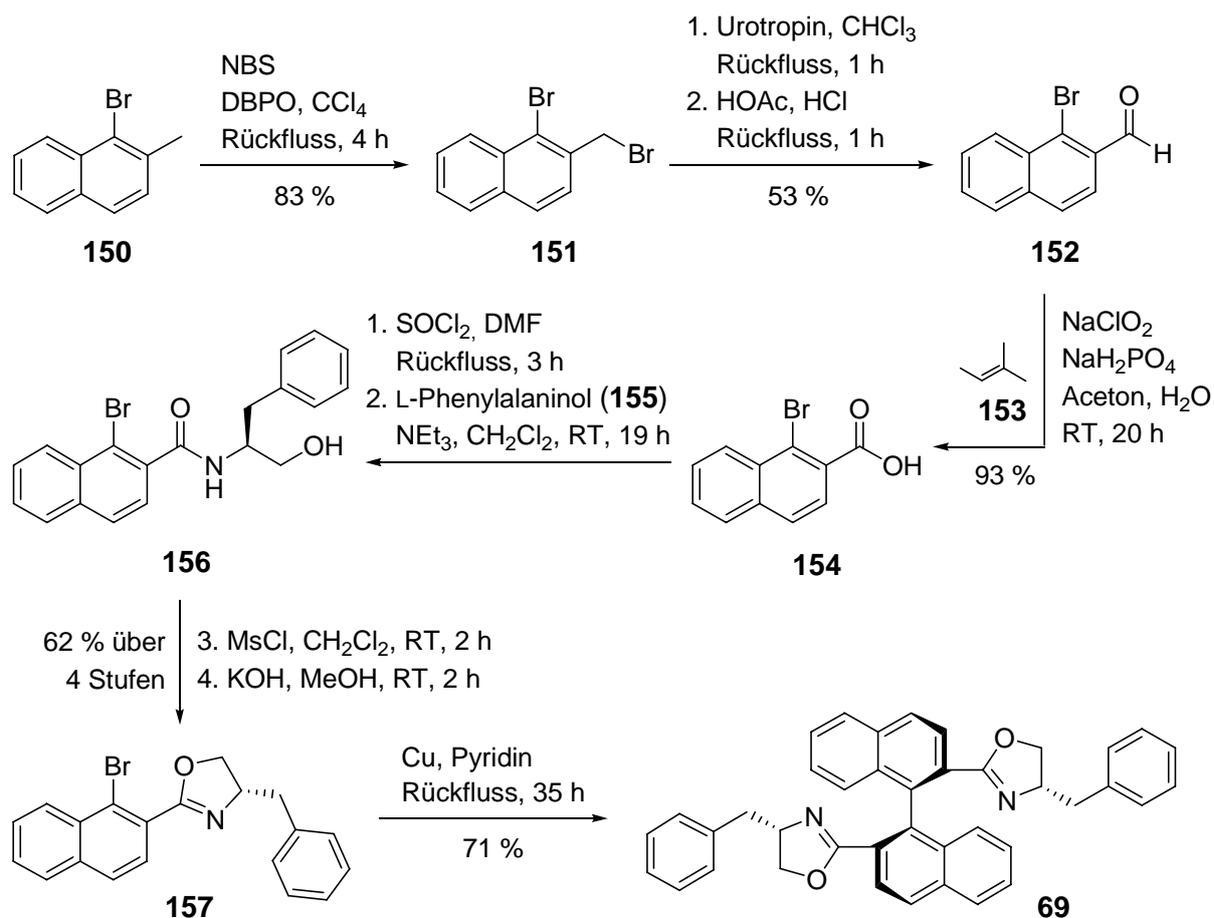
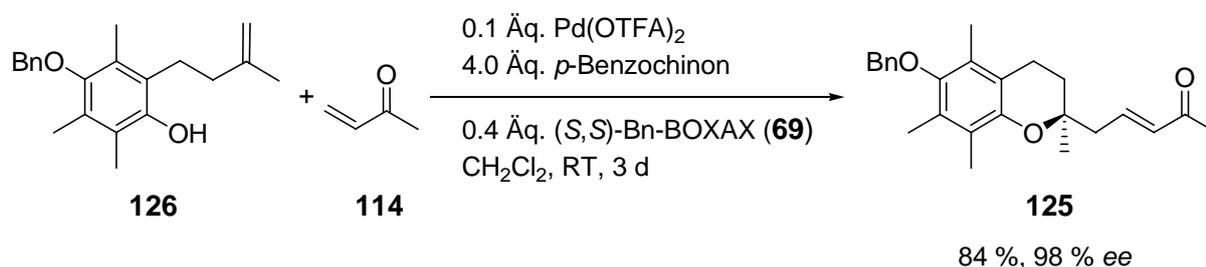


Abbildung 49. Synthese des *(S,S)*-Bn-BOXAX-Liganden (**69**).

Die anschließende Oxidation zur Carbonsäure **154** konnte unter Verwendung von Natriumchlorit, Natriumdihydrogenphosphat und 2-Methyl-2-buten (**153**) in 93 % Ausbeute durchgeführt werden.<sup>74</sup> Die Carbonsäure **154** wurde nachfolgend in das enantiomerenreine Oxazolin **157** in einer vierstufigen Reaktionssequenz ohne Reinigung der Zwischenprodukte überführt.<sup>75</sup> Im ersten Schritt erfolgte die Aktivierung der Säure **154** mit Thionylchlorid in Gegenwart katalytischer Mengen Dimethylformamid zum Säurechlorid, aus dem durch Kondensation mit L-Phenylalaninol (**155**) in Anwesenheit von Triethylamin das korrespondierende Amid **156** erhalten werden konnte. Nach Mesylierung mit Mesylchlorid in Dichlormethan und baseninduzierter intramolekularer Substitution wurde das enantiomerenreine Oxazolin **157** in 62 % Ausbeute ausgehend von **154** über vier Stufen erhalten. Die abschließende, asymmetrische *Ullmann*-Reaktion mit Kupferpulver in Pyridin als Lösungsmittel lieferte den gewünschten chiralen *(S,S)*-Bn-BOXAX-Liganden (**69**) in 71 % Ausbeute. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte durch Vergleich des Drehwertes mit den von *Hayashi* angegebenen Daten.

### 1.3 Enantioselektive Synthese des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **125**

Die enantioselektive Synthese des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **125** erfolgte durch Umsetzung des Phenols **126** mit Methylvinylketon (**114**) in Gegenwart von 10 mol-% Palladium(II)trifluoracetat und 40 mol-% des (*S,S*)-Bn-BOXAX-Liganden (**69**) in Dichlormethan bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von drei Tagen. Das für die Totalsynthese von Vitamin E (**1**) erforderliche Domino-Produkt **125** konnte auf diese Weise in 84 % Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 98 % *ee* bereitgestellt werden (Abbildung 50).

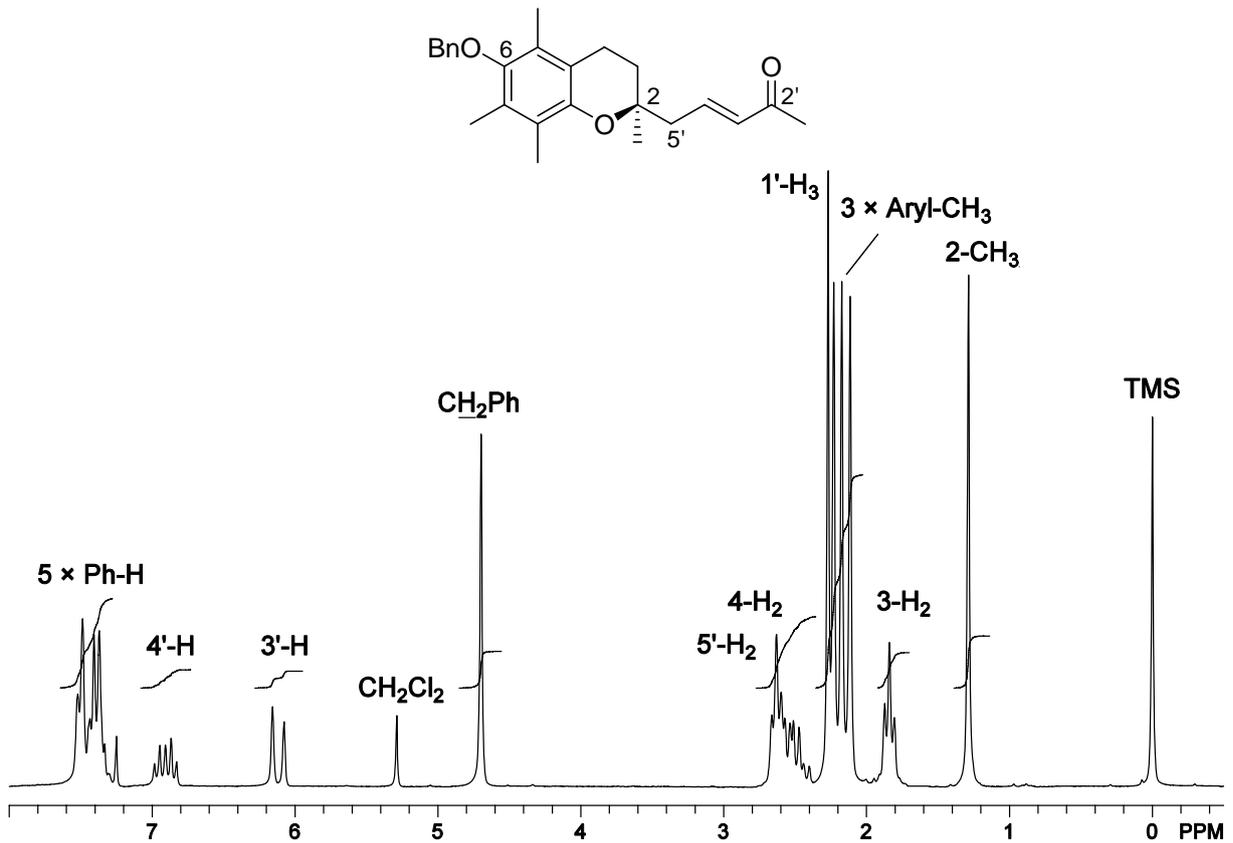


**Abbildung 50.** Domino-Reaktion zur Synthese des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **125**.

In vorangegangenen Arbeiten wurde die absolute Konfiguration des stereogenen Zentrums an C-2 durch Derivatisierung und anschließendem Vergleich mit literaturbekannten Drehwerten bestimmt.<sup>70,76</sup>

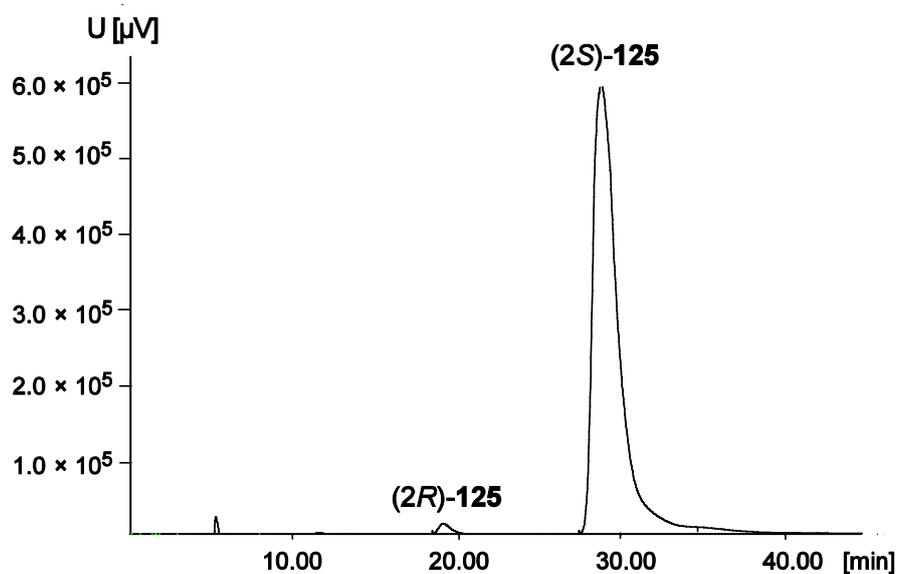
#### 1.3.1 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **125**

In Abbildung 51 ist das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **125** mit der entsprechenden Zuordnung dargestellt. Die Signale der Doppelbindungsprotonen der Seitenkette 3'-H und 4'-H findet man erwartungsgemäß im Tieffeld mit einer für eine *trans*-Anordnung der Protonen typischen Kopplungskonstante von  $J = 16$  Hz. Das Proton 4'-H resoniert aufgrund der benachbarten diastereotopen Protonen als Dublett von Dubletts von Dubletts bei  $\delta = 6.90$  mit  $J = 16.0, 16.0$  und  $7.9$  Hz, während das 3'-H als Dublett bei  $\delta = 6.11$  mit einer Kopplungskonstante von  $J = 16.0$  Hz resoniert. Den Protonen der Benzylgruppe können das Singulett bei  $\delta = 4.69$  für  $\text{CH}_2\text{Ph}$  und das Multiplett bei  $\delta = 7.30\text{--}7.53$  für die fünf aromatischen Protonen zugeordnet werden. Für die an den aromatischen Ring gebundenen Methylgruppen findet man Singuletts bei  $\delta = 2.11, 2.17$  und  $2.23$ . Die Singuletts bei  $\delta = 1.29$  und  $2.27$  entsprechen den Protonen der Methylgruppe an C-2 sowie der Methylgruppe 1'-H<sub>3</sub>.



**Abbildung 51.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **125**.

Die diastereotopen Protonen an C-5' und die Protonen an C-4 resonieren im Bereich von  $\delta = 2.38\text{--}2.72$  in Form eines Multipletts. Das Signal für die diastereotopen Protonen an C-3 ist in Form eines Triplets mit  $J = 6.9$  bei  $\delta = 1.86$  zu beobachten.

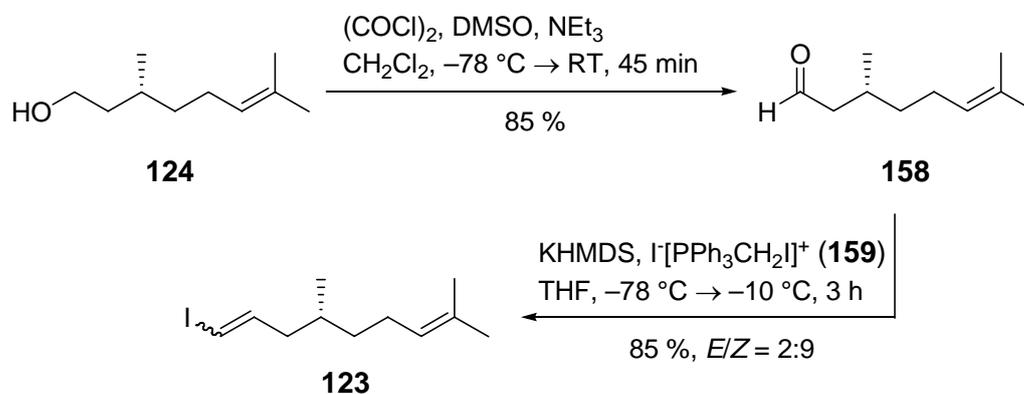


**Abbildung 52.** HPLC-Chromatogramm (Chiralcel OD) des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **125**.

Die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von Verbindung **125** gelang mittels analytischer HPLC an chiraler stationärer Phase (Chiralcel OD) und lieferte einen Enantiomerenüberschuss von 98 % für das (2*S*)-Isomer (Abbildung 52).

#### 1.4 Synthese des Vinyliodids **123**

Die Synthese des Vinyliodids **123** erfolgte in Anlehnung an die Arbeiten von *Zhao et al.*<sup>77</sup> ausgehend von kommerziell erhältlichem (*R*)-Citronellol (**124**) durch eine *Swern*-Oxidation, wodurch (*R*)-Citronellal (**158**) in 85 % Ausbeute erhalten wurde. Dieses wurde anschließend mit dem *Wittig*-Salz **159** in Gegenwart von KHMDS zu Vinyl-iodid **123** umgesetzt (Abbildung 53).



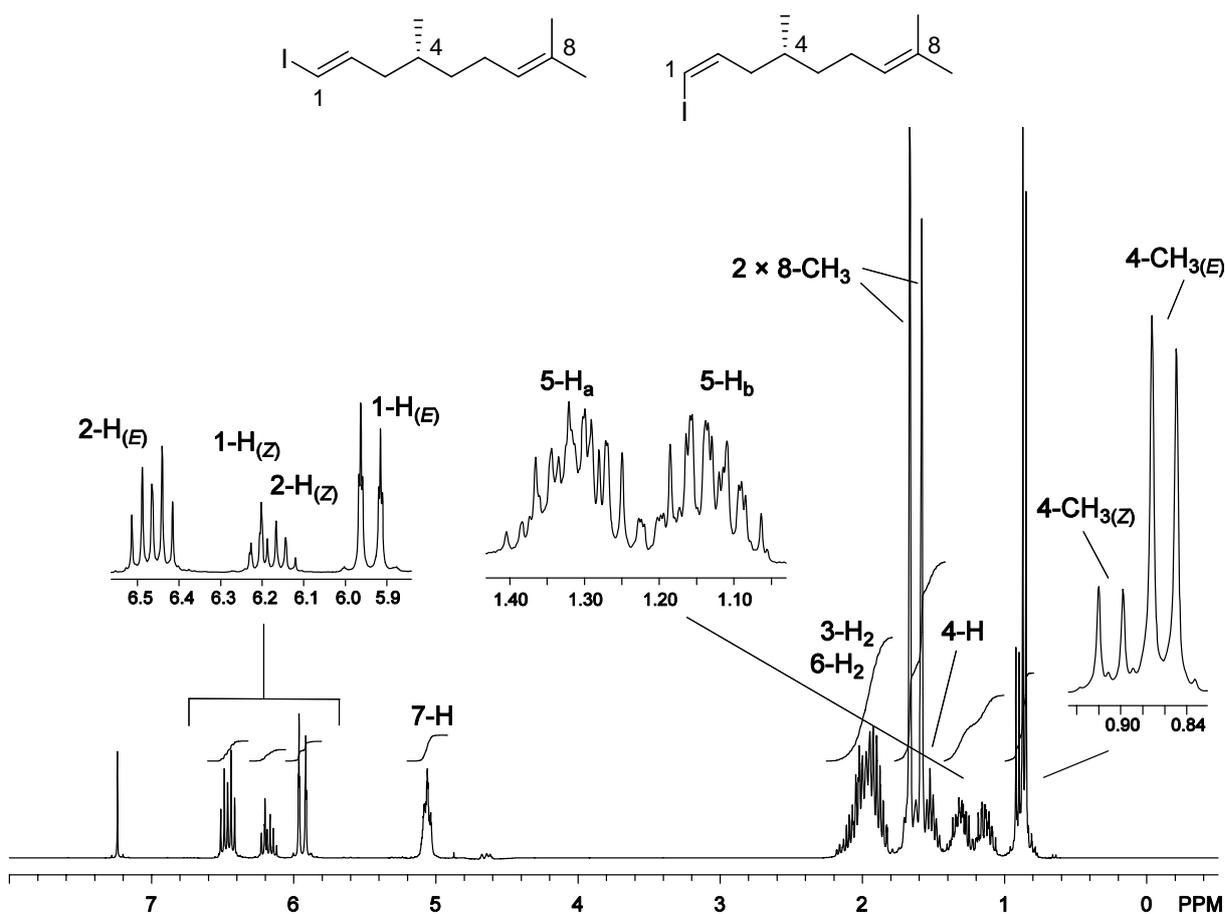
**Abbildung 53.** Synthese des Vinyliodids **123**.

Es musste dabei darauf geachtet werden, dass die Temperatur nicht über  $-10^\circ\text{C}$  stieg, da bei vorherigen Versuchen bereits bei Raumtemperatur Zersetzung beobachtet wurde.<sup>65a</sup> Wurde zusätzlich unter Lichtausschluss gearbeitet, konnte das  $\text{C}_{11}$ -Fragment in 85 % Ausbeute und einem *E/Z*-Verhältnis von 2:9 erhalten werden.

Die Doppelbindungsselektivität war jedoch nicht von Bedeutung, da im letzten Schritt der Totalsynthese eine Hydrierung aller Doppelbindungen erfolgt.

### 1.4.1 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung 123

In dem in Abbildung 54 dargestellten  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Vinyljodids **123** ist besonders anhand der Signale im Tieffeld eindeutig zu erkennen, dass es sich bei dieser Verbindung um ein Gemisch aus zwei Doppelbindungsisomeren handelt. Proton 2-H des *E*-Isomers resoniert als Dublett von Triplets mit  $J = 14.3$  und  $7.6$  Hz bei  $\delta = 6.46$ . Die größere Kopplungskonstante von  $14.3$  Hz deutet auf die *trans*-Kopplung zu 1-H(*E*) hin.

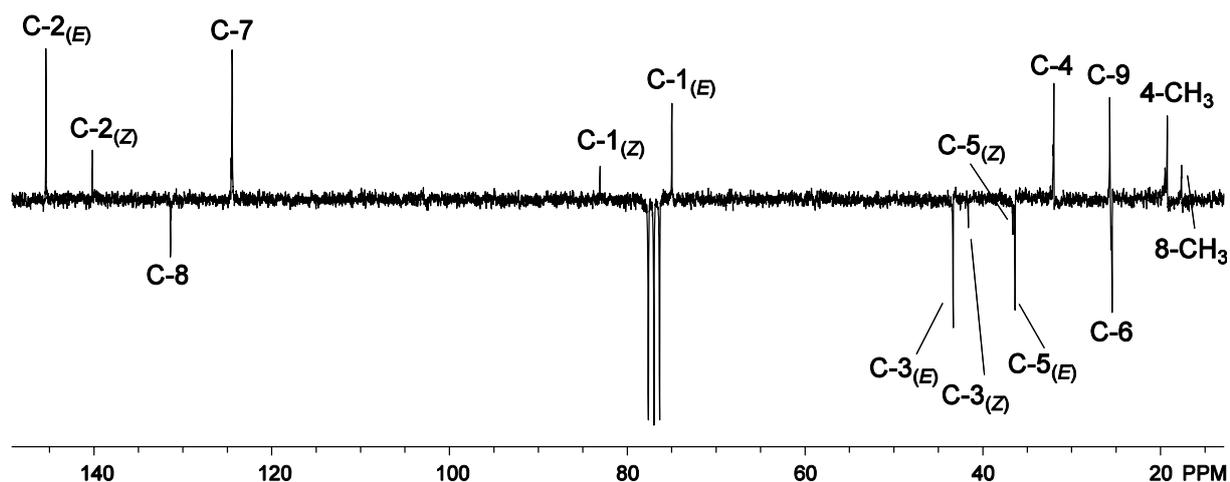


**Abbildung 54.**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung **123**.

Dieses wiederum zeigt eine Resonanz bei  $\delta = 5.92$  mit der erwarteten *trans*-Kopplung zu 2-H(*E*) und einer Allylkopplung zu 3-H mit  $J = 1.2$  Hz. Die Signale der Doppelbindungsprotonen des *Z*-Isomers liegen dagegen so nah beieinander, dass sie nur in Form eines Multipletts bei  $\delta = 6.12$ – $6.23$  zu erkennen sind. Ebenfalls charakteristisch für ein Gemisch ist das Signal der Methylgruppe an C-4. Sie resoniert in Form zweier Dubletts mit  $J = 6.6$  Hz bei  $\delta = 0.86$  für das *E*- und bei  $\delta = 0.90$  für das *Z*-Isomer. Das Signal für 4-H ist als Multiplett bei  $\delta = 1.46$ – $1.58$  zu finden und wird von den beiden Singuletts der Methylgruppen an C-8 überlagert.

Die Signale der diastereotopen Protonen an C-5 können als zwei benachbarte zentrierte Multipletts bei  $\delta = 1.23$  beobachtet werden und die Signale für 3-H<sub>2</sub> und 6-H<sub>2</sub> weiter hochfeldverschoben bei  $\delta = 1.83$ – $2.16$ .

Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (Abbildung 55) ist ebenfalls die für ein Doppelbindungsisomerenmisch typische Verdopplung einiger Signale zu beobachten. So resoniert das C-2 des *E*-Isomers bei  $\delta = 145.4$ , während das C-2 des *Z*-Isomers etwas zum Hochfeld verschoben bei  $\delta = 140.2$  resoniert. Bei C-1 verhält es sich genau umgekehrt: das Kohlenstoffatom C-1 des *Z*-Isomers resoniert bei  $\delta = 75.00$ , d. h. weiter tieffeldverschoben als C-1 des *E*-Isomers ( $\delta = 83.07$ ). Des Weiteren sind für diese Verbindung auch die Signale für C-7 und C-8 charakteristisch, die bei  $\delta = 124.5$ ,  $124.6$  und  $131.4$  zu beobachten sind. Außerdem findet man im Hochfeld zwischen  $\delta = 19.65$  und  $43.35$  für die primären und sekundären Kohlenstoffatome sowie für C-4 zum Teil verdoppelte Signale.

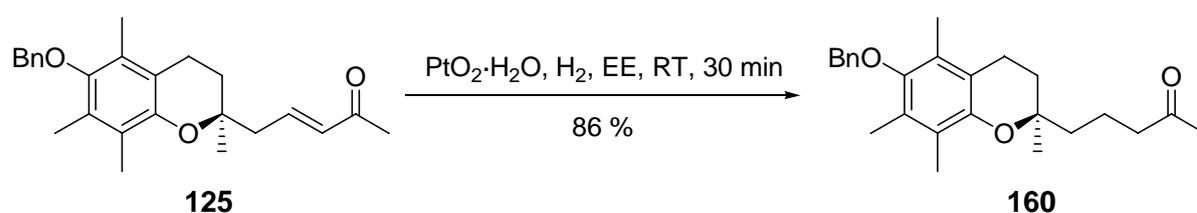


**Abbildung 55.** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **123**.

Das EI-Massenspektrum zeigt den Molpeak der Verbindung **123** bei  $m/z = 287.5$  mit einer sehr geringen Intensität von 5 %, sowie als Basispeak das [C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>-Fragment.

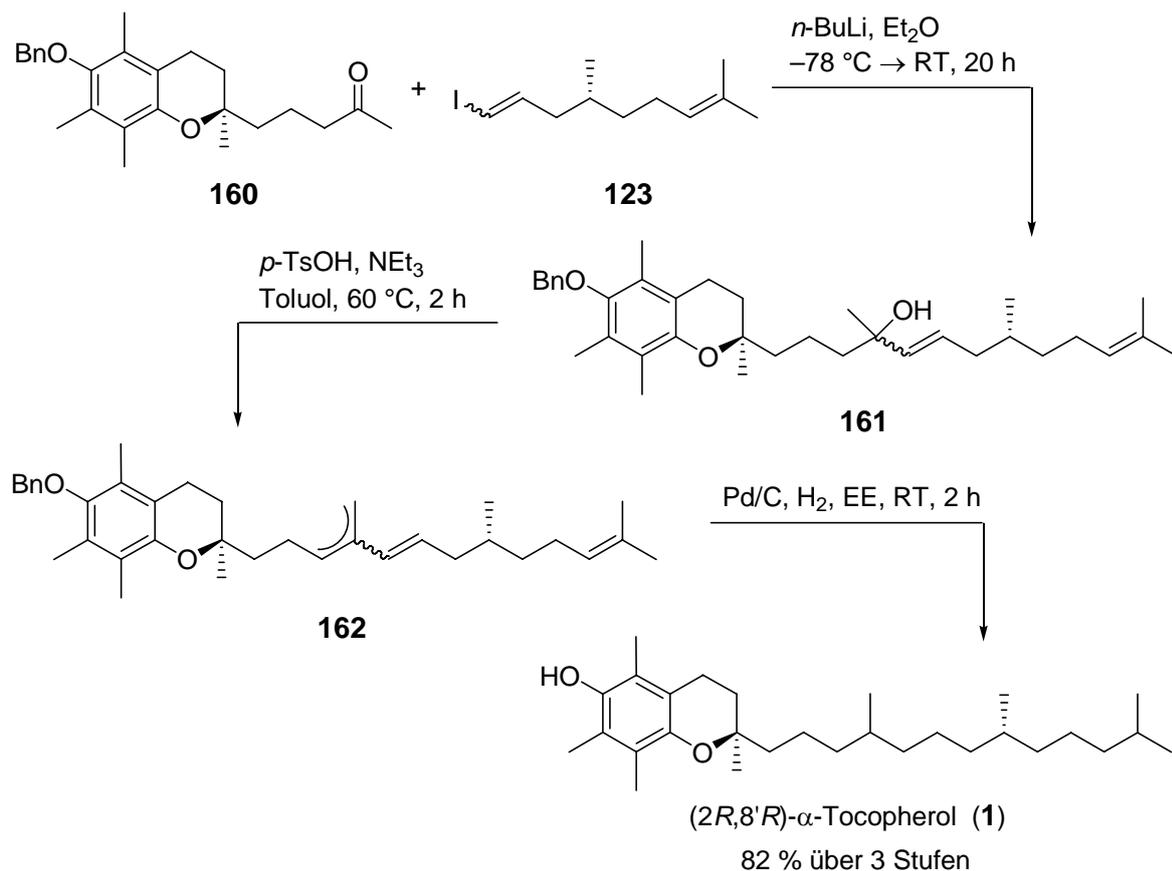
## 1.5 Synthese von Vitamin E (1)

Die Synthese von Vitamin E (**1**) erfolgte ausgehend von dem Produkt **125** der Domino-Wacker-Heck-Reaktion durch Umsetzung mit dem Vinyljodid **123**. Zuvor wurde jedoch die Doppelbindung in **125** hydriert, da diese bei früheren Untersuchungen häufig zu schlechteren Ausbeuten geführt hat (Abbildung 56).<sup>65</sup> Um sicherzustellen, dass keine gleichzeitige Entschützung der Benzylschutzgruppe auftrat, wurde als Katalysator Platinoxid bei der Hydrierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **125** eingesetzt.



**Abbildung 56.** Hydrierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **125**.

So konnte das gewünschte gesättigte Keton **160** innerhalb von 30 Minuten in 86 % Ausbeute erhalten werden. Anschließend wurde das Iodid **123** analog zu der von *Paquette*<sup>78</sup> beschriebenen Methode mit *n*-Butyllithium in Diethylether bei  $-78$  °C umgesetzt. Nach erfolgtem Halogen-Metall-Austausch wurde das Keton **160** hinzugegeben und das gewünschte Additionsprodukt **161** nach 20 Stunden als Isomerenmisch erhalten (Abbildung 57). Anschließend wurde in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol für zwei Stunden erhitzt, wobei das ungesättigte System **162** gebildet wurde. Auf dieser Stufe war es notwendig das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel zu reinigen, da sonst aufgrund von Verunreinigungen die Palladium-katalysierte Hydrierung nicht vollständig verlief. Zur Hydrierung der Doppelbindungen unter gleichzeitiger Abspaltung der Benzylschutzgruppe wurde mit Palladium auf Aktivkohle bei Raumtemperatur für zwei Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt, wobei ein 1:1-Gemisch der Diastereomere ( $2R,4'R,8'R$ )- $\alpha$ -Tocopherol und ( $2R,4'S,8'R$ )- $\alpha$ -Tocopherol in einer Gesamtausbeute von 82 % erhalten wurde.



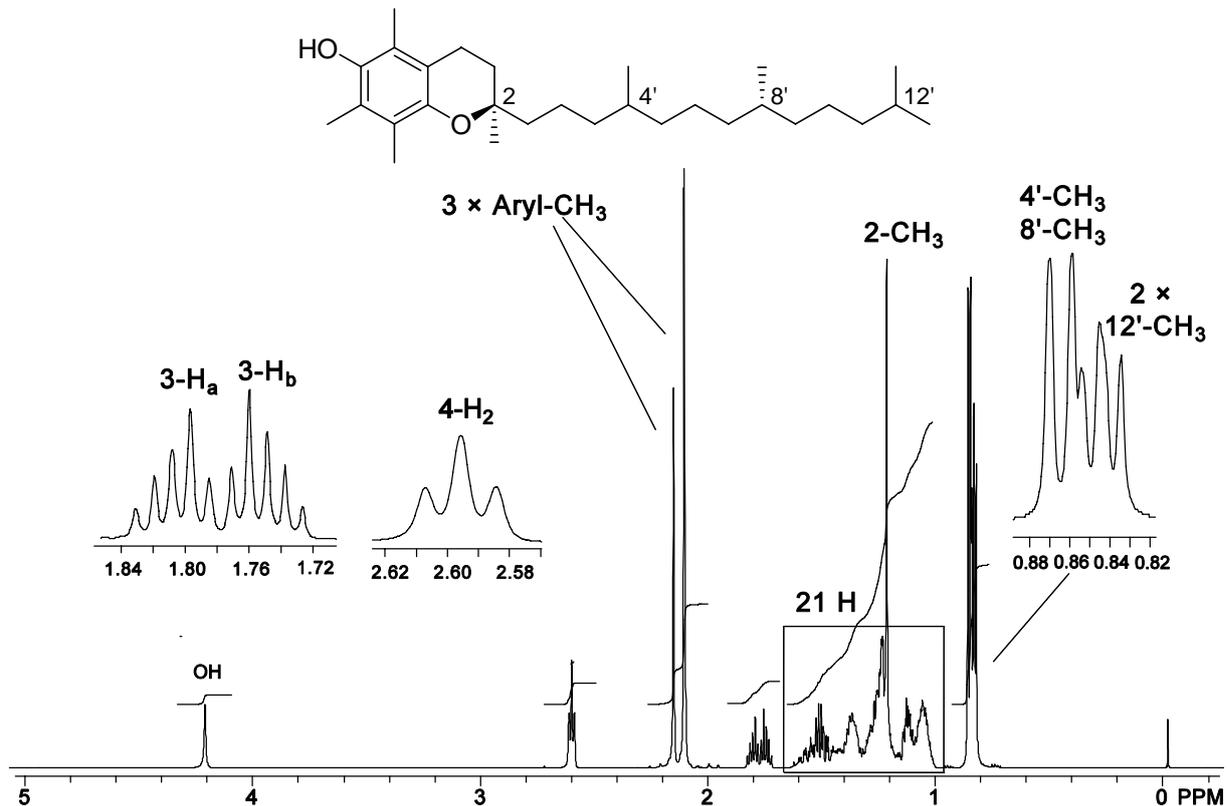
**Abbildung 57.** Vervollständigung der Totalsynthese von Vitamin E (**1**).

Eine enantioselektive Hydrierung der Doppelbindung an C-4' sollte möglich sein, da die Arbeitsgruppe *Pfaltz* kürzlich zeigen konnte, dass trisubstituierte Alkene mit einer hohen Enantioselektivität unter Verwendung eines chiralen Iridium-Katalysators hydriert werden können.<sup>79</sup>

### 1.5.1 Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung **1**

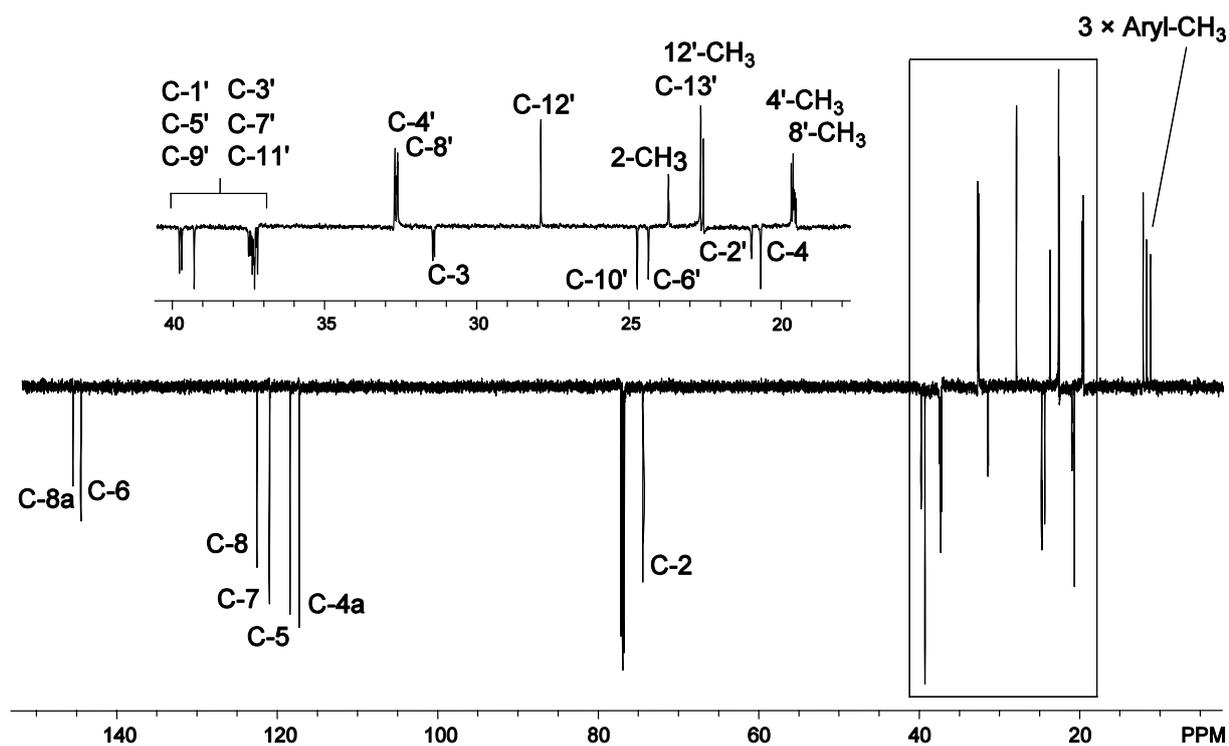
In Abbildung 58 ist das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **1** dargestellt. Das Signal der OH-Funktionalität des Chromanrings kann in Form eines Singulett am weitesten tieffeldverschoben bei  $\delta = 4.19$  beobachtet werden. Weiter zum Hochfeld verschoben bei  $\delta = 2.60$  sind die Signale der beiden Protonen an C-4 trotz ihrer Diastereotopie nur als breites Triplett mit  $J = 6.9\text{ Hz}$  zu erkennen. Diese Kopplungskonstante findet sich ebenfalls in den Signalen bei  $\delta = 1.81$  und  $1.75$  wieder, bei denen es sich um die benachbarten diastereotopen Protonen an C-3 handelt. Sie resonieren jeweils als Dublett von Triplett, da sie wegen ihrer Diastereotopie zusätzlich eine geminale Kopplung mit  $J = 13.5\text{ Hz}$  zeigen. Die drei Methylgruppen des Chromanrings resonieren in Form zweier Singulett mit der Intensität von 9 bei  $\delta = 2.10$  und  $2.15$  und die vier Methyl-

gruppen der Phytol-Seitenkette bei  $\delta = 0.84$ ,  $0.85$  und  $0.86$  als Dubletts mit  $J = 6.8$  bzw.  $6.7$  Hz. Ein weiteres charakteristisches Signal ist das Singulett bei  $\delta = 1.22$  für  $2\text{-CH}_3$ . Umgeben ist dieses Singulett von einem breiten Multipllett, das sich über einen Bereich von  $\delta = 1.02\text{--}1.63$  erstreckt und eine Intensität von 21 Protonen besitzt. Dieses Multipllett kann den an die sekundären und tertiären Kohlenstoffatome gebundenen Protonen der Phytol-Seitenkette zugeordnet werden.



**Abbildung 58.** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Vitamin E (**1**).

Da hier ein 1:1-Gemisch von zwei Diastereomeren vorliegt, sind einige Signale im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum verdoppelt (Abbildung 59). Dieses kann vor allem für die Signale der Phytol-Seitenkette, wie zum Beispiel C-2', C-4', C-8', C-12', oder der Methylgruppen 4'-CH<sub>3</sub> und 8'-CH<sub>3</sub> an den stereogenen Zentren im Bereich von  $\delta = 20\text{--}40$  beobachtet werden. Das quartäre C-2 resoniert ebenfalls charakteristisch für das Diastereomergemisch von **1** in Form zweier Signale bei  $\delta = 74.49$  und  $74.50$ . Den aromatischen Kohlenstoffatomen des Chromansystems C-4a, C-5, C-7, C-8, C-6 und C-8a können die zum Tieffeld verschobenen Signale bei  $\delta = 117.3\text{--}145.5$  zugeordnet werden. Hierbei zeigen die Kohlenstoffatome C-6 und C-8a aufgrund der Nachbarschaft zum entschirmenden Sauerstoffatom die größte chemischen Verschiebung.



**Abbildung 59.**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Vitamin E (1).

Das EI-Massenspektrum weist bei  $m/z = 430.7$  den signifikanten Molpeak als Basispeak auf. Im Infrarotspektrum sind die OH-Deformationsschwingung bei  $1461\text{ cm}^{-1}$  und die C-H-Valenzschwingung des Aromaten bei  $2926\text{ cm}^{-1}$  charakteristisch. Eine Elementaranalyse bestätigen zusätzlich, dass es sich bei der untersuchten Substanz zweifelsfrei um die gewünschte Zielverbindung **1** handelt.

## 2 Untersuchung literaturbekannter heterocyclischer Liganden in der Domino-Wacker-Heck-Reaktion

Trotz zahlreicher Versuche zur Optimierung der Domino-Wacker-Heck-Reaktion anhand des in Abbildung 60 gezeigten Testsystems aus Cyclisierungsvorläufer **112** und Methylacrylat (**113**) sind für diese Reaktion weiterhin eine relativ lange Reaktionszeit, sowie verhältnismäßig große Mengen an Katalysator und BOXAX-Ligand **69** erforderlich.<sup>65,70</sup>

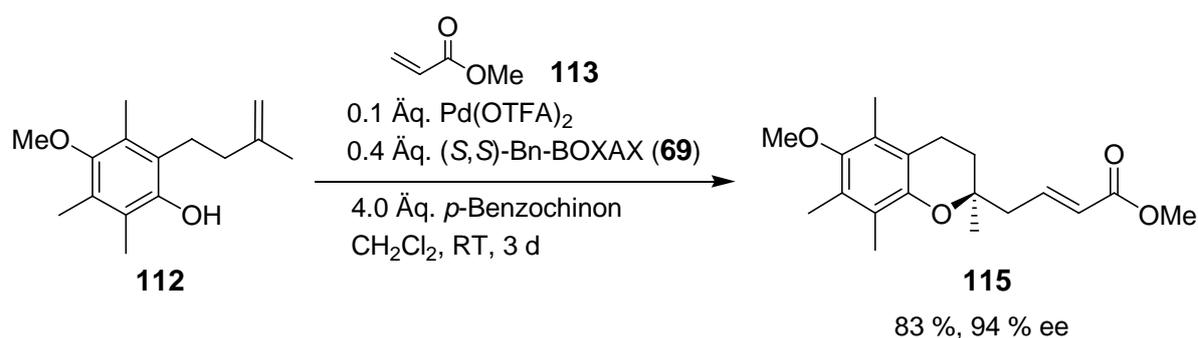


Abbildung 60. Domino-Wacker-Heck-Reaktion mit BOXAX-Ligand **69**.

Um eine Beschleunigung der Reaktion sowie eine Verminderung der erforderlichen Katalysator- und Ligandmenge zu erreichen, wurden daher weitere literaturbekannte chirale Liganden an dem gezeigten Testsystem untersucht. Es bestand dabei der Anspruch einer hohen Enantioselektivität in der intramolekularen Cyclisierung.

Neben den käuflichen *Pfaltz*- (**97** und **129**) und dem *Trost*-Liganden (**130**) wurden auch die im Arbeitskreis *Tietze* entwickelten BOXTP-Liganden (**127** und **128**) verwendet (Abbildung 61).<sup>80</sup>

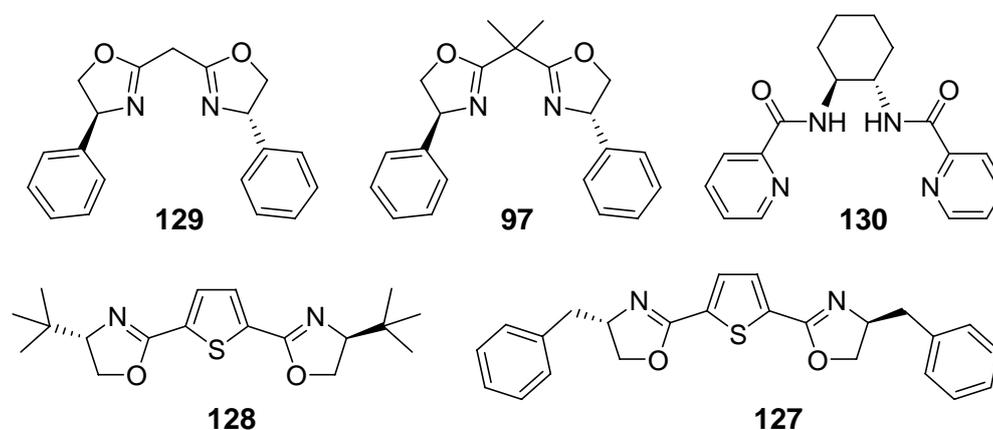
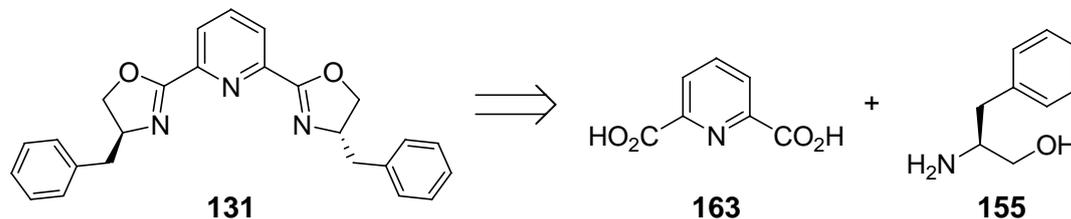


Abbildung 61. Chirale Liganden von *Tietze* (**127** und **128**), *Pfaltz* (**97** und **129**) und *Trost* (**130**).

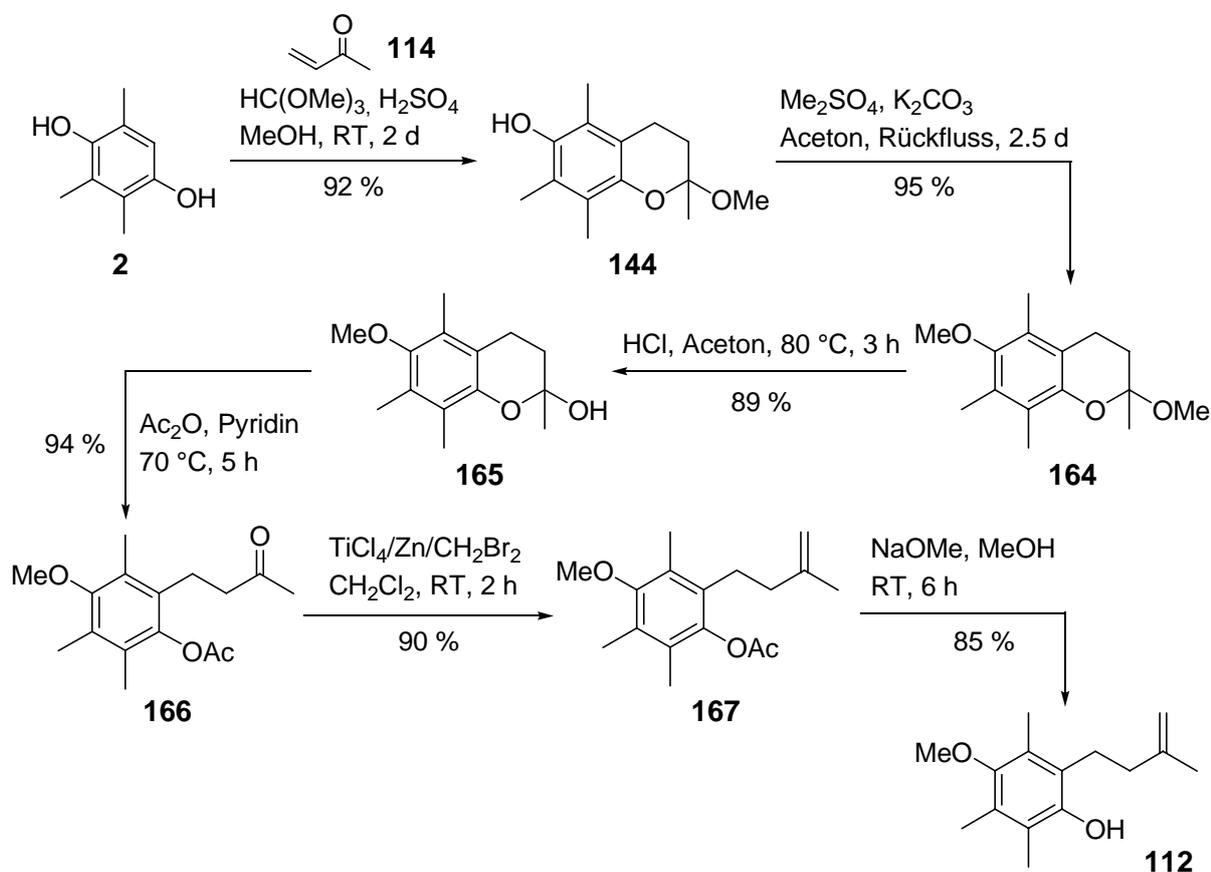
Der von *Evans* entwickelte PYBOX-Ligand **131** wurde in vier Stufen ausgehend von Pyridindicarbonsäure (**163**) und L-Phenylalaninol (**155**) synthetisiert und ebenfalls in der Domino-Wacker-Heck-Reaktion eingesetzt.



**Abbildung 62.** Retrosynthese des PYBOX-Liganden **131**.

## 2.1 Synthese des methylgeschützten Phenols **112**

Das für die Untersuchung der verschiedenen Liganden erforderliche Phenol **112** wurde analog zu der in Kapitel 3.1 beschriebenen Synthese des benzylgeschützten Cyclisierungsvorläufers **126** ausgehend von Trimethylhydrochinon hergestellt.<sup>66</sup>

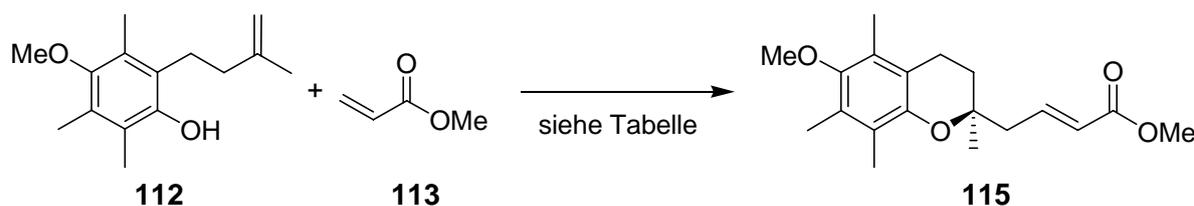


**Abbildung 63.** Synthese des methylgeschützten Phenols **112**.

Die Methylierung mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Aceton lieferte das geschützte Chroman **164**, welches nach saurer Acetalspaltung und Ausnutzung des Gleichgewichts zwischen cyclischer und offener Form in das entsprechende Acetat **166** überführt werden konnte.<sup>67</sup> Nachfolgende *Lombardo*-Reaktion<sup>68</sup> und abschließende *Zemplén*-Verseifung lieferten das gewünschte Substrat **112** für die *Domino-Wacker-Heck*-Reaktion in 63 % Ausbeute über sechs Stufen (Abbildung 63).

## 2.2 Domino-Wacker-Heck-Reaktion mit literaturbekannten chiralen Liganden

In Analogie zu den optimierten Bedingungen (s. Abbildung 60) wurde zur Untersuchung der literaturbekannten Liganden **97**, **127–131** das methylgeschützte Phenol **112** mit Methylacrylat (**113**) in Gegenwart von 0.1 Äquivalenten Palladium(II)trifluoracetat, 0.4 Äquivalenten des entsprechenden Liganden und 4.0 Äquivalenten *p*-Benzoquinon als Reoxidans umgesetzt (Abbildung 64).



**Abbildung 64.** Untersuchung literaturbekannter Liganden in der *Domino-Wacker-Heck*-Reaktion.

Zunächst wurden die im Arbeitskreis *Tietze* entwickelten Liganden **127** und **128** mit Thiophen-Grundgerüst sowohl in Dichlormethan als auch in Benzol bei 60 °C in der *Domino*-Reaktion eingesetzt (Tabelle 5). Für den *tert*-Butyl-Liganden **128** wurde dabei zwar ein etwas schnellerer Umsatz beobachtet und das gewünschte Produkt in guten Ausbeuten erhalten, jedoch konnte keine Selektivität bezüglich der Bildung des stereogenen Zentrums an C-2 erzielt werden (Eintrag 1 und 2). Bei der Verwendung des Benzyl-Liganden **127** wurde ebenfalls in beiden Lösungsmitteln ein schnellerer Umsatz beobachtet, das Produkt **115** dagegen nur in geringen Ausbeuten von 10 bzw. 41 % erhalten (Eintrag 3 und 4). Außerdem konnte ebenfalls keine Stereoselektivität beobachtet werden. Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die chiralen BOXTP-Liganden **127** und **128** zwar allgemein zu einer Verkürzung der Reaktionszeit führen, aber nicht für eine stereoselektive Reaktionsführung geeignet sind.

0.1 Äq. Pd(OTFA)<sub>2</sub>, 4.0 Äq. *p*-Benzochinon, 5.0 Äq. Methylacrylat (**113**)

---

	Bedingungen	Ausbeute	<i>ee</i>
1	0.4 Äq. <i>t</i> -Bu-BOXTP ( <b>128</b> ), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 60 °C, 2 d	64 %	0 %
2	0.4 Äq. <i>t</i> -Bu-BOXTP ( <b>128</b> ), C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , 60 °C, 2 d	81 %	1 %
3	0.4 Äq. Bn-BOXTP ( <b>127</b> ), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 60 °C, 2 d	10 %	0 %
4	0.4 Äq. Bn-BOXTP ( <b>127</b> ), C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , 60 °C, 2 d	41 %	0 %

---

**Tabelle 5.** Untersuchung der im Arbeitskreis *Tietze* entwickelten Thiophen-Liganden **127** und **128**.

Die kommerziell erhältlichen Liganden von *Pfaltz* (**97** und **129**) und *Trost* (**130**) wurden ebenfalls bei 60 °C in der Domino-Reaktion eingesetzt. In Dichlormethan als Lösungsmittel war bei Verwendung des Methylen-Liganden **129** von *Pfaltz* und des *Trost*-Liganden **130** kein Umsatz zum gewünschten Domino-Produkt zu beobachten, weswegen auf eine Untersuchung in Benzol verzichtet wurde. Bei der Verwendung des *tert*-Butyl-Liganden **97** konnte dagegen das Domino-Produkt nach einer Reaktionszeit von drei Tagen in einer moderaten Ausbeute von 47 % erhalten werden. Der Enantiomerenüberschuss dieser Reaktion betrug jedoch lediglich 12 %, so dass auch dieser Ligand für den Einsatz in der Domino-*Wacker-Heck* nicht geeignet ist.

0.1 Äq. Pd(OTFA)<sub>2</sub>, 4.0 Äq. *p*-Benzochinon, 5.0 Äq. Methylacrylat (**113**)

---

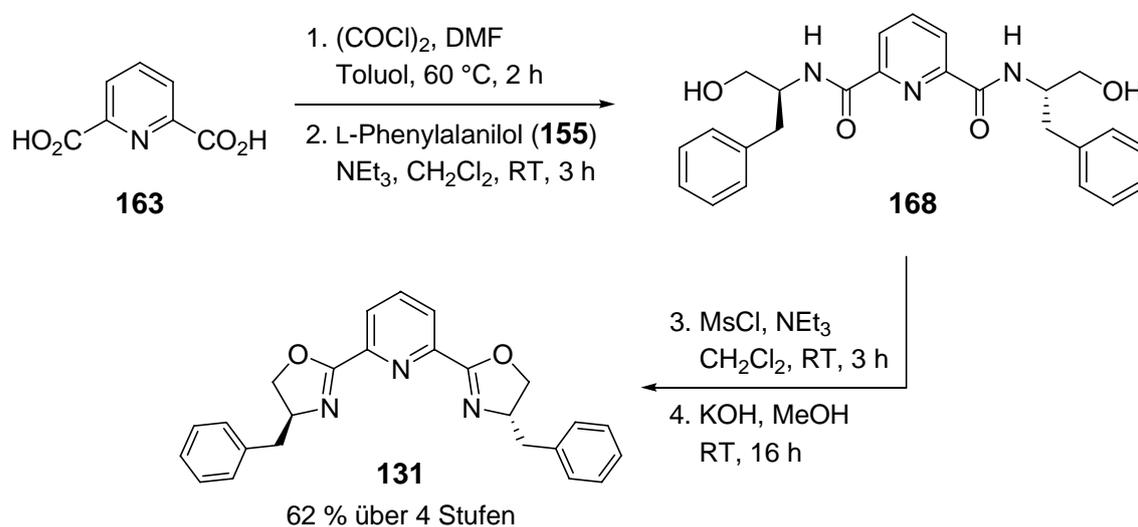
	Bedingungen	Ausbeute	<i>ee</i>
1	0.4 Äq. <b>129</b> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 60 °C, 3 d	keine Reaktion	
2	0.4 Äq. <b>79</b> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 60 °C, 3 d	47 %	12 %
3	0.4 Äq. <b>130</b> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 60 °C, 3 d	keine Reaktion	

---

**Tabelle 6.** Untersuchung der Liganden von *Pfaltz* (**97** und **129**) und *Trost* (**130**).

### 2.3 Synthese des PYBOX-Liganden **131**

Die Synthese des von *Evans* entwickelten PYBOX-Liganden **131** erfolgte ausgehend von Pyridindicarbonsäure (**163**) und L-Phenylalaninol (**155**).

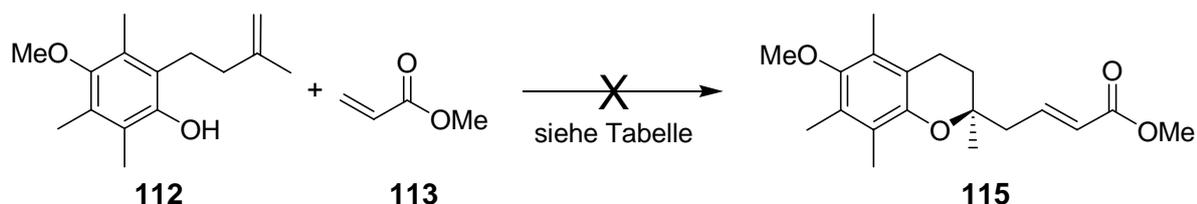


**Abbildung 65.** Synthese von Bn-PYBOX (**131**).

In Analogie zu der in Kapitel 1.2 beschriebenen Synthese des Oxazolins **157** wurde die käufliche Pyridindicarbonsäure (**163**) zunächst mit Oxalylchlorid und katalytischen Mengen Dimethylformamid in das entsprechende doppelte Säurechlorid überführt und anschließend mit L-Phenylalaninol (**155**) zum Diamid **168** umgesetzt. In Anwesenheit von Triethylamin in Dichlormethan wurden die primären Alkoholfunktionalitäten mit Methylchlorid in die Methansulfonsäureester (Mesylate) überführt und anschließend mit KOH in Methanol cyclisiert. Auf diese Weise konnte Bn-PYBOX (**131**) in 32% Ausbeute ausgehend von **163** erhalten werden (Abbildung 65).

## 2.4 Domino-Wacker-Heck-Reaktion mit PYBOX 131

Der synthetisierte PYBOX-Ligand **131** wurde anschließend in Gegenwart von 0.1 Äquivalenten Palladium(II)trifluoracetat und 4.0 Äquivalenten *p*-Benzochinon als Reoxidans in der Domino-Wacker-Heck-Reaktion des Testsystems eingesetzt (Abbildung 66).



**Abbildung 66.** Versuche zur Domino-Wacker-Heck-Reaktion mit PYBOX **131**.

Trotz hoher Temperaturen und einer Reaktionszeit von sieben Tagen konnte weder in Dichlormethan, noch in Benzol als Lösungsmittel eine Umsetzung zum gewünschten Domino-Produkt **115** beobachtet werden.

0.1 Äq. Pd(OTFA)<sub>2</sub>, 0.4 Äq. PYBOX **131**  
4.0 Äq. *p*-Benzochinon, 5.0 Äq. Methylacrylat (**113**)

	Lösungsmittel	Resultat
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 60 °C, 7 d	keine Reaktion
2	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , 60 °C, 7 d	keine Reaktion

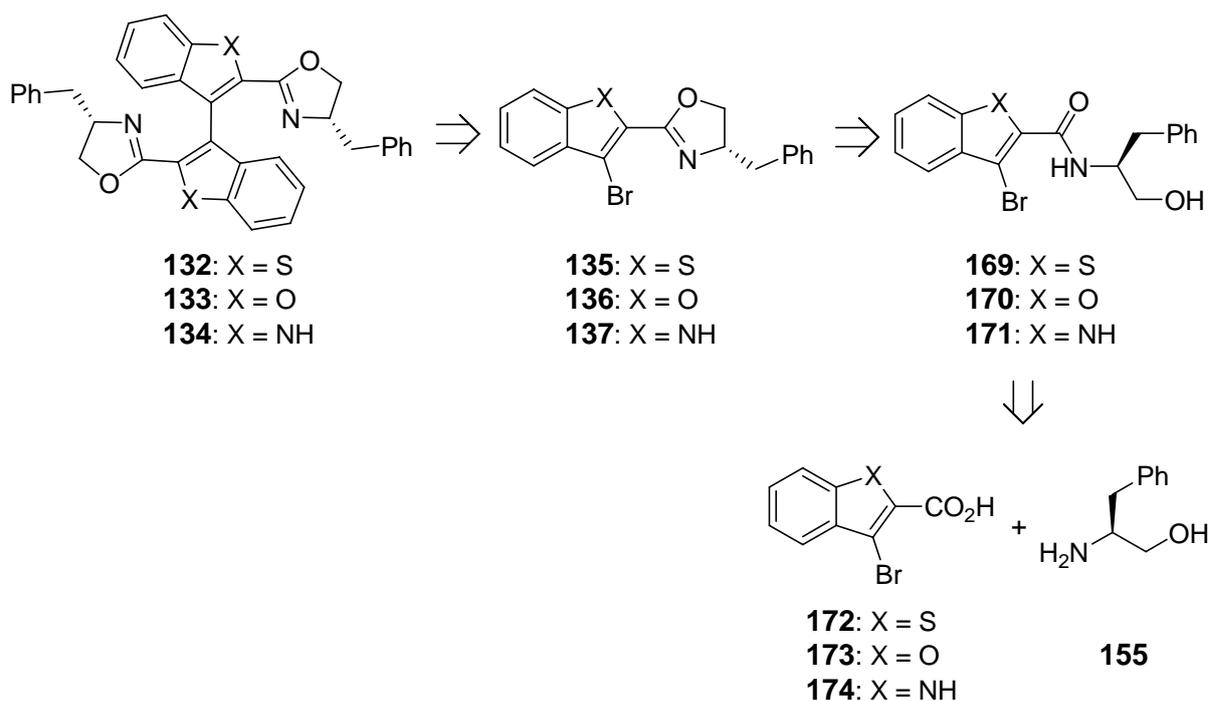
**Tabelle 7.** Versuche zur Domino-Reaktion mit PYBOX **131** als chiraler Ligand.

### 3 Synthese chiraler heterocyclischer Biaryl-Liganden

Da die im vorangegangenen Kapitel vorgestellten Liganden aus den dort beschriebenen Gründen nicht für einen erfolgreichen Einsatz in der Domino-Wacker-Heck-Reaktion geeignet sind, wurden neuartige, BOXAX-analoge heterocyclische Biaryl-Liganden synthetisiert und anschließend in der Domino-Reaktion untersucht.

#### 3.1 Retrosynthetische Betrachtungen

Die Synthese der heterocyclischen Biaryl-Liganden **132–134** sollte in Anlehnung an die Synthese des BOXAX-Liganden **69** (s. Kapitel 1.2) ausgehend von kommerziell erhältlichen Substraten erfolgen. Die Kupplung zum Biaryl-System sollte dabei als letzter Schritt erfolgen und die hierzu erforderlichen Oxazoline **135–137** aus den entsprechenden Carbonsäure **172–174** und L-Phenylalaninol (**155**) hergestellt werden.



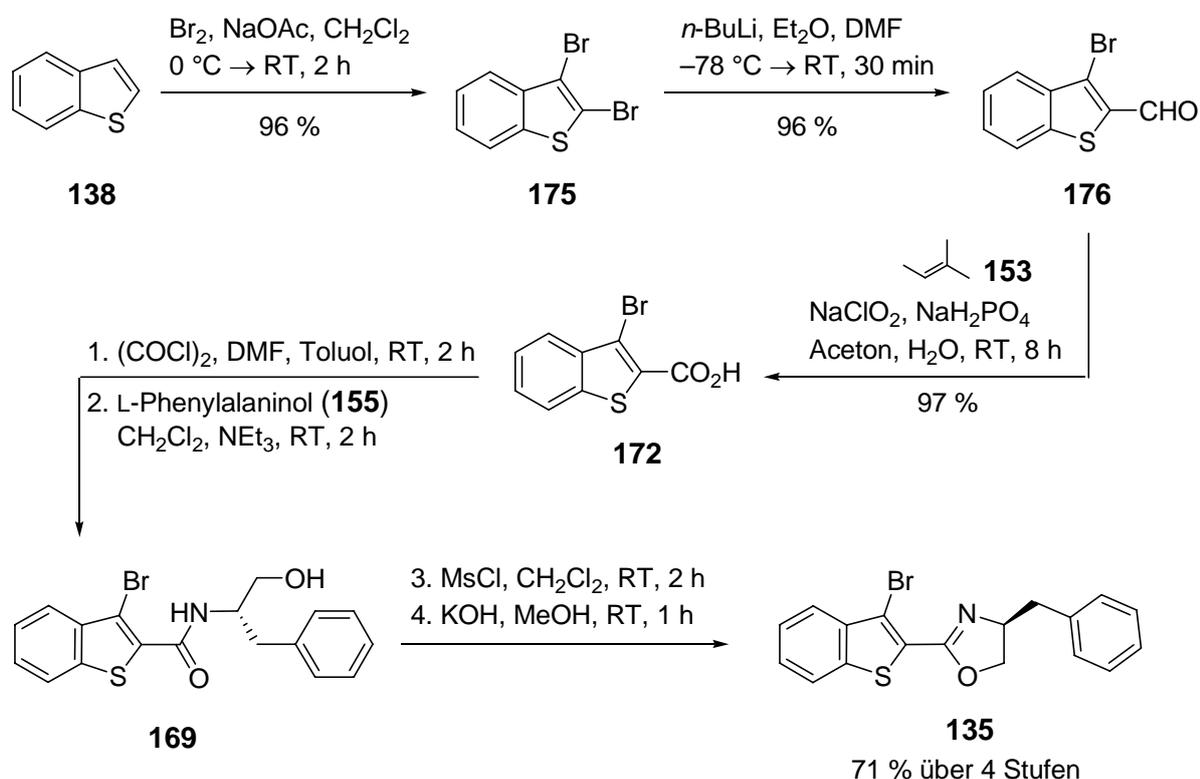
**Abbildung 67.** Retrosynthetische Betrachtung heterocyclischer Biaryl-Liganden.

Als Zielverbindungen wurden Biaryl-Liganden mit Benzo[*b*]thiophen-, Benzofuran- und Indol-Grundgerüst gewählt, da die entsprechenden Vorläufer kommerziell erhältlich sind und in wenigen Schritten in die gewünschten Produkte **132–134** überführbar sein sollten.

## 3.2 Synthese des chiralen Benzo[*b*]thiophen-Biaryl-Liganden **132** und dessen Verwendung in der Domino-Wacker-Heck-Reaktion

### 3.2.1 Synthese des chiralen Benzo[*b*]thiophen-Oxazolins **135**

Für die Synthese des Benzo[*b*]thiophen-Oxazolins **135** war es zunächst erforderlich die Carbonsäure **172** zu synthetisieren. Hierbei lieferte die Bromierung von Benzo[*b*]thiophen **138** mit elementarem Brom das Dibromid **175**,<sup>81</sup> welches durch selektive Lithiierung in 2-Position und nachfolgende Umsetzung mit Dimethylformamid in 96 % Ausbeute in den Aldehyd **176** überführt wurde. Nach Oxidation des Aldehyds **176** mit Natriumchlorit, Natriumdihydrogenphosphat als Puffer und 2-Methyl-2-buten (**153**) als Chlorfänger erhielt man die Carbonsäure **172** in 97 % Ausbeute (Abbildung 68).

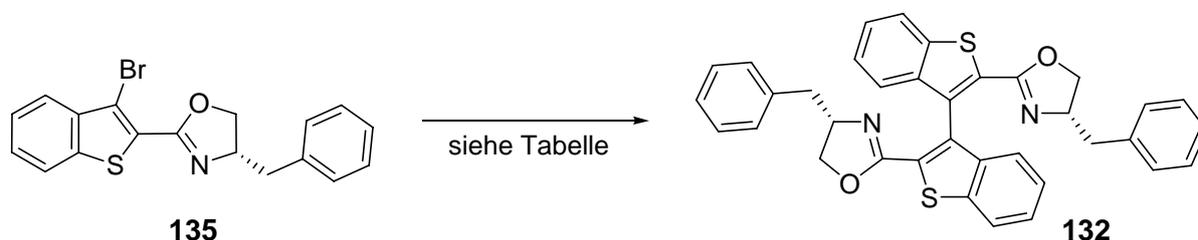


**Abbildung 68.** Synthese des Benzo[*b*]thiophen-oxazolins **135**.

Anschließend wurde die Carbonsäure **172** mit Oxalylchlorid in das entsprechende Säurechlorid überführt, mit L-Phenylalaninol (**155**) zu Amid **169** umgesetzt und die primäre Alkoholfunktionalität in das Mesylat überführt. Eine abschließende basen-initiierte Cyclisierung lieferte das Oxazolin **135** in 71 % Ausbeute über vier Stufen.

### 3.2.2 Kupplung zum chiralen Benzo[*b*]thiophen-Biaryl-Liganden **132**

Im letzten Schritt der Synthese sollte die Kupplung der Oxazoline **135** zum chiralen Biaryl-System **132** erfolgen (Abbildung 69).



**Abbildung 69.** Kupplung zum Benzo[*b*]thiophen-Biaryl **132**.

Unter den klassischen *Ullmann*-Bedingungen<sup>82</sup> konnten zwei Fraktionen mit unterschiedlichem  $R_f$ -Wert in geringen Ausbeuten isoliert werden, die beide anhand der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren und der Massenspektren als Benzo[*b*]thiophen-Biaryle identifiziert wurden (Eintrag 1). Außerdem lieferte die Bestimmung der Drehwerte beider Fraktionen  $-64.6^\circ$  für **132a** und  $-18.0^\circ$  für **132b**. Anhand aller dieser Daten kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei Fraktion **132a** und **132b** um Stereoisomere handelt, die sich bezüglich ihrer axialen Chiralität unterscheiden.

	Bedingungen	Resultat	
		<b>132a</b> *	<b>132b</b> *
1	20 Äq. Cu, Pyridin, Rückfluss, 3 h 0.1 Äq. $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , 0.2 Äq. $\text{PPh}_3$ , 3.0 Äq. NaH	11 %	12 %
2	3.0 Äq. Zn-Pulver, 1.0 Äq. TBAI, Toluol 90 °C: 3.5 h, RT: 15 h	16 %	6 %
3	1.2 Äq. $\text{CuCl}_2$ , 1.2 Äq. <i>n</i> -BuLi, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 24 h	–	–

\***132a**:  $[\alpha]_D^{20} = -64.6^\circ$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), **132b**:  $[\alpha]_D^{20} = -18.0^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Tabelle 8.** Kupplung zum Benzo[*b*]thiophen-Biaryl **132**.

Des Weiteren führte die von *Lin et al.* beschriebene Nickel-katalysierte Variante der *Ullmann*-Kupplung zu keiner Steigerung der Ausbeute (Eintrag 2).<sup>82</sup> Ein weiterer Versuch zur Biaryl-Kupplung mittels Halogen-Metall-Austausch mit *n*-Butyllithium und Reaktion mit Kupfer(II)chlorid führte nicht zum Erfolg (Eintrag 3).<sup>83</sup>

### 3.2.3 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Benzo[*b*]thiophen-Biaryl-Liganden 132a bzw. 132b

In Abbildung 70 ist das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum mit der entsprechenden Zuordnung dargestellt. Alle Signale haben aufgrund der symmetrischen Biarylstruktur doppelte Intensität.

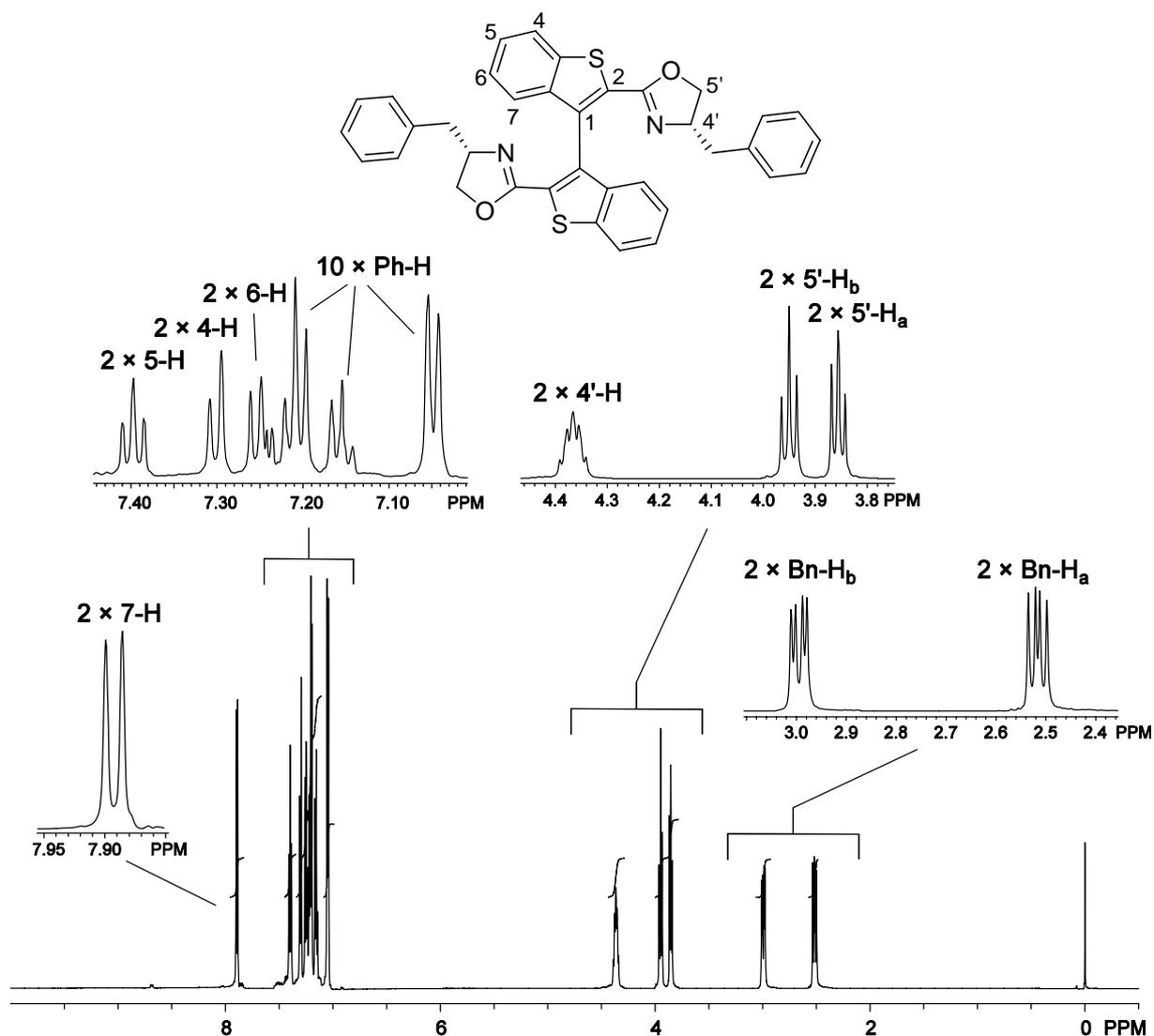
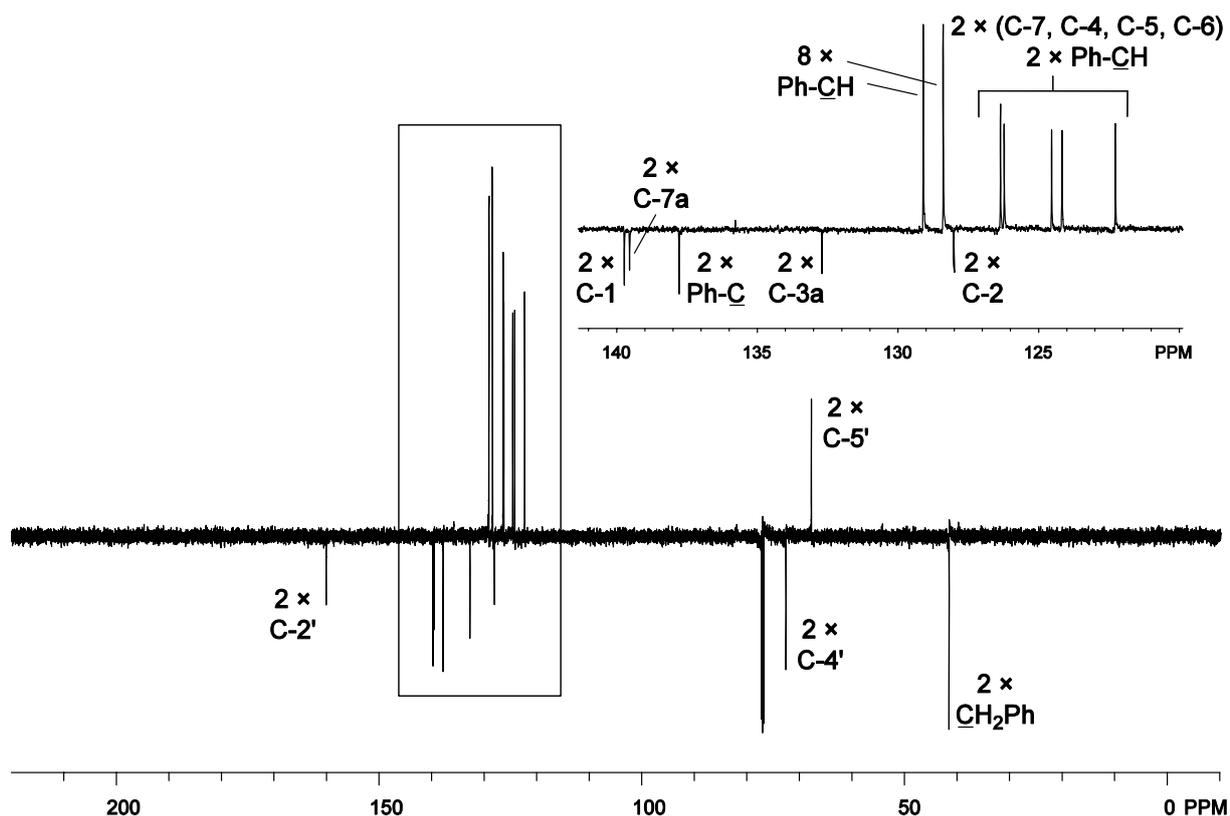


Abbildung 70. <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) des Benzo[*b*]thiophen-Liganden 132.

Im Hochfeld bei  $\delta = 2.50$  und  $2.98$  sind die Signale der benzyllischen Protonen zu finden. Aufgrund des benachbarten stereogenen Zentrums an C-4' resonieren sie jeweils in Form eines Dubletts von Dublett mit einer großen Geminalkopplung von  $J = 13.9$  Hz und einer kleineren Kopplung von  $J = 8.5$  bzw.  $5.3$  Hz zum Proton an C-4', dessen Signal als zentriertes Multipllett bei  $\delta = 4.37$  zu beobachten ist. Die diastereotopen Protonen an C-5' des Oxazolinrings resonieren bei  $\delta = 3.86$  und  $3.95$  in Form von Dubletts von Dubletts, jedoch mit gleichen Kopplungskonstanten, so dass die Signale jeweils wie ein Triplet mit  $J = 7.9$  bzw.  $8.8$  Hz erscheinen. Im Tieffeld resonieren die aromatischen Protonen der Benzylgruppe im Bereich von  $\delta = 7.04$ – $7.22$ . Die Signale der aromatischen Protonen des Benzo[*b*]-thiophen-Gerüsts sind noch weiter zum Tieffeld verschoben zu finden und lassen sich aufgrund des Kopplungsmusters eindeutig zuordnen. Bei  $\delta = 7.25$  ist das Signal für 6-H zu finden, welches aufgrund der *ortho*-Kopplung zu 5-H, wie auch zu 7-H in Form eines Dubletts von Dublett mit  $J = 7.9$  und  $7.7$  Hz zu beobachten ist. 4-H resoniert aufgrund einer *ortho*-Kopplung zu 5-H als Dublett mit  $J = 7.9$  Hz und noch etwas weiter im Tieffeld ist das Signal für 5-H zu erkennen. Wegen der zwei *ortho*-Kopplungen zu 4-H und 6-H resoniert es bei  $\delta = 7.40$  als Dubletts von Dublett mit  $J = 7.9$  und  $7.7$  Hz. Das Signal des Protons an C-7 ist am weitesten zum Tieffeld verschoben bei  $\delta = 7.88$  als Dublett mit  $J = 7.9$  Hz zu beobachten.

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **132** weisen die Signale der Kohlenstoffatome wegen der symmetrischen Biarylstruktur die doppelte Intensität auf (Abbildung 71). Im Hochfeld ist zunächst das Signal des benzyllischen Kohlenstoffatoms bei  $\delta = 41.58$  zu finden und etwas weiter tieffeldverschoben resonieren C-5' und C-4' des Oxazolinrings bei  $\delta = 67.73$  bzw.  $75.57$ . Während die tertiären Kohlenstoffatome des Benzo[*b*]-thiophen-Gerüsts (C-4, C-5, C-6, C-7) zusammen mit zwei der phenylischen Kohlenstoffatome im Bereich zwischen  $\delta = 122.3$  und  $126.4$  resonieren, beobachtet man das Signal für das quartäre C-2 dagegen bei  $\delta = 128.0$ . Aufgrund der großen Intensität der Signale bei  $\delta = 128.4$  und  $129.1$  läßt sich darauf schließen, dass diese Signale den restlichen tertiären phenylischen Kohlenstoffatomen zuzuordnen sind. Das Signal des quartären Kohlenstoffatoms der Benzylgruppe ist dagegen noch etwas weiter zum Tieffeld verschoben bei  $\delta = 137.8$  zu finden. Des Weiteren findet man im Tieffeld die Signale für C-3a ( $132.7$ ), C-7a ( $139.6$ ) und C-1 ( $139.8$ ). Am weitesten tieffeldverschoben resoniert das Kohlenstoffatom C-2' des Oxazolinrings mit  $\delta = 160.1$ .

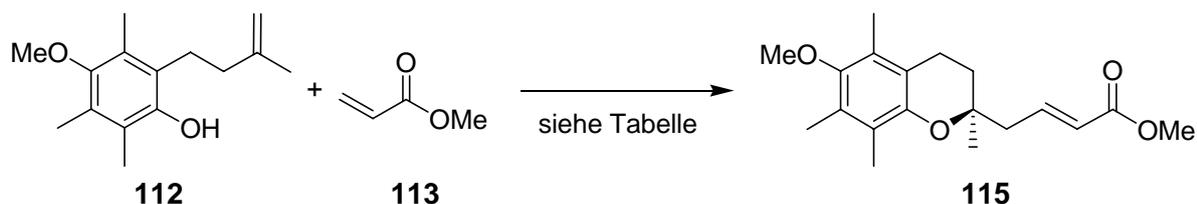


**Abbildung 71.**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) des Benzo[*b*]thiophen-Liganden **132**.

Das EI-Massenspektrum weist den signifikanten Molpeak bei  $m/z = 584.1$  mit der relativen Intensität von 75 % auf. Bei  $m/z = 493.1$  findet man den Basispeak, der dem  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$ -Fragment zugeordnet werden kann. Darüber hinaus ergibt die Hochauflösung des ESI-Massenspektrums den berechneten Wert von  $m/z = 585.1665$  für das  $[\text{M}+\text{H}]^+$ -Ion.

### 3.2.4 Verwendung des chiralen Benzo[*b*]thiophen-Biaryl-Liganden **132** in der Domino-Wacker-Heck-Reaktion

Die beiden stereoisomeren Liganden **132a** und **132b** wurden in der Domino-Wacker-Heck-Reaktion des Testsystems eingesetzt und hinsichtlich ihrer Reaktivität und Stereoselektivität untersucht (Abbildung 72).



**Abbildung 72.** Domino-Reaktion mit chiralem Benzothiophen-Liganden **132**.

Zunächst wurden die Liganden **132a** und **132b** jeweils in Gegenwart von 0.1 Äquivalenten Palladium(II)trifluoracetat, 4.0 Äquivalenten *p*-Benzochinon als Reoxidans und 5.0 Äquivalenten Methylacrylat (**113**) in Dichlormethan als Lösungsmittel umgesetzt (Tabelle 9). Nach zwei Tagen bei 60 °C konnte das gewünschte Domino-Produkt **115** in guten Ausbeuten erhalten werden, wobei die erzielte Ausbeute von 79 % unter Verwendung von **132a** etwas höher lag als die bei **132b** (59 %). Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels analytischer HPLC an chiraler stationärer Phase lieferte jedoch in beiden Fällen nur sehr kleine *ee*-Werte (Eintrag 1 und 2).

0.1 Äq. Pd(OTFA)<sub>2</sub>, 4.0 Äq. *p*-Benzochinon, 5.0 Äq. Methylacrylat (**113**)

	Besingungen	Ausbeute	<i>ee</i>
1	0.4 Äq. <b>132a</b> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 60 °C, 2 d	79 %	1 %
2	0.4 Äq. <b>132b</b> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 60 °C, 2 d	59 %	2 %
3	0.4 Äq. <b>132a</b> , C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , 60 °C, 2 d	77 %	1 %
4	0.4 Äq. <b>132a</b> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C, 2 d	keine Reaktion	
5	0.4 Äq. <b>132b</b> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C, 2 d	keine Reaktion	

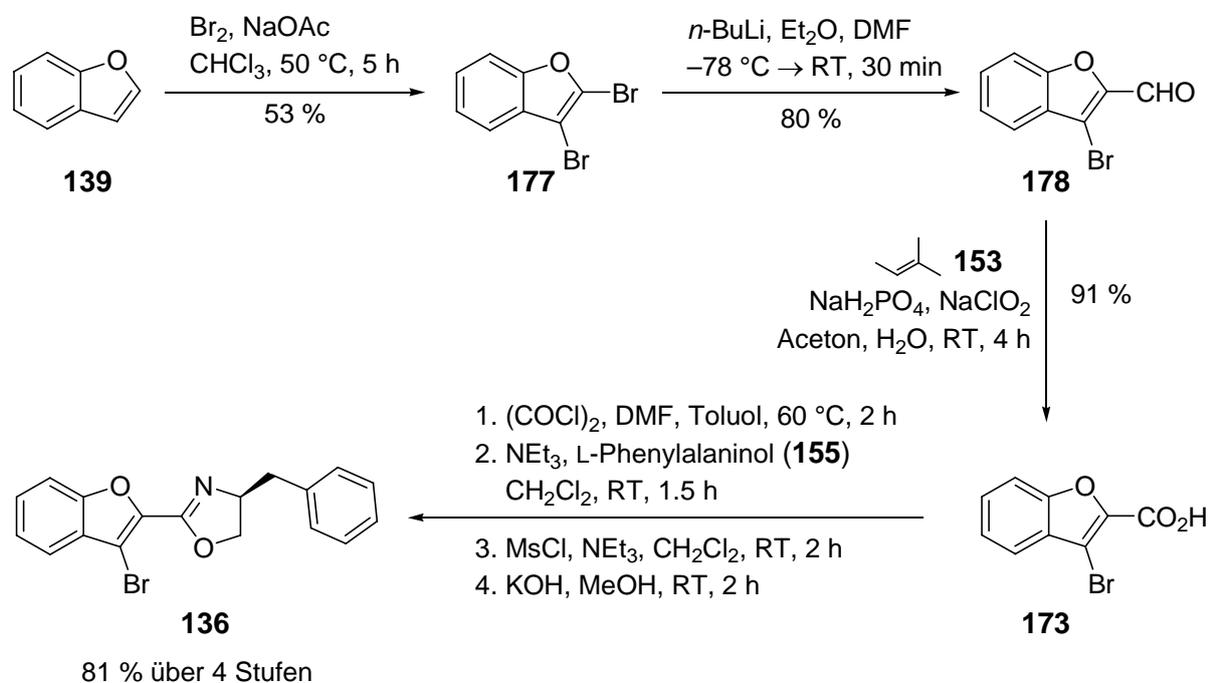
**Tabelle 9.** Untersuchung des chiralen Biaryl-Liganden **132** mit Benzo[*b*]thiophen-Grundgerüst.

Bei der Verwendung von Benzol als Lösungsmittel unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen wurde das Produkt in guter Ausbeute erhalten, doch auch in diesem Fall konnte keine Stereoselektivität erzielt werden (Eintrag 3). Zur Untersuchung der Abhängigkeit der Stereoselektivität von der Temperatur wurden beide Liganden zusätzlich bei Raumtemperatur in der Domino-Reaktion eingesetzt, doch unter diesen Bedingungen war keine Reaktion zu beobachten (Eintrag 4 und 5).

Aus diesen Ergebnissen wird ersichtlich, dass die chiralen Biaryl-Liganden **132a** und **132b** mit Benzo[*b*]thiophen-Grundgerüst bei höheren Temperaturen zwar zu einem guten und schnellen Umsatz führen, jedoch keine Stereoselektivität bei der *Wacker*-Cyclisierung induzieren.

### 3.3 Untersuchungen zur Synthese des chiralen Biaryl-Liganden **133** mit Benzofuran-Grundgerüst

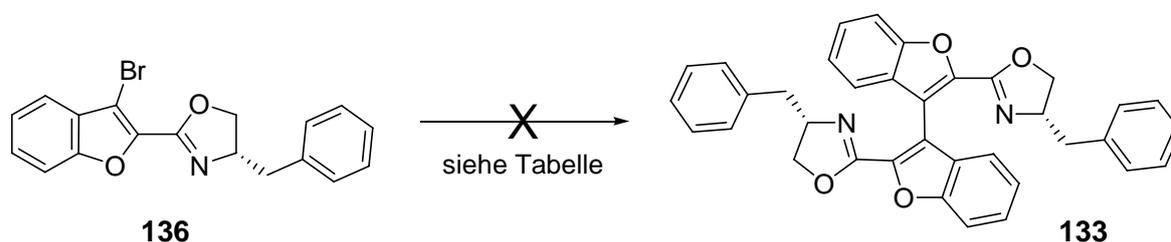
In Analogie zur Synthese des Benzo[*b*]thiophen-Liganden **132** (s. Kapitel 3.2) wurde zunächst die Benzofurancarbonsäure **173** aus käuflichem Benzofuran (**139**) durch zweifache Bromierung, Formylierung und anschließende Oxidation, hergestellt. Die Bromierung von Benzofuran (**139**) mit elementarem Brom in Chloroform lieferte das Dibromid **177**,<sup>81</sup> welches anschließend durch Lithiierung und Umsetzung mit DMF in den Aldehyd **178** überführt wurde. Die Oxidation des Aldehyds **178** mit Natriumchlorit, gepuffert durch NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> und mit 2-Methyl-2-buten (**153**) als "Chlorfänger" lieferte die Carbonsäure **173** in 39 % Ausbeute über drei Stufen (Abbildung 73).



**Abbildung 73.** Synthese des Benzofuran-Oxazolins **136**.

Die Benzofurancarbonsäure **173** wurde anschließend mit Oxalylchlorid in das entsprechende Säurechlorid überführt und mit L-Phenylalaninol (**155**) zum Amid **170** umgesetzt. Nachdem die primäre Alkoholfunktionalität in **170** in das Mesylat überführt wurde, wurde baseninitiiert cyclisiert und das Oxazolin **136** in 81 % Ausbeute über vier Stufen erhalten.

Die Kupplung der Arylbromide **136** zum Biaryl-System sollte ebenfalls in Analogie zu den bereits beschriebenen Liganden-Synthesen (s. Kapitel 1.2 und 3.2) im letzten Schritt erfolgen (Abbildung 74).



**Abbildung 74.** Versuch zur Biarylkupplung.

Eine Kupfer-vermittelte *Ullmann*-Kupplung,<sup>69b</sup> wie sie in den bereits beschriebenen Synthesen erfolgreich angewendet wurde, war jedoch nicht auf das vorliegende System übertragbar (Tabelle 10). Wurde eine Lösung des Bromids **136** in Pyridin für zwei Tage unter Rückfluss mit 20 Äquivalenten Kupferpulver versetzt, konnte nur das Edukt reisoliert werden (Eintrag 1).

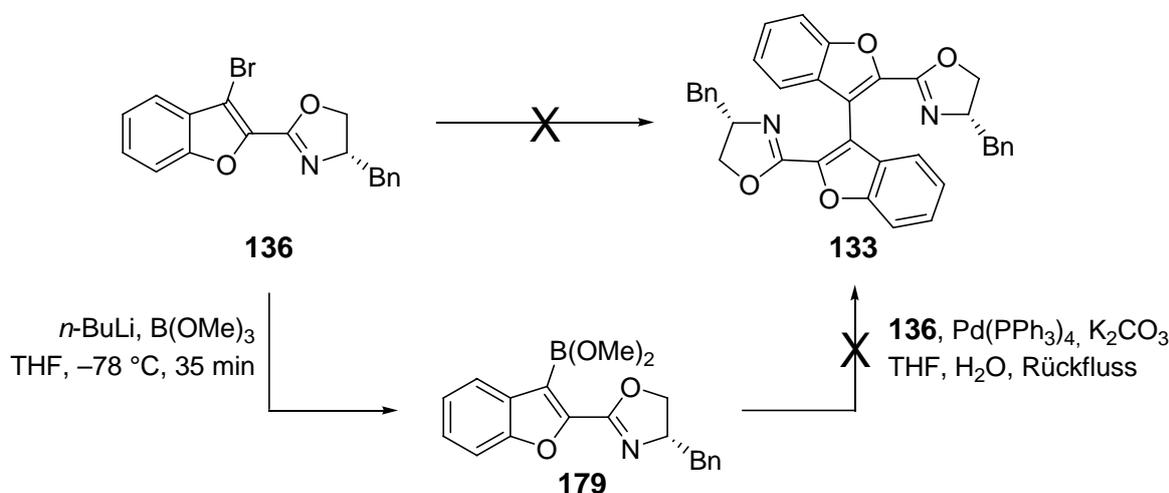
	Bedingungen	Resultat
1	20 Äq. Cu, Pyridin, Rückfluss, 2 d	keine Reaktion
2	20 Äq. Cu, DMF, MW, 160 °C, 1 h	Debromierung
3	20 Äq. Cu, DMF, MW, 115 °C, 1 h	Debromierung
	0.1 Äq. NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 0.2 Äq. PPh <sub>3</sub> , 3.0 Äq. NaH	
4	3.0 Äq. Zn-Pulver, 1.0 Äq. TBAI, Toluol RT: 2 d, 90 °C: 2 d	keine Reaktion
5	1.2 Äq. CuCl <sub>2</sub> , 1.2 Äq. <i>n</i> -BuLi, THF -78 °C → RT, 24 h	keine Reaktion

**Tabelle 10.** Versuche zur Biarylkupplung.

Der Wechsel zu Dimethylformamid als Lösungsmittel und das Erhitzen im Mikrowellenreaktor führte dagegen ausschließlich zu Debromierung des Eduktes (Eintrag 2 und 3). Diese Beobachtungen führen zur Annahme, dass die klassischen *Ullmann*-Bedingungen aufgrund der unterschiedlichen Reaktivität der verwendeten Heterocyclen nicht auf das Benzofuran-System übertragbar sind.

*Lin et al.* zeigten mit ihrer Synthese von Tetra-*ortho*-substituierten Biarylen eine Nickel-katalysierte Variante der *Ullmann*-Kupplung. Doch die Verwendung eines Nickelkatalysators und Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) in Toluol führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt **133** (Eintrag 4).<sup>82</sup> Auch durch die Kupfer(II)-katalysierte Kupplung konnte nur das Edukt reisoliert werden (Eintrag 5).<sup>83</sup>

Eine weitere Möglichkeit der Biaryl-Kupplung stellen Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen dar. Dazu wurde das Bromid **136** zunächst mit *n*-Butyllithium und B(OMe)<sub>3</sub> in den entsprechenden Boronsäureester **179** überführt, der im Anschluss in einer *Suzuki*-Reaktion mit einem weiteren Bromid **136** den gewünschten Biaryl-Liganden **133** liefern sollte (Abbildung 75).



**Abbildung 75.** Versuch zur Biaryl-Kupplung mittels *Suzuki*-Reaktion.

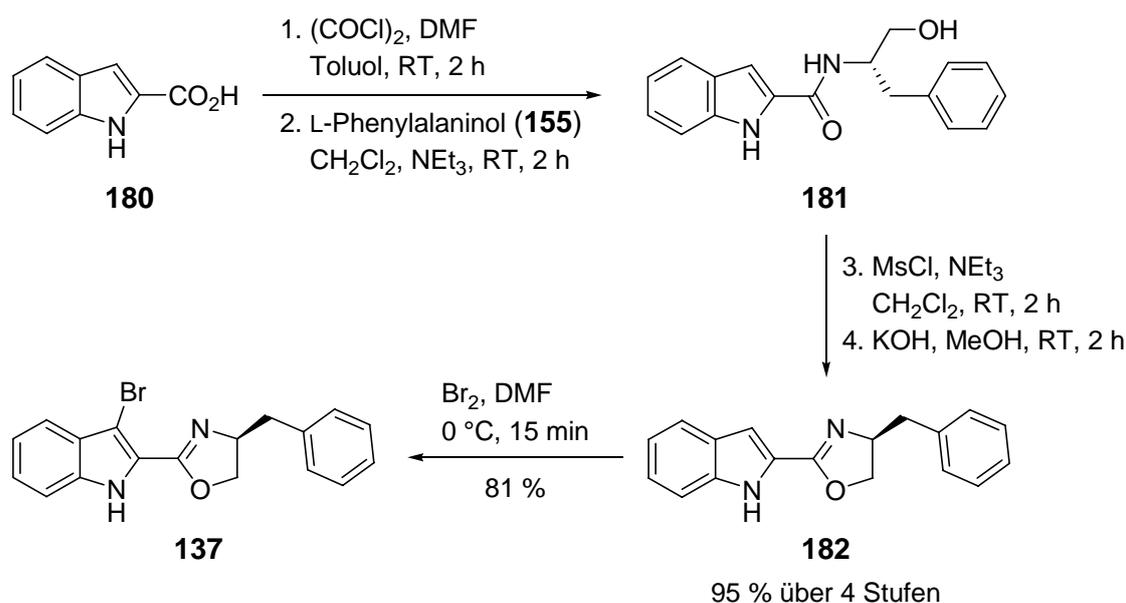
Doch nach Umsetzung der beiden Substrate **136** und **179** in Gegenwart von Tetrakis-Triphenylphosphin-Palladium(0) als Katalysator und Kaliumcarbonat als Base unter Rückfluss konnte kein Produkt **133** isoliert werden.<sup>84</sup>

Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine weiteren Versuche zur Biaryl-Kupplung unternommen, da bereits der Ligand **132** mit Benzo[*b*]thiophen-Grundgerüst keine guten Stereoselektivitäten lieferte.

### 3.4 Untersuchungen zur Synthese des chiralen Biaryl-Liganden **134** mit Indol-Grundgerüst

Zur Synthese des Biaryl-Liganden **134** mit Indol-Grundgerüst wurde die käufliche Indolcarbonsäure (**180**) zunächst in das entsprechende Oxazolin überführt und anschließend in 3-Position bromiert. Die Indolcarbonsäure (**180**) wurde dazu mit Oxalylchlorid in das entsprechende Säurechlorid überführt und anschließend mit L-Phenylalaninol (**155**) zum Amid **181** umgesetzt.

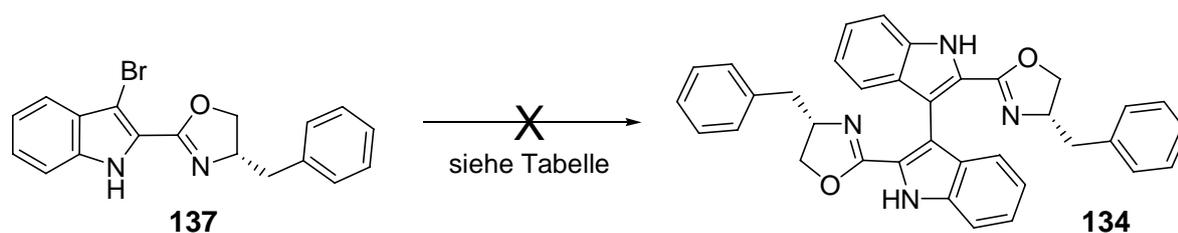
Nach Überführung der primären Alkoholfunktionalität mit Mesylchlorid und Triethylamin in das Mesylat erfolgte die baseninizierte Cyclisierung. Das Indol-Oxazolin **182** konnte so in einer sehr guten Ausbeute von 95 % über vier Stufen bereitgestellt werden. Das Indol-Derivat **182** konnte dann nach einer von *Palla et al.* vorgestellten Methode durch Umsetzung mit elementarem Brom in DMF und anschließender Aufarbeitung mit einer Mischung aus Wasser, Eis, Triethylamin und wenigen Tropfen  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung in 81 % Ausbeute bromiert werden (Abbildung 76).<sup>85</sup>



**Abbildung 76.** Synthese des Indol-Oxazolins **137**.

Auch auf dieses System waren die klassischen Bedingungen der Kupfer-vermittelten *Ullmann*-Kupplung,<sup>69b</sup> wie sie in der Synthese des BOXAX- (**69**) und des Benzo[*b*]-thiophen-Liganden (**132**) erfolgreich angewendet werden konnten, nicht übertragbar (Tabelle 11). Wurde eine Lösung des Arylbromids **137** in Pyridin für drei Stunden unter Rückfluss mit 20 Äquivalenten trockenem Kupfer-Pulver versetzt, konnte anschließend nur das debromierte Edukt reisoliert werden (Eintrag 1).

Ebenfalls nicht erfolgreich waren ein schnelles Erhitzen auf 120 °C im Mikrowellenreaktor und die Reaktion in Dimethylformamid bei 160 °C führte, die nur zu Zersetzungsprodukten führten (Eintrag 2 und 3). Unter den von *Lin et al.* vorgestellten Bedingungen zur Nickel-katalysierten Variante der *Ullmann*-Kupplung war die Synthese des chiralen Liganden **134** ebenfalls nicht möglich, stattdessen wurden sowohl Edukt **137** als auch das debromierte Edukt **182** isoliert (Eintrag 4).<sup>82</sup> Des Weiteren war eine Biaryl-Kupplung mittels Halogen-Metall-Austausch und Verwendung von Kupfer(II)chlorid (Eintrag 5) nicht möglich.<sup>83</sup>

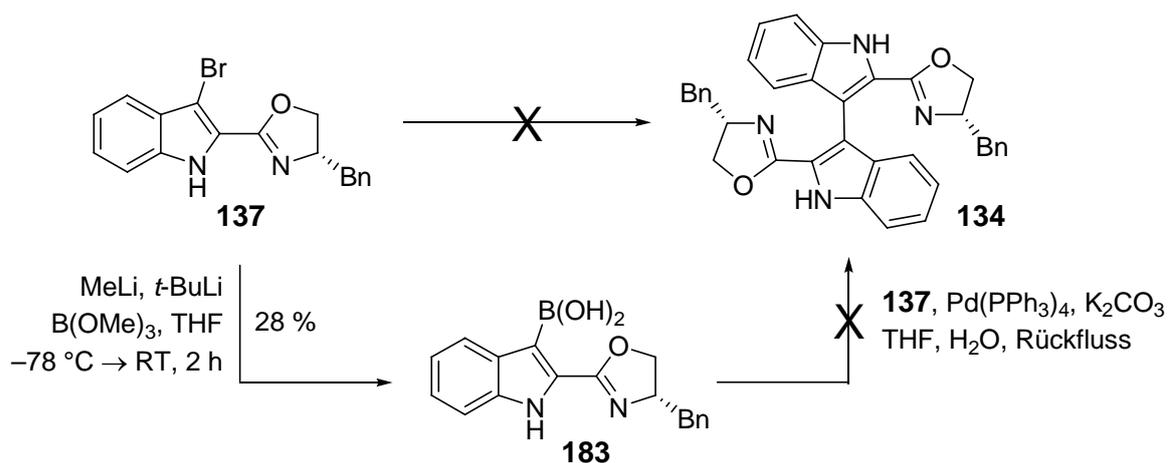


**Abbildung 77.** Versuche zur Biaryl-Kupplung des Indol-Derivates **137**.

	Bedingungen	Resultat
1	20 Äq. Cu, Pyridin, Rückfluss, 3 h	Debromierung
2	20 Äq. Cu, Pyridin, MW, 120 °C, 1 h	Zersetzung
3	20 Äq. Cu, DMF, MW, 160 °C, 1 h	Zersetzung
4	0.1 Äq. NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 0.2 Äq. PPh <sub>3</sub> , 3.0 Äq. Zn-Pulver 3.0 Äq. NaH 1.0 Äq. TBAI, Toluol, RT: 2 d, 90 °C: 2 d	Debromierung
5	1.2 Äq. CuCl <sub>2</sub> , 1.2 Äq. <i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C → RT, 24 h	keine Reaktion

**Tabelle 11.** Versuche zur Biaryl-Kupplung des Indol-Derivates **137**.

Schließlich war auch der Versuch zur Arylkupplung mittels *Suzuki*-Reaktion nicht erfolgreich. Während die Boronsäure **183** noch in einer moderaten Ausbeute von 28 % dargestellt werden konnte, ließ sich diese anschließend unter den Bedingungen der *Suzuki*-Reaktion nicht mit dem Arylbromid **137** umsetzen (Abbildung 78).<sup>86</sup>



**Abbildung 78.** Versuch der Biaryl-Kupplung mittels *Suzuki*-Reaktion.

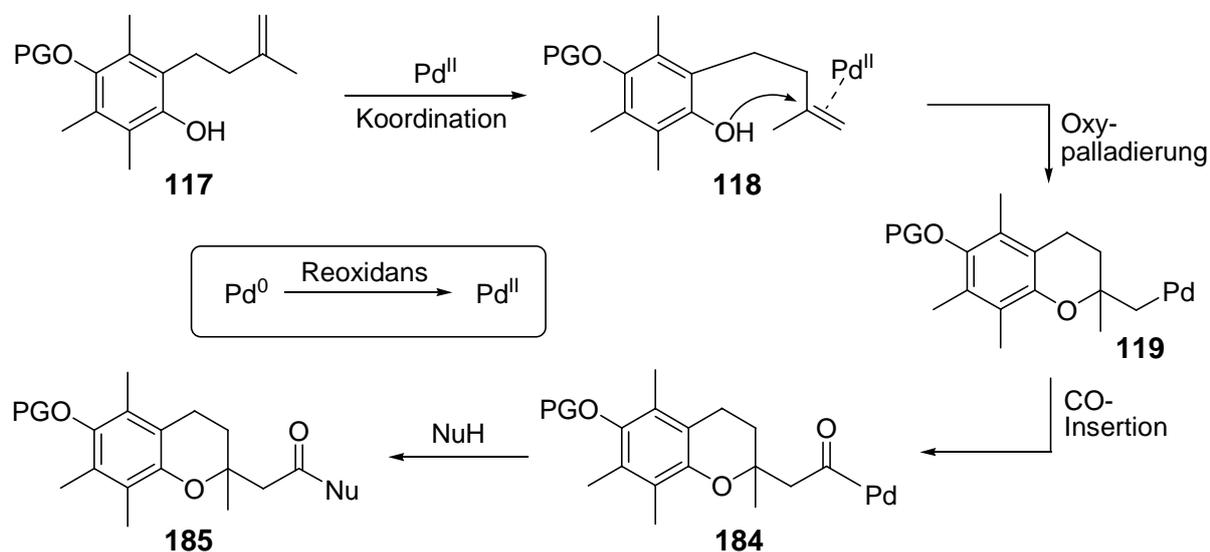
Aufgrund der in diesem Kapitel beschriebenen Resultate wurden die Untersuchungen zur Synthese von heterocyclischen Biaryl-Liganden an dieser Stelle beendet.

## 4 Entwicklung eines Domino-Wacker-CO-Insertions-Prozesses

Zur Erweiterung des Spektrums an Domino-Reaktion wurde in Anlehnung an die Domino-Wacker-Heck-Reaktion ein neuartiger Domino-Wacker-CO-Insertions-Prozess entwickelt, der anstelle einer Heck-Reaktion im Anschluß an die intramolekulare Wacker-Cyclisierung eine CO-Insertion in die Palladium-Kohlenstoff-Bindung mit darauffolgender nukleophiler Substitution als Terminationsschritt beinhaltet.

### 4.1 Postulierter Mechanismus der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion

Der postulierte Mechanismus der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion ist in Abbildung 79 schematisch dargestellt. Die erste der beiden aufeinanderfolgenden Palladium-katalysierten Teilreaktionen stellt, wie bei der bereits vorgestellten Domino-Wacker-Heck-Reaktion, eine intramolekulare Wacker-Cyclisierung unter Bildung des stereogenen Zentrums an C-2 dar. Hierbei ist bei der Verwendung eines chiralen Liganden eine stereoselektive Reaktionsführung möglich.



**Abbildung 79.** Postulierter Mechanismus der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion.

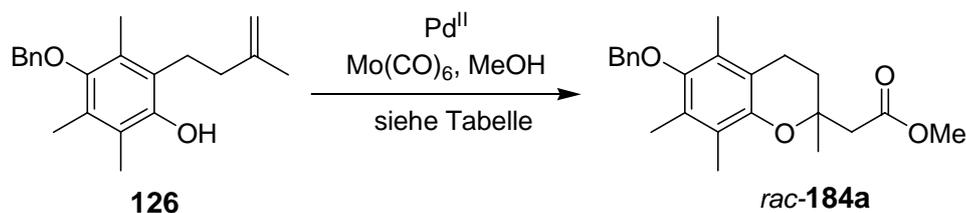
Da der  $\sigma$ -Palladiumkomplex **119** wegen des Fehlens von  $\beta$ -Wasserstoffatomen keine  $\beta$ -Hydrideliminierung eingehen kann, erfolgt in Anwesenheit von Kohlenstoffmonoxid eine CO-Insertion in die Kohlenstoff-Palladium-Bindung. Die dadurch entstandene Palladium-Zwischenstufe **184** kann daraufhin nukleophil abgefangen und das gewünschte Domino-Produkt **185** erhalten werden.

## 4.2 Untersuchung der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion

In ersten Untersuchungen dieses Domino-Prozesses wurden die Phenole **112** und **126** zunächst ohne Verwendung eines chiralen Liganden unter CO-Atmosphäre oder in Gegenwart von  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ , aus welchem CO *in situ* generiert wird,<sup>87</sup> mit aliphatischen Alkoholen umgesetzt. Anschließend wurde die Reaktion durch Variation des Katalysators, des Reoxidationsmittels, der Temperatur, der Reaktionszeit und des CO-Drucks optimiert und abschließend unter den optimierten Bedingungen eine stereoselektive Reaktionsführung durch Einsatz eines chiralen Liganden realisiert.

### 4.2.1 Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion mit $\text{Mo}(\text{CO})_6$ als CO-Quelle

Da sich das Arbeiten mit Molybdänhexacarbonyl als leichter und ungefährlicher darstellte als das Arbeiten mit Kohlenstoffmonoxidgas, wurde die Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion zunächst mit  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  als CO-Quelle in Methanol, welches gleichzeitig als Lösungsmittel und Nukleophil diente, durchgeführt (Abbildung 80).



**Abbildung 80.** Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion mit  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  als CO-Quelle.

Das benzylgeschützte Phenol **126** wurde in Anlehnung an die Arbeiten von *Semmelhack*<sup>88</sup> mit 0.1 Äquivalenten Palladium(II)-chlorid als Katalysator und 3.0 Äquivalenten Kupfer(II)chlorid als Reoxidationsmittel in Gegenwart von  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  umgesetzt (Tabelle 12). Wurden dabei, wie von *Kaiser et al.*<sup>87</sup> beschrieben, 0.3 Äq Äquivalente  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  zur Generierung von CO eingesetzt, konnten nach 20 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur nur 2 % des gewünschten Esters *rac*-**184a** bei geringem Umsatz isoliert werden (Eintrag 1). Es konnte zudem die Bildung eines weiteren Produktes *rac*-**185a** beobachtet werden, welches ebenfalls das Produkt dieser Domino-Reaktion ist, bei dem jedoch die Benzylschutzgruppe durch eine Methylschutzgruppe ausgetauscht wurde.

Die Verwendung von 0.5 Äquivalenten  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  ermöglichte die Darstellung des gewünschten Domino-Produktes *rac*-**184a** in 15 % Ausbeute, während die unerwünschte Verbindung *rac*-**185a** in 10 % gebildet wurde (Eintrag 2).

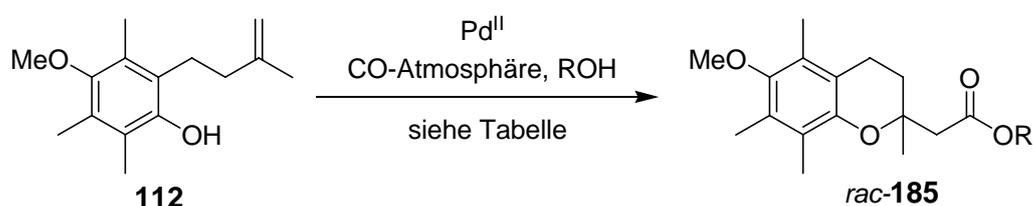
Wurde Palladium(II)trifluoacetat als Katalysator eingesetzt, konnte das gewünschte Produkt *rac-184a* ebenfalls nur in sehr geringer Ausbeute isoliert werden (Eintrag 3).

Bedingungen	Resultat	
	<i>rac-184a</i>	<i>rac-185a</i>
1 0.1 Äq. PdCl <sub>2</sub> , 3.0 Äq. CuCl <sub>2</sub> 0.3 Äq. Mo(CO) <sub>6</sub> , MeOH, 25 °C, 20 h	2 %	12 %
2 0.1 Äq. PdCl <sub>2</sub> , 3.0 Äq. CuCl <sub>2</sub> 0.5 Äq. Mo(CO) <sub>6</sub> , MeOH, 25 °C, 20 h	15 %	10 %
3 0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 3.0 Äq. CuCl <sub>2</sub> 0.3 Äq. Mo(CO) <sub>6</sub> , MeOH, 25 °C, 24 h	3 %	15 %

**Tabelle 12.** Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion mit Mo(CO)<sub>6</sub> als CO-Quelle.

#### 4.2.2 Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion unter CO-Atmosphäre

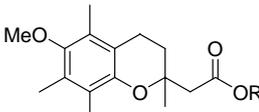
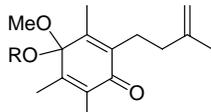
Nachdem es mittels Mo(CO)<sub>6</sub> als CO-Quelle nicht möglich war das gewünschte Produkt der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion in akzeptabler Ausbeute darzustellen, wurden die Experimente unter CO-Atmosphäre durchgeführt (Abbildung 81).



**Abbildung 81.** Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion unter CO-Atmosphäre.

Das methylgeschützte Phenol **112** wurde dabei für zwei Stunden bei Raumtemperatur unter CO-Atmosphäre in Gegenwart des Palladium(II)-Katalysators und des Reoxidationsmittels umgesetzt. Die Kohlenmonoxidatmosphäre wurde hierbei durch einen auf den Kolben aufgesetzten, mit CO-Gas gefüllten Ballon generiert.

Unter Verwendung von Palladium(II)chlorid und Kupfer(II)chlorid in Methanol, konnte der gewünschte Ester *rac*-**185a** in 24 % Ausbeute dargestellt werden (Eintrag 1). Wurde dagegen das in der Domino-Wacker-Heck-Reaktion erfolgreich eingesetzte System, bestehend aus Palladium(II)trifluoracetat und *p*-Benzochinon verwendet, konnte weder in Methanol noch in Benzylalkohol die Bildung des Produktes *rac*-**185** beobachtet werden (Eintrag 2 und 3).

Bedingungen	Resultat	
	 <b>185a:</b> R = Me <b>185i:</b> R = Bn	 <b>186a:</b> R = Me <b>186b:</b> R = Bn
1 0.1 Äq. PdCl <sub>2</sub> , 3.0 Äq. CuCl <sub>2</sub> MeOH, 25 °C, 2 h	24 %	15 %
2 0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon MeOH, 25 °C, 2 h	–	51 %
3 0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon BnOH, 25 °C, 2 h	–	70 %

**Tabelle 13.** Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion unter CO-Atmosphäre.

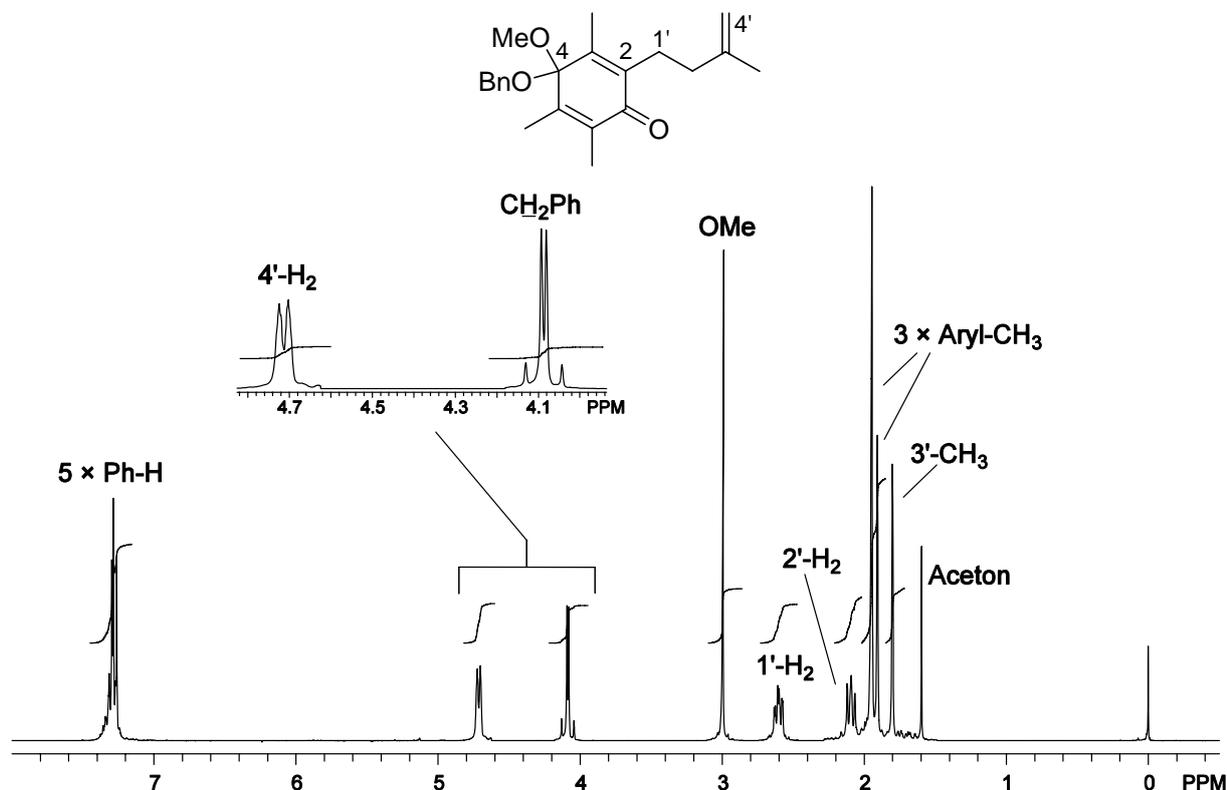
In allen Fällen wurde jedoch die Bildung von Verbindung **186** beobachtet, welche als Produkt einer oxidativen Acetalbildung identifiziert werden konnte. Besonders bei den Reaktionen in Gegenwart von Palladium(II)trifluoracetat und *p*-Benzochinon konnte dieses Produkt in verhältnismäßig hoher Ausbeute von 70 % isoliert werden.

#### 4.2.3 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung **186b**

Im Folgenden werden ausgewählte spektroskopische Daten des Acetals **186b**, welches in der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion von Phenol **112** unter CO-Atmosphäre in Benzylalkohol gebildet wird, diskutiert.

Abbildung 82 zeigt das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **186b**, in dem deutlich zu erkennen ist, dass es sich bei dieser Verbindung um ein gemischtes Acetal handelt.

Das Singulett für die entsprechende Methoxy-Gruppe ist bei  $\delta = 3.00$  zu finden, wogegen die benzylichen Protonen etwas weiter zum Tieffeld verschoben bei  $\delta = 4.06$  und  $4.11$  in Form zweier Dubletts mit jeweils  $J = 11.3$  Hz resonieren. Die aromatischen Protonen der Benzyloxy-Gruppe resonieren dagegen tieffeldverschoben bei  $\delta = 7.26$ – $7.36$  als Multipllett. Die Singulettts im Hochfeld zwischen  $\delta = 1.81$  und  $2.02$  können den Methylgruppen an C-3, C-5 und C-6, sowie an C-3' zugeordnet werden. Des Weiteren beobachtet man etwas weiter zum tiefen Feld verschoben die zentrierten Multiplletts für 2'-H<sub>2</sub> (2.09) und 1'-H<sub>2</sub> (2.61). Das Signal für die Doppelbindungsprotonen 4'-H<sub>2</sub> stellt sich als Multipllett bei  $\delta = 4.07$ – $4.72$  dar.



**Abbildung 82.** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **186b**.

Die für diese Verbindung charakteristischen Signale im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sind das Signal für die Methoxy-Gruppe bei  $\delta = 50.45$  und die Signale der Benzyloxy-Gruppe bei  $\delta = 127.5$ ,  $127.6$ ,  $128.3$  und  $140.1$ , sowie bei  $\delta = 65.31$  für das benzyliche Kohlenstoffatom. Ebenfalls markant ist das Signal bei  $\delta = 184.1$  welches dem Carbonylkohlenstoffatom zugeordnet werden kann.

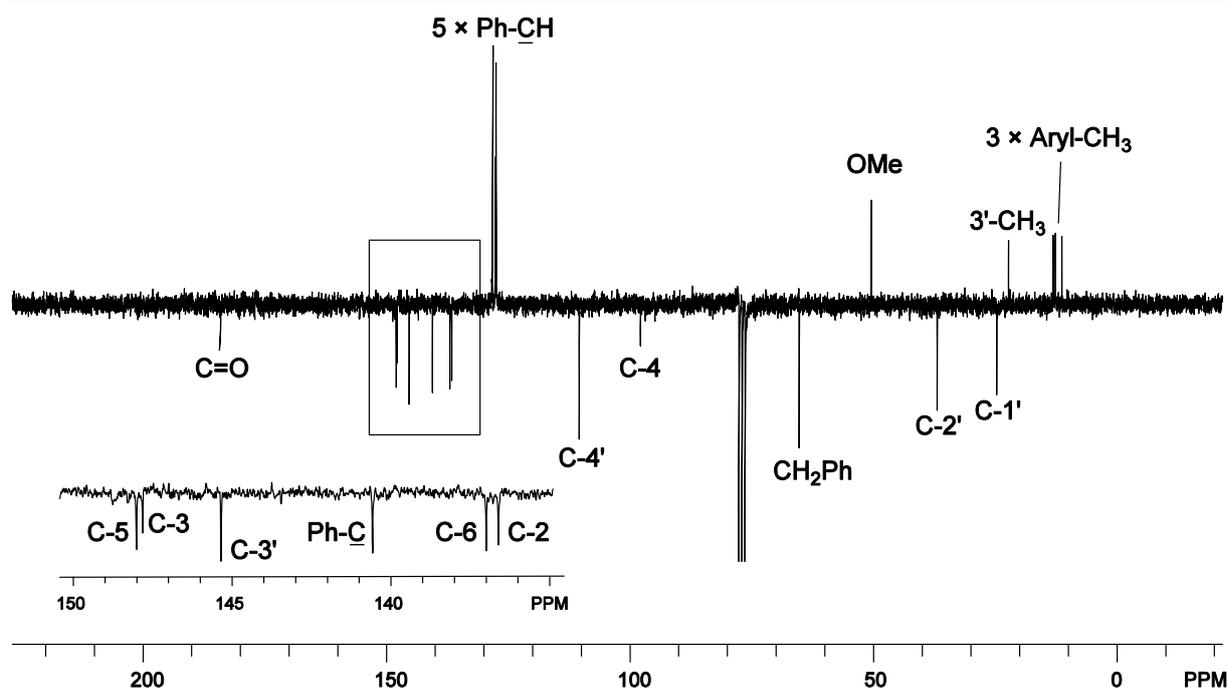
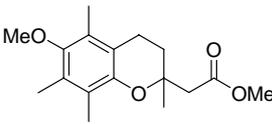
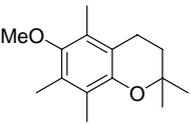


Abbildung 83.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung **186b**.

#### 4.2.4 Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion unter CO-Hochdruck

Zur weiteren Reaktionsoptimierung wurde die Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion unter CO-Hochdruck durchgeführt. Es wurde angenommen, dass durch den erhöhten CO-Partialdruck eine Beschleunigung der Reaktion unter Verminderung der Nebenprodukte möglich sein sollte.

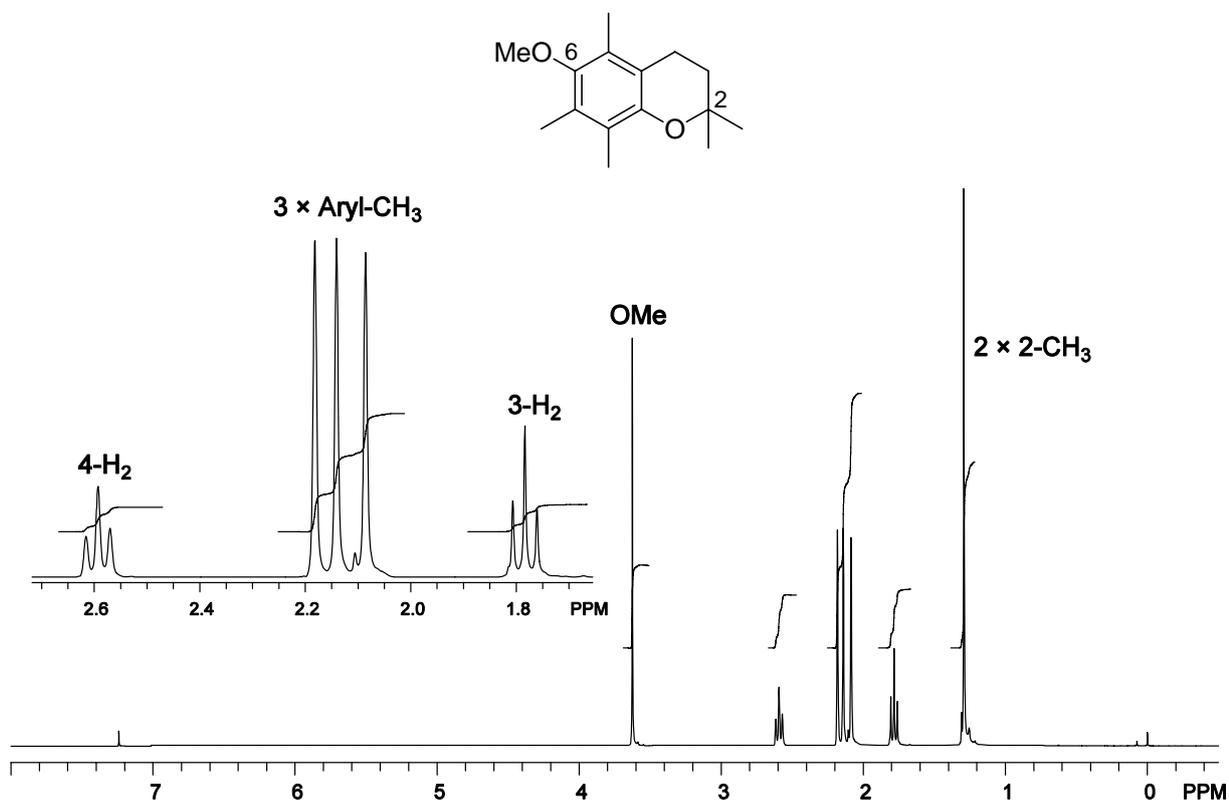
Zum Zeitpunkt der ersten Arbeiten unter Verwendung von CO-Hochdruck stand nur ein Autoklav der Firma *Roth* zur Verfügung, in dem erste Experimente durchgeführt wurden. Die Reaktionsführung erfolgte analog zu der in Kapitel 4.3 beschriebenen Methode unter Verwendung der beiden Katalysesysteme ( $\text{Pd}(\text{OTFA})_2/p$ -Benzochinon und  $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2$ ) in Methanol als Lösungsmittel für 20 Stunden bei Raumtemperatur (Tabelle 14). Die Umsetzung in Gegenwart von Palladium(II)trifluoracetat und *p*-Benzochinon lieferte den gewünschten Ester *rac*-**185a** in 16 % Ausbeute (Eintrag 1). Dagegen konnte bei Verwendung von Palladium(II)chlorid als Katalysator und Kupfer(II)chlorid als Reoxidationsmittel das gewünschte Domino-Produkt *rac*-**185a** in einer guten Ausbeute von 72 % erhalten werden (Eintrag 2). In beiden Reaktionen wurde zudem die Bildung des Chromans **187** beobachtet, welches durch intramolekulare Cyclisierungsreaktion ohne nachfolgende CO-Insertion gebildet wird.

Bedingungen		Resultat	
			
		<i>rac-185a</i>	<b>187</b>
	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub>		
1	4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 60 bar CO, MeOH, 25 °C, 20 h	16 %	25 %
	0.1 Äq. PdCl <sub>2</sub> , 3.0 Äq. CuCl <sub>2</sub>		
2	60 bar CO, MeOH, 25 °C, 20 h	72 %	28 %

**Tabelle 14.** Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion unter CO-Hochdruck.

#### 4.2.5 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Chromans **187**

Anhand des in Abbildung 84 dargestellten <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums ließ sich der isolierten Verbindung **187** die gezeigte Struktur zuordnen.

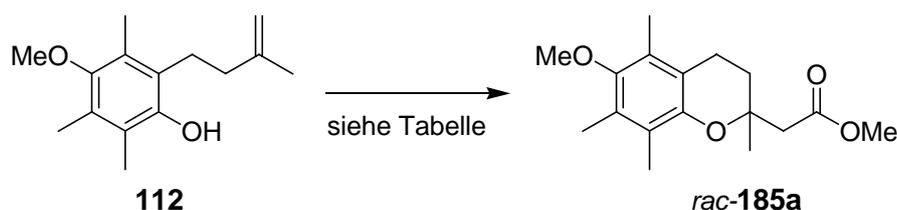


**Abbildung 84.** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) des Chromans **187**.

Die Signale der beiden chemisch und magnetisch äquivalenten Methylgruppen an C-2 sind als Singulett bei  $\delta = 1.29$  zu beobachten. Ebenfalls in Form von Singulett resonieren die drei Methylgruppen am aromatischen Ring bei  $\delta = 2.08$ , 2.14 und 2.18 sowie die Methylschutzgruppe weiter zum tiefen Feld verschoben bei  $\delta = 3.63$ . Die beiden Triplettts bei  $\delta = 1.78$  und 2.59 mit einer Kopplungskonstante von  $J = 6.9$  Hz können den beiden Methylengruppen 3-H<sub>2</sub> und 4-H<sub>2</sub> zugeordnet werden.

### 4.3 Reaktionsoptimierung durch Variation des Drucks, der Temperatur und der Reaktionszeit

Da sich das Arbeiten unter CO-Hochdruck als erfolgsversprechend darstellte, sollte die in Kapitel 4.2.4 vorgestellte Reaktion des Phenols **112** zu Ester *rac*-**185a** in Gegenwart von Palladium(II)chlorid und Kupfer(II)chlorid durch Variation des CO-Drucks, der Temperatur und der Reaktionsdauer weiter optimiert werden (Abbildung 85).



**Abbildung 85.** Modellsystem zur Optimierung der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion.

Diese Experimente wurden aufgrund der geeigneteren Infrastruktur in Kooperation mit dem Arbeitskreis *Buback* am Institut für Physikalische Chemie der Universität Göttingen in einer Hochdruckzelle (s. Anhang) durchgeführt.<sup>89</sup>

#### 4.3.1 Abhängigkeit der Ausbeute vom CO-Druck

Die Untersuchungen zur Abhängigkeit der Ausbeute vom CO-Druck wurden in Analogie zu der in Kapitel 4.2.4 vorgestellten Reaktion zunächst bei 25 °C und einer Reaktionszeit von 20 Stunden durchgeführt (Tabelle 15). Das in Kapitel 4.2.4 beschriebene Ergebnis konnte jedoch nicht reproduziert, sondern maximal 43 % des Esters *rac*-**185a** bei 100 bar CO-Druck isoliert werden. Bei 60 bar CO-Druck konnte eine ähnliche Ausbeute von 37 % beobachtet werden, doch eine weitere Erhöhung des CO-Drucks auf 500 bar führte zu keiner Verbesserung. Als weiteres Produkt wurde in allen Experimenten das Chroman **187** gebildet.

0.1 Äq. PdCl<sub>2</sub>, 3.0 Äq. CuCl<sub>2</sub>, MeOH, 25 °C, 20 h

	CO-Druck	<i>rac-185a</i>
1	60 bar	37 %
2	100 bar	43 %
3	500 bar	16 %

**Tabelle 15.** Variation des CO-Drucks.

### 4.3.2 Abhängigkeit der Ausbeute von der Temperatur

Da die Variation des CO-Drucks ein Umsatzmaximum zum gewünschten Produkt *rac-185a* bei 100 bar CO zeigte, wurde nachfolgend die Temperatur bei diesem CO-Druck und einer konstanten Reaktionszeit von 20 Stunden variiert (Tabelle 16). Eine Abhängigkeit der Ausbeute von der Temperatur konnte jedoch nicht beobachtet werden. Die Untersuchungen wurden zusätzlich bei einem CO-Druck von 60 bar durchgeführt.

0.1 Äq. PdCl<sub>2</sub>, 3.0 Äq. CuCl<sub>2</sub>, MeOH, 20 h

	Temperatur	100 bar CO <i>rac-185a</i>	60 bar CO <i>rac-185a</i>
1	25 °C	43 %	37 %
2	50 °C	37 %	36 %
3	60 °C	39 %	47 %
4	80 °C	n.d.	35 %
5	100 °C	n.d.	27 %

n.d.: Experiment wurde nicht durchgeführt

**Tabelle 16.** Variation der Temperatur.

Unter diesen Bedingungen war eine Abhängigkeit der Ausbeute von der Temperatur zu erkennen. So wurde eine maximale Ausbeute (47 %) an *rac-185a* bei einer Temperatur von 60 °C festgestellt (Eintrag 3).

Erneut wurde in allen Fällen die Bildung des Cyclisierungsproduktes **187** beobachtet.

### 4.3.3 Abhängigkeit der Ausbeute von der Reaktionszeit

Zur Untersuchung der Abhängigkeit der Ausbeute von der Reaktionszeit wurde Phenol **112** in drei Experimenten bei der zuvor optimierten Temperatur von 60 °C unter einem CO-Druck von 60 bar umgesetzt und die Reaktion nach zwei Stunden, 6.5 Stunden sowie 16 Stunden beendet (Tabelle 17).

0.1 Äq. PdCl <sub>2</sub> , 3.0 Äq. CuCl <sub>2</sub> , MeOH, 60 bar CO, 60 °C		
	Reaktionszeit	<i>rac</i> - <b>185a</b>
1	2 h	35 %
2	6.5 h	58 %
3	16 h	46 %

**Tabelle 17.** Variation der Reaktionszeit.

Hierbei wurde nach einer Reaktionszeit von 6.5 Stunden *rac*-**185a** in einer Ausbeute von 58 % isoliert, während nach einer Reaktionszeit von zwei bzw. 16 Stunden nur 35 % bzw. 46 % des gewünschten Produktes isoliert werden konnten. Wie bereits in den vorangegangenen Experimenten beschrieben, trat außerdem die Bildung des Cyclisierungsproduktes **187** auf.

Abschließend bleibt für die Untersuchungen zur Optimierung der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion unter CO-Hochdruck festzuhalten, dass für das Produkt *rac*-**185a** eine maximale Ausbeute von 58 % erzielt werden konnte, wenn die Umsetzung des Phenols **112** in Gegenwart von 0.1 Äquivalenten Palladium(II)chlorid sowie 3.0 Äquivalenten Kupfer(II)chlorid bei einem CO-Druck von 60 bar, einer Reaktions-temperatur von 60 °C und einer Reaktionszeit von 6.5 Stunden erfolgte. Darüber hinaus wurde in allen Experimenten auch das Cyclisierungsprodukt **187** gebildet.

#### 4.4 Untersuchung verschiedener Palladium(II)-Katalysatoren und Reoxidationsmittel

Neben der Variation des Drucks, der Temperatur und der Reaktionszeit wurden außerdem verschiedene Palladium(II)-Katalysatoren und Reoxidationsmittel in der Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion hinsichtlich einer weiteren Reaktionsoptimierung untersucht (Tabelle 18). In diesen Experimenten wurden eine Temperatur von 60 °C und ein CO-Druck von 60 bar verwendet, da sich diese Bedingungen in den vorangegangenen Versuchen als optimal herausgestellt hatten. Aufgrund des bei der Verwendung der in Tabelle 18 dargestellten Kombinationen aus Katalysator und Reoxidationsmittel beobachteten geringen Umsatzes wurde eine längere Reaktionszeit von 20 Stunden gewählt. Doch auch unter diesen Reaktionsbedingungen wurde das gewünschte Produkt bei geringerem Gesamtumsatz entweder gar nicht oder nur in geringer Ausbeute gebildet. Auch die Bildung des Cyclisierungsproduktes **187** konnte auf diese Weise nicht vermieden werden.

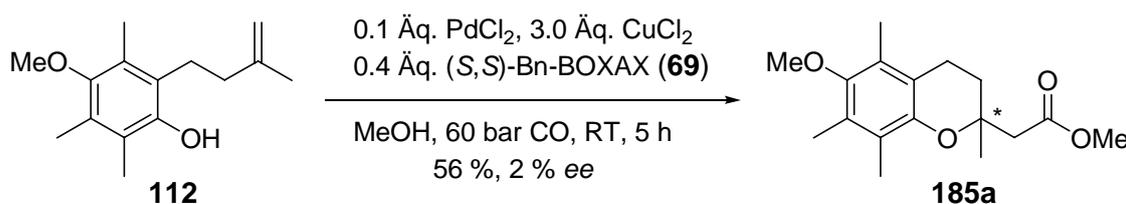
60 bar CO, 60 °C, 20 h		
	Bedingungen	<i>rac</i> - <b>185a</b>
1	0.1 Äq. Pd(OAc) <sub>2</sub> , 3.0 Äq. Cu(OAc) <sub>2</sub>	keine Reaktion
2	0.1 Äq. Pd(OAc) <sub>2</sub> , 3.0 Äq. CuCl <sub>2</sub>	24 %
3	0.1 Äq. PdBr <sub>2</sub> , 3.0 Äq. CuCl <sub>2</sub>	Spuren
4	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 3.0 Äq. Cu(OTFA) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	11 %
5	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 3.0 Äq. Cu(TMS) <sub>2</sub>	Spuren

**Tabelle 18.** Variation des Palladium(II)-Katalysators und des Reoxidationsmittels.

#### 4.5 Untersuchungen zur stereoselektiven Variante der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion

Nachdem die Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion durch Variation der verschiedenen Reaktionsparameter (Temperatur, Zeit, CO-Druck, Katalysesystem) optimiert wurde, sollte diese Reaktion hinsichtlich einer stereoselektiven Reaktionsführung untersucht werden.

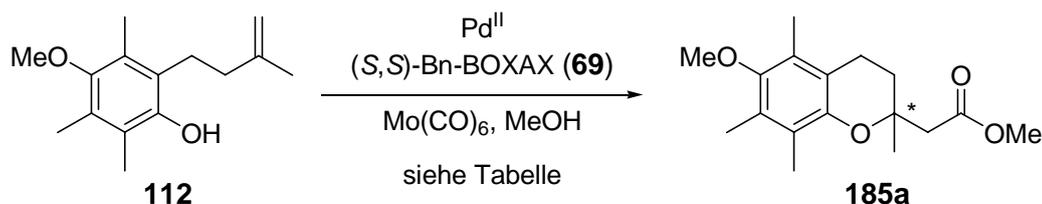
Hierzu wurde das Phenol **112** unter den in Kapitel 4.3 beschriebenen optimierten Bedingungen in Gegenwart von 0.1 Äquivalenten Palladium(II)chlorid und 3.0 Äquivalenten Kupfer(II)chlorid in Methanol unter einem CO-Druck von 60 bar umgesetzt. Um eine Stereoselektivität zu induzieren, wurden der Reaktionsmischung zusätzlich 0.4 Äquivalente des chiralen BOXAX-Liganden **69** zugefügt. Nach einer Reaktionszeit von fünf Stunden konnte auf diese Weise das gewünschte Domino-Produkt **185a** in 56 % Ausbeute isoliert werden.



**Abbildung 86.** Untersuchungen zur enantioselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels analytischer HPLC an chiraler Phase (Chiralcel OD) ergab für die Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion des Phenols **112** unter CO-Hochdruck zunächst jedoch nur einen *ee*-Wert von 2 %.

Zur weiteren Untersuchung der stereoselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion wurde wegen des mit dem Betreiben der Hochdruckzelle verbundenen großen Zeitaufwandes zunächst wieder Mo(CO)<sub>6</sub> als CO-Quelle gewählt (Abbildung 87).



**Abbildung 87.** Untersuchungen zur enantioselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion.

Dazu wurde Phenol **112** bei verschiedenen Temperaturen in Gegenwart des Katalysesystems Palladium(II)chlorid / Kupfer(II)chlorid bzw. Palladium(II)trifluoroacetat / *p*-Benzochinon sowie des chiralen Liganden **69** in Methanol mit Modybdänhexacarbonyl umgesetzt. Den in Tabelle 19 dargestellten Ergebnissen dieser Untersuchungen ist zu entnehmen, dass die Verwendung von Palladium(II)trifluoroacetat als Katalysator und *p*-Benzochinon als Reoxidationsmittel in der stereoselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion das Produkt **185a** in einer sehr guten Ausbeute von 74 % bei einem moderaten *ee*-Wert von 60 % liefert (Eintrag 5). Dagegen erwies sich die Verwendung von Palladium(II)chlorid als Katalysator und Kupfer(II)chlorid als Reoxidationsmittel als weniger geeignet, da auf diese Weise nur 42 % des Esters **185a** bei gleichzeitig sehr geringem *ee*-Wert von 6 % isoliert werden konnten (Eintrag 1).

	Bedingungen	Ausbeute	<i>ee</i>
1	0.1 Äq. PdCl <sub>2</sub> , 3.0 Äq. CuCl <sub>2</sub> , 0.4 Äq. BOXAX <b>69</b> 0.5 Äq. Mo(CO) <sub>6</sub> , 25 °C, 24 h	42 %	6 %
2	0.1 Äq. PdCl <sub>2</sub> , 3.0 Äq. CuCl <sub>2</sub> , 0.4 Äq. BOXAX <b>69</b> 0.5 Äq. Mo(CO) <sub>6</sub> , 60 °C, 24 h	29 %	n.b.
3	0.1 Äq. PdCl <sub>2</sub> , 3.0 Äq. CuCl <sub>2</sub> , 0.4 Äq. BOXAX <b>69</b> 0.5 Äq. Mo(CO) <sub>6</sub> , 100 °C, MW, 1 h	32 %	n.b.
4	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 3.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. BOXAX <b>69</b> , 0.5 Äq. Mo(CO) <sub>6</sub> , 60 °C, 20 h	74 %	60 %
5	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 3.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. BOXAX <b>69</b> , 0.5 Äq. Mo(CO) <sub>6</sub> , 100 °C, MW, 1 h	50 %	60 %

n.b.: Enantiomerenüberschuss wurde nicht bestimmt

**Tabelle 19.** Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion.

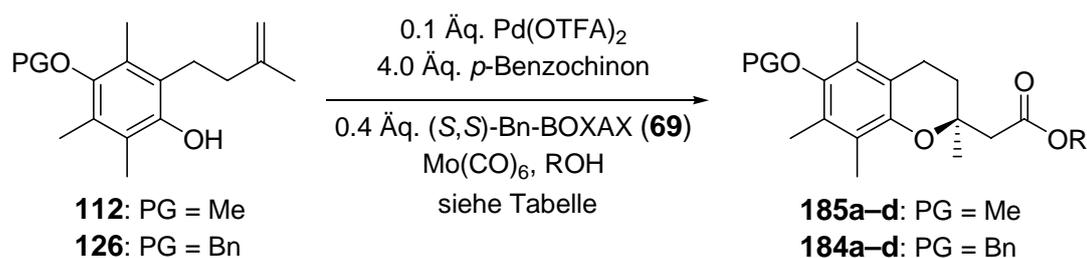
Nachfolgende Derivatisierung und anschließender Vergleich mit literaturbekannten Drehwerten bestätigte die absolute Konfiguration (2*S*) für das stereogene Zentrum an C-2 (s. Kapitel 10).<sup>69,76</sup>

## 5 Enantioselektive Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion der Phenole **112** und **126** mit aliphatischen Alkoholen

Basierend auf den in Kapitel 4 beschriebenen Ergebnissen wurde diese neuartige enantioselektive Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion hinsichtlich ihrer Anwendungsbreite weiter untersucht. Dazu wurden die Phenole **112** und **126** mit verschiedenen kommerziell erhältlichen aliphatischen Alkoholen umgesetzt.

### 5.1 Verwendung von $\text{Mo}(\text{CO})_6$ als CO-Quelle in der enantioselektiven Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion

Die Phenole **112** und **126** wurden jeweils in Gegenwart von Palladium(II)trifluoracetat, *p*-Benzochinon und dem chiralen BOXAX-Liganden **69** mit  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  in verschiedenen aliphatischen Alkoholen umgesetzt (Abbildung 88, Tabelle 20).



**Abbildung 88.** Enantioselektive Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion mit verschiedenen aliphatischen Alkoholen.

Bei der Verwendung von Ethanol wurde der entsprechende Ethylester **185b** nach einer Reaktionszeit von fünf Stunden mit einem Enantiomerenüberschuss von 62 % in einer Ausbeute von 40 %, die auch bei einer längeren Reaktionszeit von vier Tagen nicht verbessert werden konnte, erhalten (Eintrag 2 und 3). Der *iso*-Propylester **185c** konnte nach einer Reaktionszeit von einem Tag in einer sehr guten Ausbeute von 74 % bei gleichzeitig exzellenter Enantioselektivität von 96 % isoliert werden (Eintrag 4). Dagegen lieferte die Umsetzung des Phenols **112** in *tert*-Butylalkohol den entsprechenden *tert*-Butylester **185d** in einer geringen Ausbeute von 28 % (Eintrag 5). Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des *tert*-Butylesters **185d** war mit den zur Verfügung stehenden analytischen HPLC-Säulen mit chiraler stationärer Phase jedoch nicht möglich.

0.1 Äq. Pd(OTFA)<sub>2</sub>, 0.4 Äq. BOXAX **69**  
 4.0 Äq. *p*-Benzochinon, 0.5 Äq. Mo(CO)<sub>6</sub>, ROH

	Produkt	PG	R	Bedingungen	Ausbeute	<i>ee</i>
1	<b>185a</b>	Me	Me	60 °C, 20 h	74 %	60 %
2	<b>185b</b>	Me	Et	60 °C, 5 h	40 %	62 %
3	<b>185b</b>	Me	Et	60 °C, 96 h	34 %	65 %
4	<b>185c</b>	Me	<i>i</i> -Pr	60 °C, 24 h	74 %	96 %
5	<b>185d</b>	Me	<i>t</i> -Bu	60 °C, 24 h	28 %	n.b.
6	<b>184a</b>	Bn	Me	60 °C, 24 h	74 %	67 %
7	<b>184b</b>	Bn	Et	60 °C, 24 h	65 %	57 %
8	<b>184c</b>	Bn	<i>i</i> -Pr	60 °C, 24 h	68 %	81 %
9	<b>184d</b>	Bn	<i>t</i> -Bu	60 °C, 24 h	22 %	n.b.

n.b.: Enantiomerenüberschuss konnte nicht bestimmt werden

**Tabelle 20.** Enantioselektive Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion mit verschiedenen aliphatischen Alkoholen.

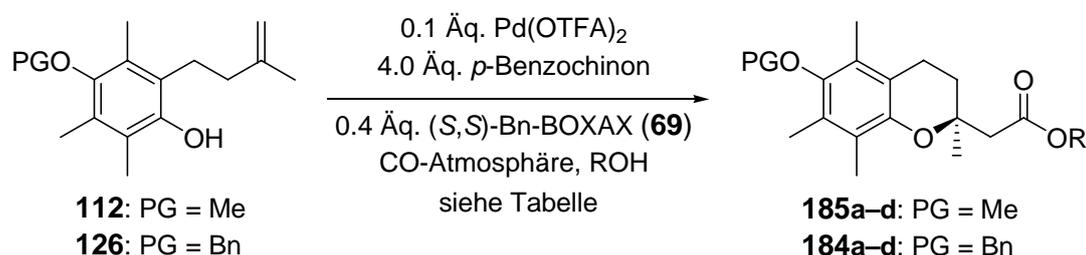
Erwartungsgemäß lieferten die Umsetzungen des benzylgeschützten Phenols **126** mit den verschiedenen aliphatischen Alkoholen, die hierbei gleichzeitig als Lösungsmittel dienten, ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Ausbeute und der Enantioselektivität. So wurde bei der Umsetzung in Methanol das Produkt **184a** in einer guten Ausbeute von 74 % erhalten (Eintrag 6). Zudem gelang die Herstellung des Ethylesters **184b** in 65 % und die des *iso*-Propylesters **184c** in 68 % Ausbeute, während der entsprechende *tert*-Butylester **184d** nur in 22 % Ausbeute erhalten werden konnten (Eintrag 7–9).

## 5.2 Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion unter Verwendung einer CO-Atmosphäre

Da bei der Verwendung von  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  als CO-Quelle die gewünschten Produkte in nur moderater Ausbeute erhalten wurden und die Reaktionsführung unter CO-Hochdruck in der Hochdruckzelle sehr zeitaufwendig war, wurden weitere Untersuchungen der enantioselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion unter einer CO-Atmosphäre durchgeführt, die durch Aufsetzen eines mit Kohlenstoffmonoxid gefüllten Ballons auf das Reaktionsgefäß erzeugt wurde.

### 5.2.1 Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion unter Verwendung des Alkohols als Nukleophil und als Lösungsmittel

Die Phenole **112** und **126** wurde in Gegenwart von Palladium(II)trifluoracetat und *p*-Benzochinon zunächst in Methanol, Ethanol, *iso*-Propanol und *tert*-Butanol umgesetzt, wobei die Alkohole sowohl als Lösungsmittel, als auch als Nukleophil dienten (Abbildung 89).



**Abbildung 89.** Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Phenole **112** und **126** unter einer CO-Atmosphäre.

Die Umsetzung des methylgeschützten Phenols **112** mit Kohlenstoffmonoxid in Methanol bei 25 °C lieferte den Methylester **185a** in 76 % Ausbeute und einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von 92 % (Eintrag 1). Durch eine Erhöhung der Temperatur auf 60 °C konnte die Ausbeute auf 89 %, sowie der Enantiomerenüberschuss auf 95 % gesteigert und gleichzeitig die Reaktionszeit auf zwei Stunden verkürzt werden (Eintrag 2). Ähnlich gute Enantioselektivitäten konnten auch mit dem Ethylester **185b** erzielt werden. Dieser konnte jedoch trotz längerer Reaktionszeiten aufgrund eines schlechten Reaktionsumsatzes nur in deutlich geringeren Ausbeuten von 41 % und 50 % erhalten werden (Eintrag 3 und 4). Ähnliche Resultate lieferte auch die Umsetzung des Phenols **112** in *iso*-Propanol, bei der der gewünschte Ester

**185c** mit einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von 93 % und einer Ausbeute von 41 % erhalten wurde (Eintrag 5). Der entsprechende *tert*-Butylester **185d** konnte wiederum nur in geringer Ausbeute dargestellt werden und der Enantiomerenüberschuss ließ sich, wie in Kapitel 5.1 bereits beschrieben, nicht bestimmen.

0.1 Äq. Pd(OTFA)<sub>2</sub>, 0.4 Äq. BOXAX **69**  
4.0 Äq. *p*-Benzochinon, CO-Atmosphäre, ROH

	Produkt	PG	R	Bedingungen	Ausbeute	<i>ee</i>
1	<b>185a</b>	Me	Me	25 °C, 8 h	76 %	92 %
2	<b>185a</b>	Me	Me	60 °C, 2 h	89 %	95 %
3	<b>185b</b>	Me	Et	25 °C, 24 h	41 %	93 %
4	<b>185b</b>	Me	Et	60 °C, 36 h	50 %	95 %
5	<b>185c</b>	Me	<i>i</i> -Pr	60 °C, 36 h	41 %	93 %
6	<b>185d</b>	Me	<i>t</i> -Bu	60 °C, 24 h	<10 %	n.b.
7	<b>184a</b>	Bn	Me	25 °C, 5 h	78 %	94 %
8	<b>184a</b>	Bn	Me	25 °C, 3 d	70 %	91 %
9	<b>184b</b>	Bn	Et	60 °C, 2 d	56 %	90 %
10	<b>184c</b>	Bn	<i>i</i> -Pr	60 °C, 3 d	45 %	93 %
11	<b>184d</b>	Bn	<i>t</i> -Bu	60 °C, 24 h	22 %	n.b.

n.b.: Enantiomerenüberschuss konnte nicht bestimmt werden

**Tabelle 21.** Enantioselektive Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion der Phenole **112** und **126** unter CO-Atmosphäre.

Des Weiteren wurde das benzylgeschützte Phenol **126** unter analogen Bedingungen in den verschiedenen aliphatischen Alkoholen unter einer CO-Atmosphäre umgesetzt. Die benzylgeschützten Chromane **184a–d** wurden in ähnlichen Ausbeuten und Enantioselektivitäten wie die methylgeschützten Chromane **185a–d** erhalten. Die Umsetzung in Methanol für einer Reaktionszeit von fünf Stunden bei 25 °C lieferte den Methylester **184a** mit einem Enantiomerenüberschuss von 94 % in einer guten Ausbeute von 78 % (Eintrag 7). Dieses Ergebnis konnte auch durch eine längere Reaktionszeit von drei Tagen nicht verbessert werden (Eintrag 8).

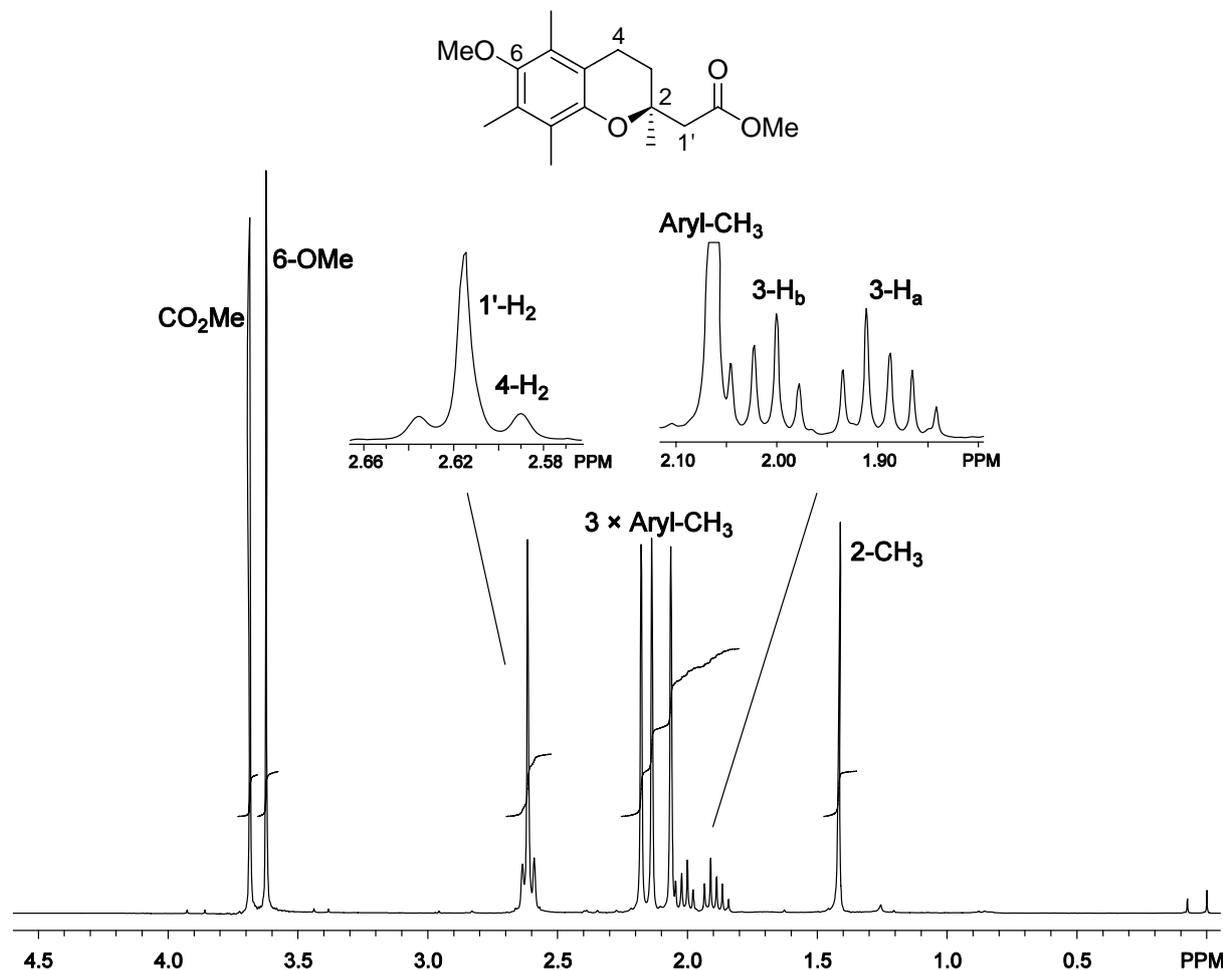
Dagegen verliefen die Umsetzungen in Ethanol und *iso*-Propanol nur in moderater Ausbeute von 56 % für den Ethylester **184b** und 45 % für den *iso*-Propylester **184c**. Jedoch waren die Enantioselektivitäten dieser Reaktionen mit *ee*-Werten von 90 % und 93 % sehr gut (Eintrag 9 und 10). In *tert*-Butylalkohol war erneut nur ein geringer Umsatz zum *tert*-Butylester **184d** zu beobachten (Eintrag 11).

Bei den in diesem Kapitel vorgestellten Untersuchungen zur enantioselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion unter einer CO-Atmosphäre erwies sich Methanol sowohl bei der Umsetzung des methylgeschützten Phenols **112** als auch des benzylgeschützten Phenols **126** als bestes Nukleophil und Lösungsmittel. So gelang die Darstellung des Methylesters **185a** in einer sehr guten Ausbeute von 89 % und gleichzeitig sehr hohem Enantiomerenüberschuss von 95 % durch Umsetzung des Phenols **112** in Gegenwart von Palladium(II)trifluoracetat und *p*-Benzochinon unter einer CO-Atmosphäre für einer Reaktionszeit von zwei Stunden bei 60 °C. Ein ähnlich gutes Ergebnis konnte für den Methylester **184a** erzielt werden. Des Weiteren verlief die Umsetzung von **112** und **126** sowohl in Ethanol als auch in *iso*-Propanol trotz moderater Ausbeuten mit sehr guten Enantioselektivitäten. Dagegen lieferten die Umsetzungen in *tert*-Butylalkohol die entsprechenden Ester **184d** und **185d** nur in schlechten Ausbeuten, wobei die Bestimmung der Enantioselektivität mit den zur Verfügung stehenden analytischen HPLC-Säulen mit chiraler stationärer Phase nicht möglich war.

### 5.2.2 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung **185a**

An dieser Stelle sollen ausgewählte spektroskopische Daten der Verbindung **185a** diskutiert werden. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist in Abbildung 90 dargestellt. Das Signal der Methylgruppe am stereogenen Zentrum C-2 ist darin in Form eines Singulett im Hochfeld bei  $\delta = 1.41$  zu finden. Ebenfalls in Form von Singulett resonieren die drei Methylgruppen am aromatischen Ring etwas weiter zum Tieffeld verschoben bei  $\delta = 2.05$ , 2.13 und 2.17. Dazwischen sind die Signale der beiden Protonen an C-3 bei  $\delta = 1.87$  und 2.01 zu beobachten. Diese Protonen resonieren aufgrund ihrer Diastereotopie und der Nähe zum stereogenen Zentrum C-2 als Dublett von Triplett mit einer Geminalkopplung von  $J = 13.7$  Hz und einer Kopplung von  $J = 6.7$  Hz zu den benachbarten Protonen an C-4.

Im Bereich von  $\delta = 2.57\text{--}2.65$  wird das Signal der diastereotopen Protonen an C-4 vom Signal der diastereotopen Protonen an C-1' überlagert, wodurch für diese Protonen ein Multiplett beobachtet wird.



**Abbildung 90.**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) des Methylesters **185a**.

Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum resonieren die drei Methylgruppen am aromatischen Ring am weitesten hochfeldverschoben in Form von zwei Signalen bei  $\delta = 11.65$  und  $12.51$ , während das Signal der Methylgruppe am stereogenen Zentrum C-2 bei  $\delta = 24.71$  zu beobachten ist. Die Signale der sekundären Kohlenstoffatome C-3 und C-4 des Chromanrings sind ebenfalls im Hochfeldbereich des Spektrums bei  $\delta = 20.46$  und  $31.10$  zu finden. Weiter zum tiefen Feld verschoben findet man die Signale für C-1' ( $43.76$ ), die Methoxygruppe der Esterfunktionalität ( $51.53$ ) sowie die Methoxygruppe am aromatischen Ring ( $60.35$ ). Das quartäre Kohlenstoffatom C-2 resoniert noch weiter tieffeldverschoben bei  $\delta = 73.39$ . Im Bereich von  $\delta = 117.1\text{--}128.0$  sind die Signale für vier weitere Kohlenstoffatome zu finden, die eindeutig C-4a ( $117.1$ ), C-8 ( $123.1$ ), C-5 ( $125.8$ ) und C-7 ( $128.0$ ) des Chromanrings zugeordnet werden können.

Die quartären Kohlenstoffatome C-8a und C-6 resonieren dagegen bei  $\delta = 146.9$  und  $149.8$ . Charakteristisch für Ester ist das Signal bei  $\delta = 171.1$ , welches dem Carbonylkohlenstoffatom entspricht.

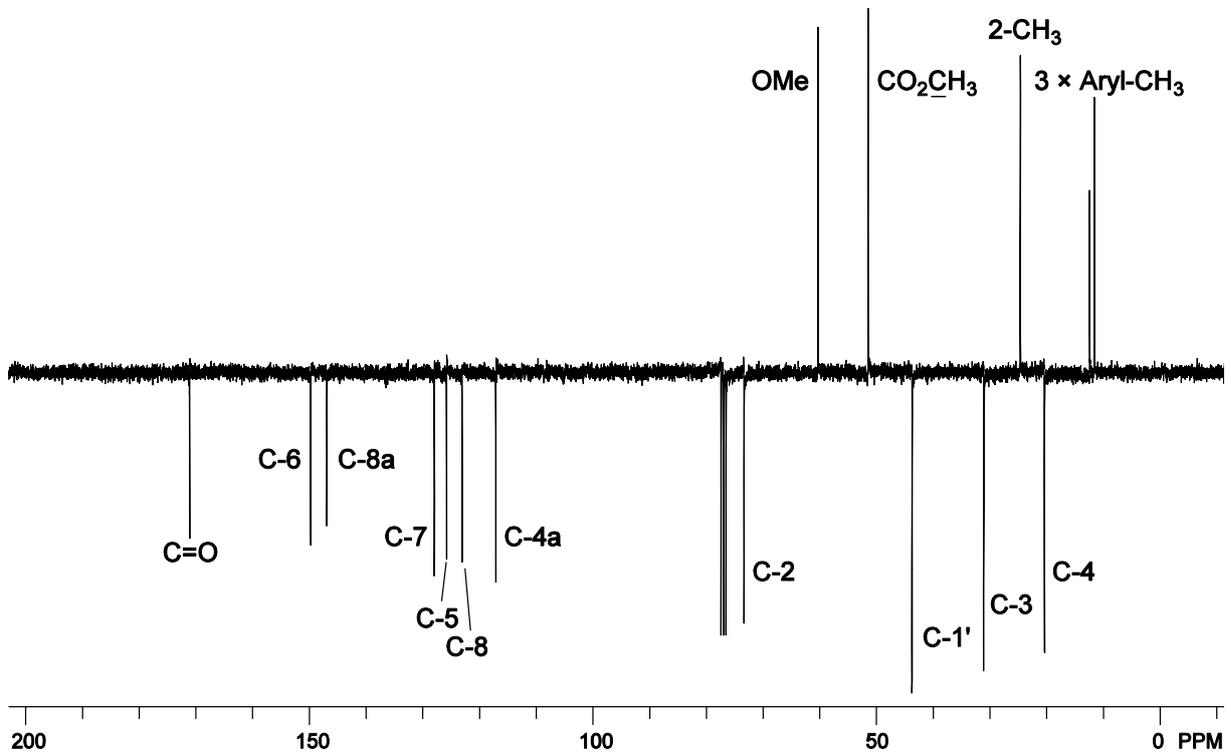


Abbildung 91.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) des Methylesters **185a**.

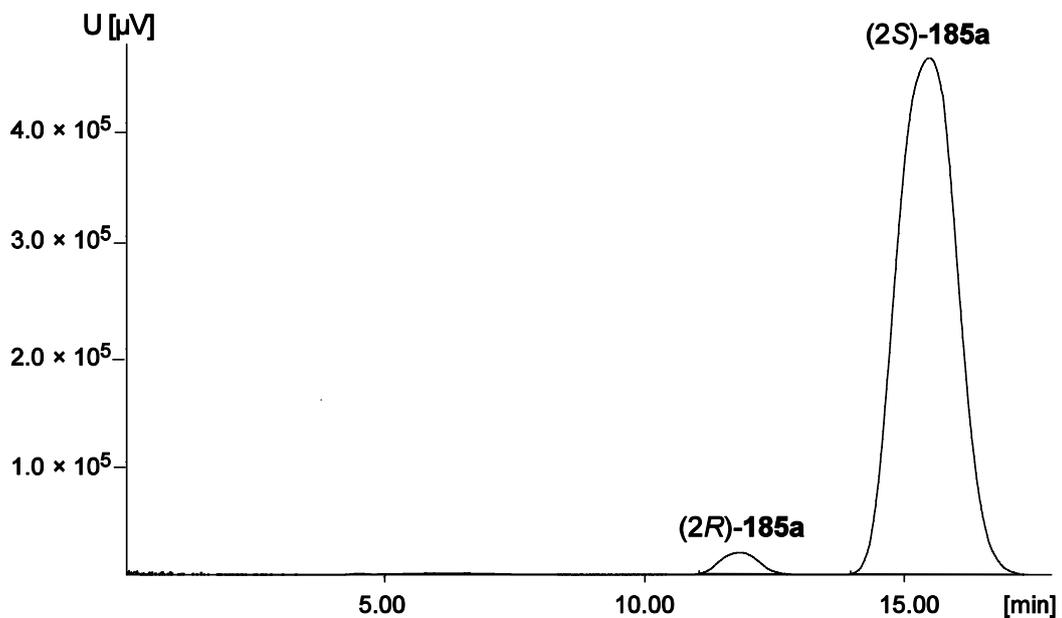


Abbildung 92. HPLC-Chromatogramm (Chiralcel OD) des Methylesters **185a**.

Die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses der Verbindung **185a** gelang mittels analytischer HPLC an chiraler stationärer Phase (Chiralcel OD) und zeigte einen Enantiomerenüberschuß von 95 % für das (2*S*)-Isomer (Abbildung 92).

Im ESI-Massenspektrum ist bei  $m/z = 606.8$  ein Peak mit der relativen Intensität von 17 % für das  $[2M+Na]^+$ -Ion und bei  $m/z = 315.1$  ein Peak mit der relativen Intensität von 51 % für das  $[M+Na]^+$ -Ion zu finden. Darüber hinaus bestätigt die Hochauflösung des ESI-Massenspektrums den berechneten Wert von  $m/z = 293.1747$  für das  $[M+H]^+$ -Ion.

### 5.2.3 Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion unter stöchiometrischer Verwendung des Alkohols

Da in den bisherigen Experimenten der Alkohol sowohl als Nukleophil als auch als Lösungsmittel diente, konnte die Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion vorerst nur in den aliphatischen Alkoholen Methanol, Ethanol, *iso*-Propanol und *tert*-Butylalkohol durchgeführt werden. Um diese neuartige enantioselektive Domino-Reaktion jedoch auch auf andere aliphatische und aromatische Alkohole übertragen zu können, wurden die entsprechenden Alkohole nun in stöchiometrischen Mengen in Dichlormethan oder Dimethylformamid als Lösungsmittel eingesetzt (Abbildung 93).



**Abbildung 93.** Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion mit stöchiometrischen Mengen des aliphatischen Alkohols.

Um die erhaltenen Ergebnisse besser bewerten zu können, wurden zunächst die bisher erfolgreich eingesetzten Alkohole Methanol, Ethanol, *iso*-Propanol und *tert*-Butylalkohol in Dichlormethan als Lösungsmittel untersucht (Tabelle 22). Bei der Umsetzung des Phenols **112** mit Methanol unter den Bedingungen der Domino-Reaktion in Dichlormethan als Lösungsmittel, konnte hinsichtlich der Ausbeute kein signifikanter Unterschied zwischen der Verwendung von 5.0 Äquivalenten Methanol und der Verwendung von 30 Äquivalenten Methanol beobachtet werden (Eintrag 1 und 2). Auch der hier erzielte Enantiomerenüberschuss lag in einem guten bis sehr guten Bereich.

Im Gegensatz hierzu konnte der Ethylester **185b** in Gegenwart von 30 Äquivalenten Ethanol zwar in 60 % Ausbeute und exzellentem Enantiomerenüberschuss von 96 % dargestellt werden, doch eine Reduktion der eingesetzten Menge an Ethanol auf 5.0 Äquivalente führte zu keinem Umsatz (Eintrag 3 und 4). Des Weiteren war bei der Umsetzung des Phenols **112** mit 30 Äquivalenten *iso*-Propanol zum *iso*-Propylester **185c** nur ein sehr geringer und bei der Umsetzung mit *tert*-Butylalkohol gar kein Umsatz zum Produkt **185d** zu beobachten (Eintrag 5 und 6).

0.1 Äq. Pd(OTFA)<sub>2</sub>, 0.4 Äq. BOXAX **69**, 4.0 Äq. *p*-Benzochinon  
CO-Atmosphäre, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 24 h

	Produkt	Bedingungen	Ausbeute	<i>ee</i>
1	<b>185a</b>	30 Äq. MeOH	56 %	88 %
2	<b>185a</b>	5.0 Äq. MeOH	62 %	93 %
3	<b>185b</b>	30 Äq. EtOH	60 %	96 %
4	<b>185b</b>	5.0 Äq. EtOH	–	–
5	<b>185c</b>	30 Äq. <i>i</i> -PrOH	<10 %	n.b.
6	<b>185c</b>	30 Äq. <i>t</i> -BuOH	–	–

n.b.: Enantiomerenüberschuss konnte nicht bestimmt werden

**Tabelle 22.** Variation der Menge eingesetzten Alkohols in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel.

Neben der Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel wurden die Untersuchungen zur Reaktionsoptimierung auch durch Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel durchgeführt. Anhand der in Tabelle 23 dargestellten Ergebnisse wird ersichtlich, dass mit dem Einsatz von Dimethylformamid als Lösungsmittel bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C keine Verbesserung hinsichtlich der Ausbeute und der Enantioselektivität einhergeht.

0.1 Äq. Pd(OTFA)<sub>2</sub>, 0.4 Äq. BOXAX **69**, 4.0 Äq. *p*-Benzochinon  
30 Äq. ROH, CO-Atmosphäre, 24 h

	Produkt	R	Bedingungen	Ausbeute	<i>ee</i>
1	<b>185a</b>	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C	56 %	85 %
2	<b>185b</b>	Et	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C	60 %	96 %
3	<b>185a</b>	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 50 °C	55 %	85 %
4	<b>185b</b>	Et	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 50 °C	55 %	87 %
5	<b>185a</b>	Me	DMF, 50 °C	35 %	n.b.
6	<b>185b</b>	Et	DMF, 50 °C	23 %	96 %
7	<b>185c</b>	<i>i</i> -Pr	DMF, 50 °C	Spuren	–
8	<b>185d</b>	<i>t</i> -Bu	DMF, 50 °C	Spuren	–

n.b.: Enantiomerenüberschuss konnte nicht bestimmt werden

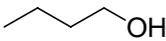
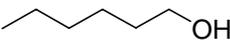
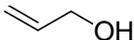
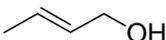
**Tabelle 23.** Variation des Lösungsmittels.

Obwohl die Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktionen des Phenols **112** mit aliphatischen Alkoholen als Nukleophil in Dichlormethan bzw. Dimethylformamid als Lösungsmittel gegenüber den entsprechenden Reaktionen in denen die Alkohole gleichzeitig als Nukleophil und Lösungsmittel dienen zu geringeren Ausbeuten und leicht verminderter Enantioselektivität führten, sollte eine Anwendung dieser Reaktion auf weitere Alkohole prinzipiell möglich sein.

Zur Untersuchung der Anwendungsbreite der enantioselektiven Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion wurden die gesättigten Alkohole *n*-Butanol und *n*-Hexanol sowie die ungesättigten Alkohole Allyl- und Crotylalkohol in Gegenwart von Palladium(II)-trifluoracetat, dem chiralen Liganden **69** und *p*-Benzochinon mit Phenol **112** umgesetzt (Tabelle 24). Hierbei lieferte die Umsetzung des Phenols **112** mit 30 Äquivalenten des entsprechenden Alkohols in Dichlormethan als Lösungsmittel den *n*-Butylester **185e** in einer moderaten Ausbeute von 20 % und den Allylester **185g** sowie den *n*-Hexylester **185f** in 27 % Ausbeute (Eintrag 1–3).

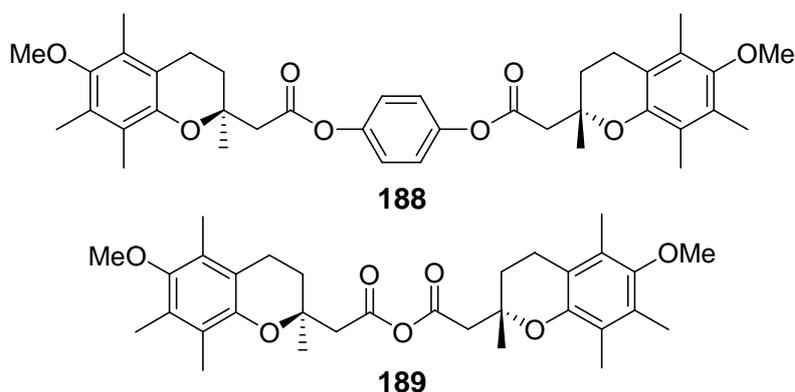
Der entsprechende Crotylester **185h** konnte dagegen durch Umsetzung des Phenols **112** mit Crotylalkohol in einer akzeptablen Ausbeute von 47 % hergestellt werden (Eintrag 4). Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses war für die auf diese Weise hergestellten Ester **185e–h** mit den zur Verfügung stehenden analytischen HPLC-Säulen mit chiraler stationärer Phase nicht möglich.

0.1 Äq. Pd(OTFA)<sub>2</sub>, 0.4 Äq. BOXAX **69**, 4.0 Äq. *p*-Benzochinon  
30 Äq. ROH, CO-Atmosphäre

Produkt	ROH	Bedingungen	Ausbeute	$[\alpha]_D^{20}$
1 <b>185e</b>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C, 20 h	20 %	−5.0°
2 <b>185f</b>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C, 24 h	27 %	−6.8°
3 <b>185g</b>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C, 48 h	27 %	−4.0°
4 <b>185h</b>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C, 21 h	47 %	−2.0°

**Tabelle 24.** Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion mit weiteren gesättigten und ungesättigten aliphatischen Alkoholen.

Bei allen bisher vorgestellten Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktionen, in denen das Phenol **112** mit einem entsprechenden Alkohol in Dichlormethan oder Dimethylformamid als Lösungsmittel umgesetzt wurde, wurde die Bildung von zwei weiteren Produkten (**188** und **189**) beobachtet.



**Abbildung 94.** Bei der Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion von Phenol **112** mit stöchiometrischen Mengen Alkohol gebildeten Verbindungen **188** und **189**.

Die Diskussion dieser spektroskopischen Daten erfolgt in Kapitel 7.1.

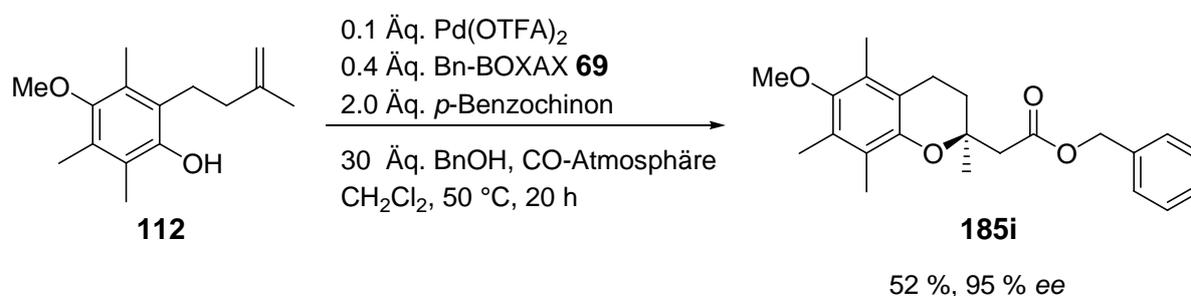
Auch durch eine Verringerung der Menge an *p*-Benzochinon auf 2.0 Äquivalente ließ sich die Bildung von Verbindung **188** nicht vermeiden. Gleichzeitig wurde eine analoge Ausbeute und ein analoger Enantiomerenüberschuss für das gewünschte Produkt **185a** erhalten, wie sie auch bei einer Umsetzung mit 4.0 Äquivalenten *p*-Benzochinon beobachtet wurde. Da *p*-Benzochinon in Form eines *Charge-Transfer*-Komplexes mit *p*-Hydrochinon vorliegt, wurde auf eine weitere Verringerung der *p*-Benzochinonmenge verzichtet.

Substituierte *p*-Benzochinonanaloga, wie Trimethyl-*p*-benzochinon und DDQ waren als Reoxidationsmittel nicht geeignet, da sie in der Domino-Reaktion nur zu einem sehr geringen Umsatz führten.

## 6 Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion des Phenols **112** mit Benzylalkoholen

Nachdem die enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion erfolgreich in der Synthese verschiedener aliphatischer Ester **185a–h** angewendet werden konnte, wurde sie anschließend auch zur Synthese aromatischer Ester eingesetzt.

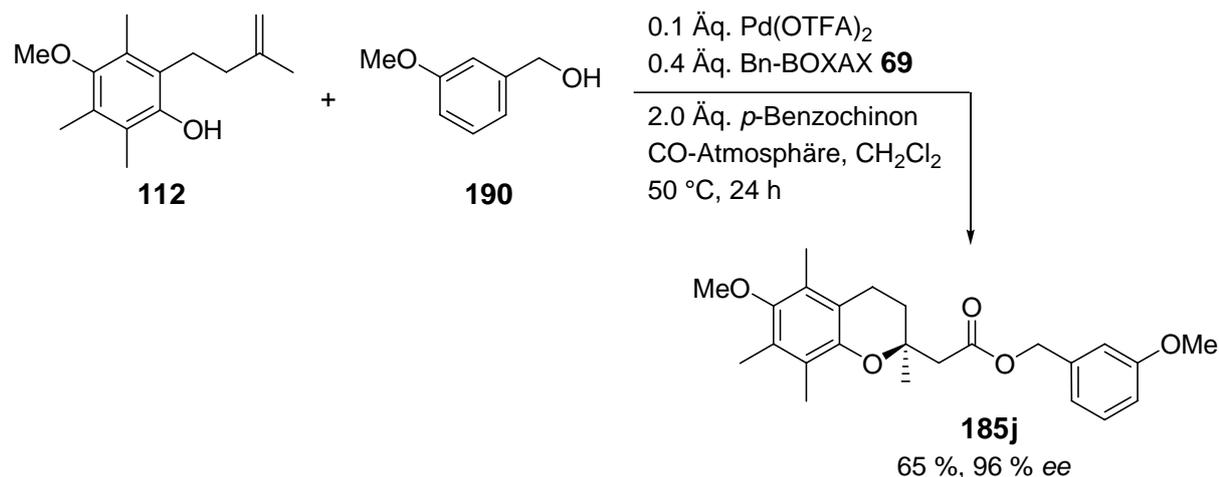
Zunächst wurde das Phenol **112** mit 30 Äquivalenten Benzylalkohol in Gegenwart von 0.1 Äquivalenten Palladium(II)trifluoracetat und 2.0 Äquivalenten *p*-Benzochinon unter einer CO-Atmosphäre umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden bei 50 °C konnte auf diese Weise der entsprechende Benzylester **185i** in einer Ausbeute von 52 % und einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von 95 % hergestellt werden (Abbildung 95).



**Abbildung 95.** Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion mit BnOH.

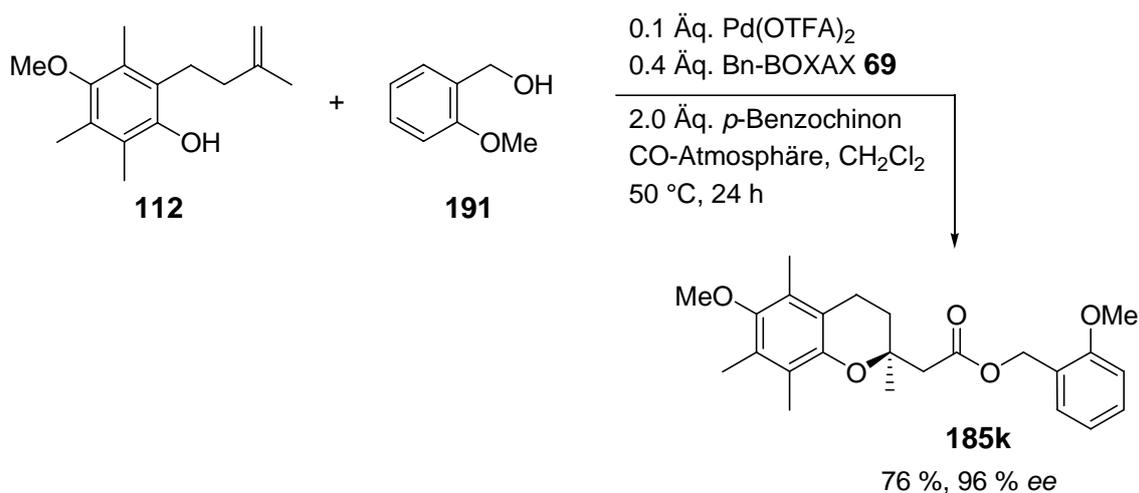
Da Benzylalkohol in dieser Domino-Reaktion auch als Lösungsmittel geeignet ist, wurde die Reaktion anschließend mit Benzylalkohol als Nukleophil und Lösungsmittel durchgeführt, wobei der Benzylester **185i** in einer ähnlichen Ausbeute (56 %) bei fast identischer Enantioselektivität (94 %) erhalten werden konnte.

Wurde das Phenol **112** mit elektronenreichen Benzylalkoholen in der enantioselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion umgesetzt, konnten die entsprechenden Ester in etwas höheren Ausbeuten und exzellentem Enantiomerenüberschuss isoliert werden. Eine Umsetzung des Phenols **112** mit 30 Äquivalenten *m*-Methoxybenzylalkohol (**190**) unter einer CO-Atmosphäre für 24 Stunden bei 50 °C ermöglichte die Darstellung des Esters **185j** in 65 % Ausbeute, wobei die Bestimmung der Enantioselektivität einen *ee*-Wert von 96 % ergab (Abbildung 96). Eine Umsetzung der Substrate bei Raumtemperatur lieferte den Ester **185j** dagegen nur in 36 % bei ähnlichem *ee*-Wert.



**Abbildung 96.** Enantioselective Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion mit *m*-Methoxybenzylalkohol (**190**).

Die Umsetzung des Phenols **112** mit 30 Äquivalenten *o*-Methoxybenzylalkohol (**191**) verlief ebenfalls in ähnlicher Ausbeute und Enantioselectivität (Abbildung 97). Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden bei 50 °C konnte der substituierte Benzylester **185k** in einer für diese Reaktion sehr guten Ausbeute von 76 % dargestellt werden. Auch die hierbei erzielte Enantioselectivität war mit einem *ee*-Wert von 96 % sehr hoch. Dagegen verlief die Umsetzung des Phenols **112** mit 30 Äquivalenten *o*-Methoxybenzylalkohol (**191**) bei Raumtemperatur sehr langsam, so dass nach einer Reaktionszeit von zwei Tagen **185k** nur in 22 % mit nahezu gleichem Enantiomerenüberschuss (95 %) isoliert werden konnte.

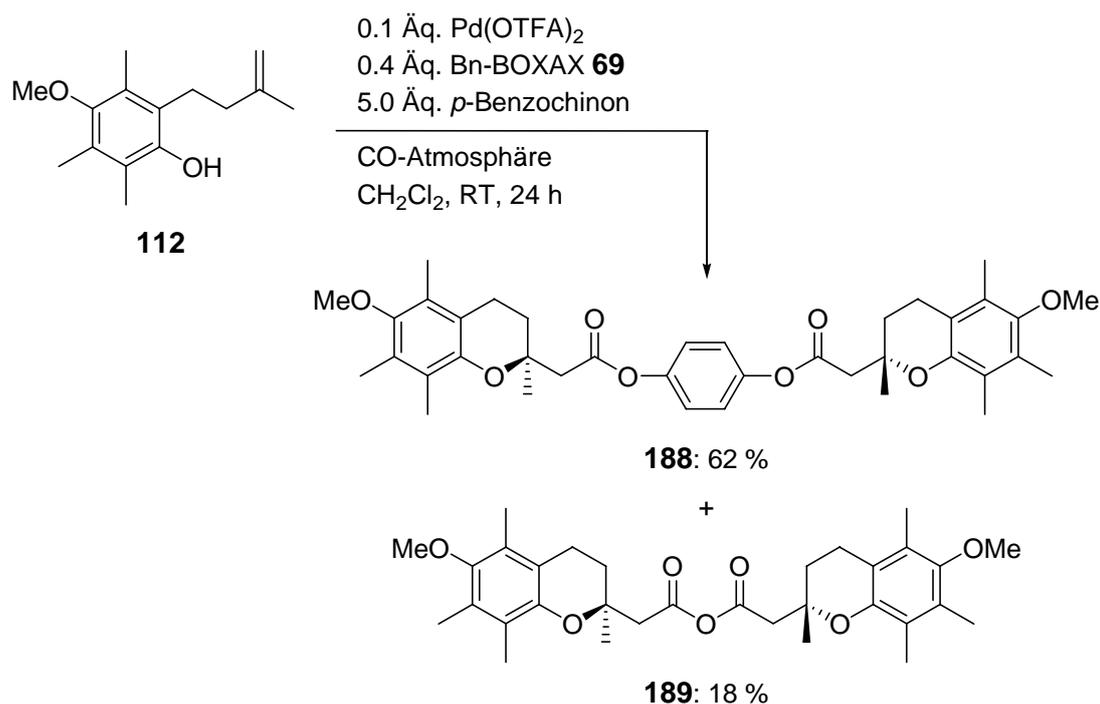


**Abbildung 97.** Enantioselective Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion mit *o*-Methoxybenzylalkohol (**191**).

## 7 Untersuchungen zur Synthese von Chroman-Dimeren mittels Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion

Da die in Kapitel 5 beschriebene Verbindung **188**, welche bei den an dieser Stelle untersuchten Reaktionen als unerwünschtes Nebenprodukt auftrat, über zwei Chromansysteme verfügt und somit möglicherweise als doppelter Radikalfänger in biologischen Systemen analog dem Vitamin E (**1**) wirken könnte, stellte diese Verbindung ein weiteres interessantes Syntheseziel dar.

Zur Synthese von **188** wurde Phenol **112** in Gegenwart von 5.0 Äquivalenten *p*-Benzoquinon in der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion mit Dichlormethan als Lösungsmittel umgesetzt. Im Rahmen der Umsetzung erfolgt eine Reduktion von *p*-Benzoquinon zu *p*-Hydrochinon, das als Nukleophil dienen kann und dann durch zweifache Reaktion mit der intermediären Carbonyl-Pd-Spezies **184** das Dimer **188** in einer guten Ausbeute von 62 % bezüglich **112** bildet (Abbildung 98).



**Abbildung 98.** Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion mit *p*-Benzoquinon.

Zusätzlich wurde auch die Bildung des Anhydrids **189** in 18 % Ausbeute beobachtet. Der Enantiomerenüberschuss beider Verbindungen konnte im Rahmen dieser Arbeit mittels der zur Verfügung stehenden HPLC-Säulen mit chiraler stationärer Phase nicht bestimmt werden.

Eine Umsetzung des Phenols **112** mit zweiwertigen aliphatischen Alkoholen (Ethandiol und Hexandiol) und dreiwertigen aromatischen Alkoholen (1,2,3- und 1,3,5-Trihydroxybenzol) zu den entsprechenden Dimeren und Trimeren war in Gegenwart von 0.1 Äquivalenten Palladium(II)trifluoacetat, 0.4 Äquivalenten Bn-BOXAX (**69**) und 2.0 Äquivalenten *p*-Benzochinon als Reoxidationsmittel nicht möglich. Es wurden in allen Fällen erneut bevorzugt das über *p*-Hydrochinon verknüfzte Dimer **188** und das Anhydrid **189** gebildet.

### 7.1 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindungen **188** und **189**

An dieser Stelle sollen ausgewählte spektroskopische Daten der Verbindungen **188** und **189** diskutiert werden. In Abbildung 99 ist das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Dimers **188** mit der entsprechenden Zuordnung dargestellt.

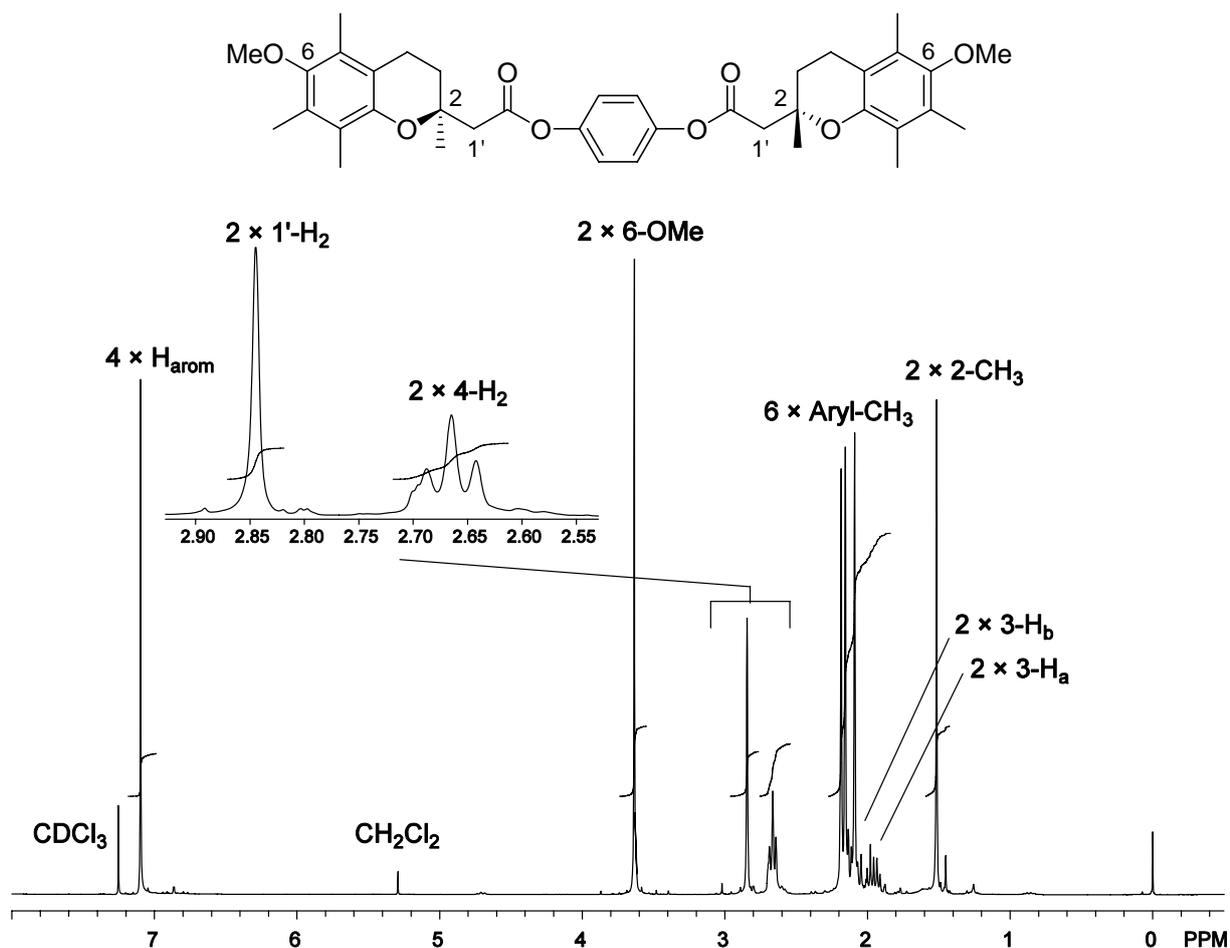
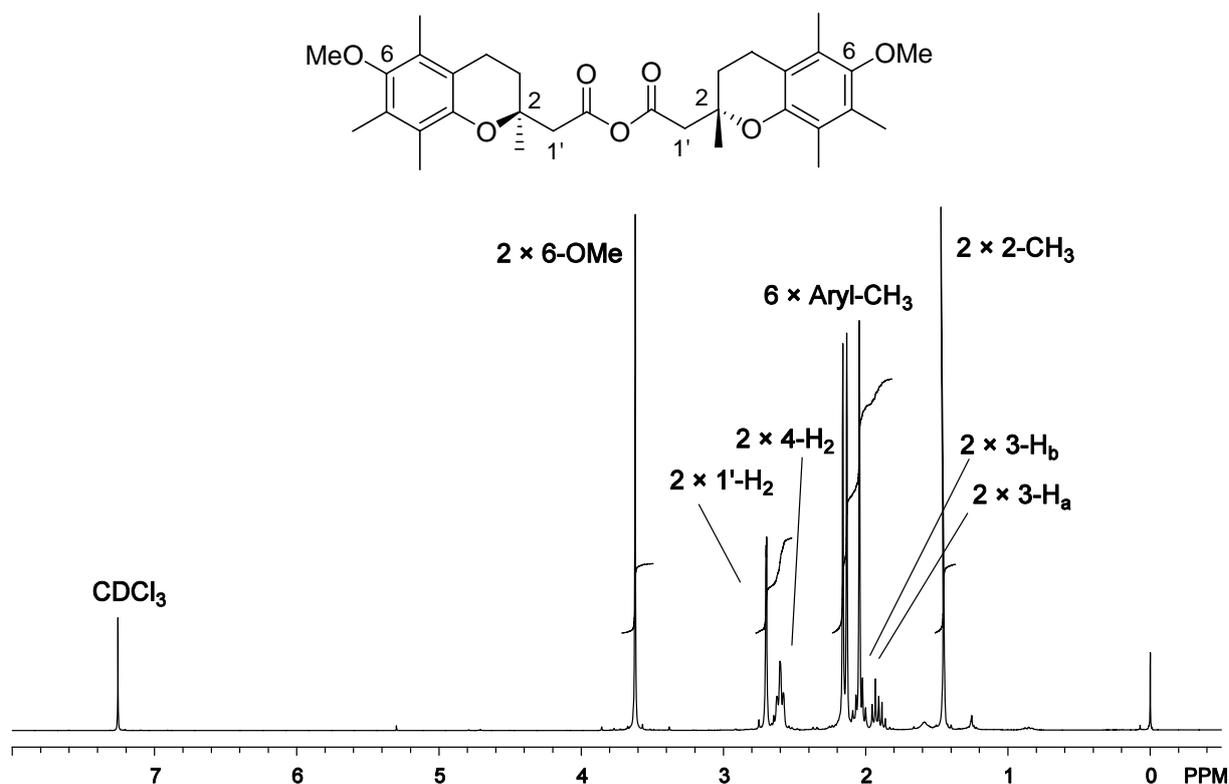


Abbildung 99.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) der Verbindung **188**.

Die Singulets bei  $\delta = 1.51, 2.08, 2.15$  und  $2.17$  mit einer Intensität von jeweils 6 Protonen können den Methylgruppen an den stereogenen Zentren C-2 und den Methylgruppen am aromatischen Ring zugeordnet werden. Die diastereotopen Protonen an C-3 resonieren bei  $\delta = 1.90$  und  $2.06$  jeweils in Form eines Dubletts von Tripletts mit der für eine Geminalkopplung typischen Kopplungskonstante von  $J = 13.6$  Hz und einer weiteren Kopplungskonstante von  $6.8$  Hz, welche sich auch im Tripletts bei  $\delta = 2.63$  wiederfindet. Dieses Signal kann daher den Protonen am benachbarten C-4 zugeordnet werden. Das Signal der Protonen an C-1' ist in Form eines Singulets bei  $\delta = 2.76$  zu finden. Im Tieffeld bei  $\delta = 7.08$  ist das Signal der aromatischen Protonen des Hydrochinon-Systems zu beobachten. Diese Protonen resonieren aufgrund der symmetrischen Molekülstruktur in Form von nur einem Singulett

Im ESI-Massenspektrum ist bei  $m/z = 648.4$  ein Peak mit der relativen Intensität von 75 % für das  $[M+NH_4]^+$ -Ion zu finden. Darüber hinaus bestätigt die Hochauflösung des ESI-Massenspektrums den berechneten Wert von  $m/z = 669.2824$  für das  $[M+K]^+$ -Ion.

Das in Abbildung 100 dargestellte  $^1H$ -NMR-Spektrum des Anhydrids **189** unterscheidet sich von dem Spektrum des Dimers **188** vor allem durch das Fehlen des Singulets im Tieffeldbereich des Spektrums.



**Abbildung 100.**  $^1H$ -NMR-Spektrum (300 MHz,  $CDCl_3$ ) der Verbindung **189**.

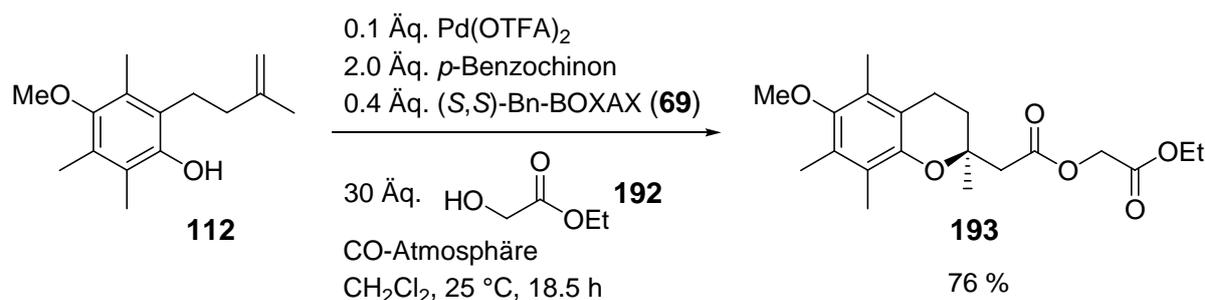
Des Weiteren resonieren die Protonen an C-1' etwas weiter zum Hochfeld verschoben bei  $\delta = 2.68$ .

Im ESI-Massenspektrum ist bei  $m/z = 556.3$  der Basispeak für das  $[M+NH_4]^+$ -Ion zu finden. Zusätzlich bestätigt die Hochauflösung des ESI-Massenspektrums den berechneten Wert von  $m/z = 577.2562$  für das  $[M+K]^+$ -Ion.

## 8 Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion des Phenols **112** mit funktionalisierten aliphatischen Alkoholen

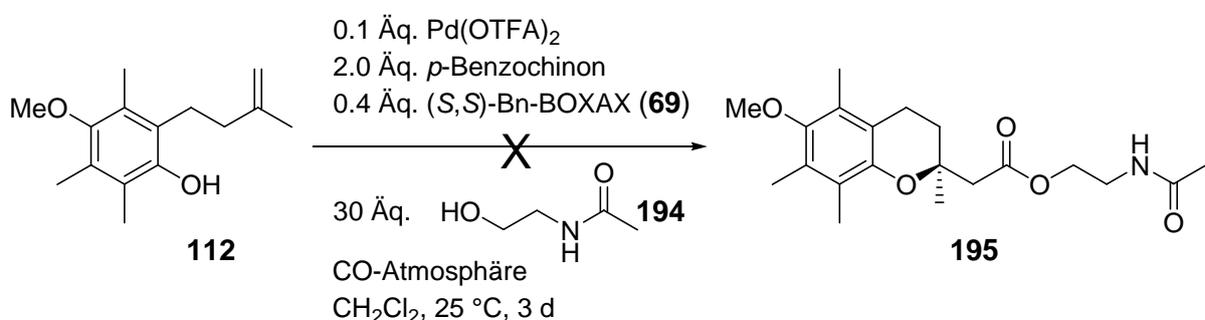
Zum Abschluss der Untersuchungen zur enantioselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion des Phenols **112** mit verschiedenen aliphatischen Alkoholen, Benzylkoholen und *p*-Hydrochinon wurde **112** unter einer CO-Atmosphäre mit verschiedenen funktionalisierten aliphatischen Alkoholen umgesetzt.

Hierzu wurde Phenol **112** mit 30 Äquivalenten Glykolsäureethylester (**192**) in Dichlormethan als Lösungsmittel bei Raumtemperatur für eine Reaktionszeit von 18.5 Stunden umgesetzt und der gewünschte Diester **193** in einer sehr guten Ausbeute von 76 % isoliert (Abbildung 101). Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses war jedoch mittels der zur Verfügung stehenden HPLC-Säulen mit chiraler stationärer Phase nicht möglich.



**Abbildung 101.** Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion mit Ester **192**.

Dagegen war die Umsetzung des Phenols **112** mit Alkohol **194**, welcher eine zusätzliche Amidfunktionalität trägt, nicht erfolgreich (Abbildung 102). In diesem Fall konnte nach drei Tagen Reaktionszeit nur das eingesetzte Phenol **112** reisoliert werden.



**Abbildung 102.** Versuch zur enantioselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion mit 2-Acetylaminoethanol (**194**).

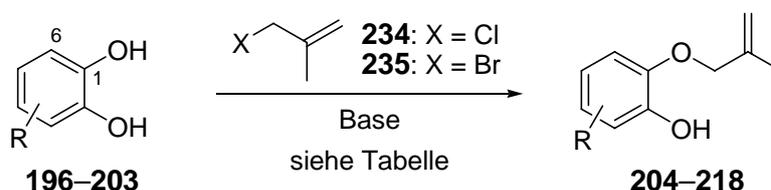
Ebenso verhielt es sich bei der Umsetzung des Phenols **112** mit Diisopropylamin und Hexylamin zum Aufbau der entsprechenden Amide. Nach einem Tag Reaktionszeit bei Raumtemperatur und weiteren zwei Tagen bei 50 °C konnte nur das eingesetzte Phenol **112** reisoliert werden. Da bei der Kombination von *p*-Benzochinon als Reoxidationsmittel mit Aminen vermutlich zunächst das entsprechende Imin gebildet wird, steht das Reoxidationsmittel somit nicht mehr zur Regenerierung des Palladium(II)-Katalysators zur Verfügung. Auch ein Wechsel zu Kupfer(II)chlorid als Reoxidationsmittel war aufgrund der Komplexbildung mit den entsprechenden Aminen nicht erfolgreich. Daher kann die enantioselektive Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion zur Synthese der entsprechenden Amide nicht eingesetzt werden.

## 9 Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion zum selektiven Aufbau von 2,3-Dihydrobenzo[1.4]dioxinen

Um das Anwendungsspektrum der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion durch Variation der phenolischen Substrate hinsichtlich eines enantioselektiven Aufbaus von substituierten 2,3-Dihydrobenzo[1.4]dioxinen zu untersuchen, wurden verschiedene substituierte Allyloxyphenole, die sich bezüglich ihrer elektronischen und sterischen Eigenschaften unterscheiden, nach der im Arbeitskreis *Tietze* entwickelten Methode hergestellt und in der Domino-Reaktion eingesetzt. Von besonderem Interesse war auch hierbei die enantioselektive Reaktionsführung.

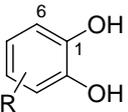
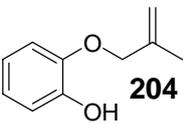
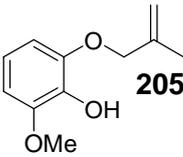
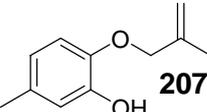
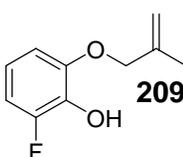
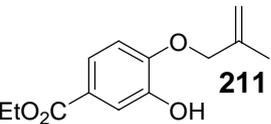
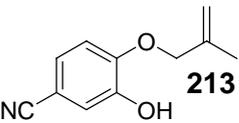
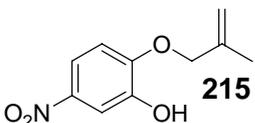
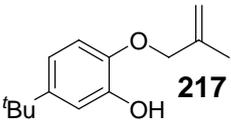
### 9.1 Synthese der Allyloxyphenole 204–218

Die Synthese der Allyloxyphenole **204–218** erfolgte in Analogie zu der im Arbeitskreis *Tietze* entwickelten Methode<sup>90</sup> ausgehend von den entsprechenden kommerziell erhältlichen Brenzkatechin-Derivaten **196–203** (Abbildung 103).



**Abbildung 103.** Synthese der Allyloxyphenole **204–218**.

Die elektronenreichen Allyloxyphenole **204–212** wurden nach Deprotonierung der Brenzkatechin-Derivate **196–200** mit Kaliumcarbonat und anschließender Umsetzung mit 3-Chlor-2-methyl-prop-1-en (**234**) in Ausbeuten von 48–63 % erhalten (Tabelle 95). Zur Darstellung der elektronenarmen Allyloxyphenole **213–218** wurden die Brenzkatechin-Derivate **201–203** in Gegenwart von Natriumhydrid als Base mit 3-Brom-2-methyl-prop-1-en (**235**) umgesetzt und die Allyloxyphenole **201–203** in ähnlichen Ausbeuten von 47–60 % gebildet. Bei der Verwendung der unsymmetrisch substituierten Brenzkatechine **197–203** entstanden erwartungsgemäß jeweils zwei regioisomere Produkte, welche in einigen Fällen mittels Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt werden konnten. Wenn dies nicht möglich war, wurde das Regioisomerenmisch in der enantioselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion eingesetzt.

Edukt	Methode	Produkt	Ausbeute
			
<b>196</b> R = H	A		<b>204</b> : 51 %
<b>197</b> R = 3-OMe	A		<b>205</b> : 52 % <b>206</b> : 15 %
<b>198</b> R = 3-F	A		<b>207/208</b> 63 %
<b>199</b> R = 4-Me	A		<b>209</b> : 7 % <b>210</b> : 48 %
<b>200</b> R = 4-CO <sub>2</sub> Et	A		<b>211/212</b> 52 %
<b>201</b> R = 4-CN	B		<b>213/214</b> 52 %
<b>202</b> R = 4-NO <sub>2</sub>	B		<b>215/216</b> 60 %
<b>203</b> R = 4- <sup>t</sup> Bu	B		<b>217/218</b> 47 %

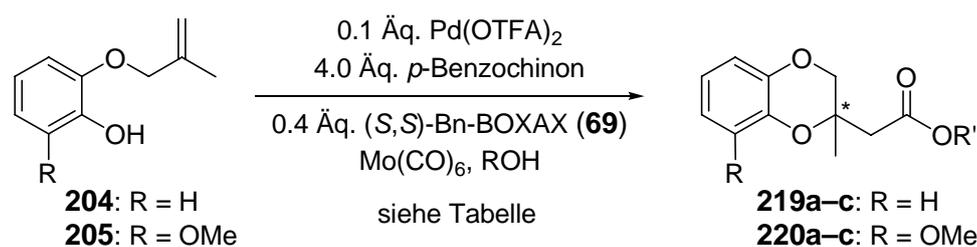
Methode A: 1) 1.0–1.1 Äq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KI/TBAI, Aceton, RT; 2) 1.1–1.2 Äq. **234**, Rückfluss, 4–6 h.

Methode B: 1) 0.95 Äq. NaH, DMF, 0 °C → RT; 2) 1.1 Äq. **235**, TBAI, 25–80 °C, 3–4 h.

**Tabelle 95.** Synthese der Allyloxyphenole **204–218**.

## 9.2 Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Allyloxyphenole **204** und **205** mit $\text{Mo}(\text{CO})_6$ als CO-Quelle

Zum Zeitpunkt der in Kapitel 5.1 beschriebenen Untersuchungen zur enantioselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion mit  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  als CO-Quelle wurden ebenfalls die Allyloxyphenole **204** und **205** zur Synthese von 2,3-Dihydrobenzo[1.4]dioxinen in Gegenwart von Palladium(II)trifluoacetat, *p*-Benzochinon und Bn-BOXAX **69** mit aliphatischen Alkoholen umgesetzt (Abbildung 104).<sup>91</sup>



**Abbildung 104.** Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Allyloxyphenole **204** und **205** mit aliphatischen Alkoholen und  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  als CO-Quelle.

0.1 Äq.  $\text{Pd}(\text{OTFA})_2$ , 0.4 Äq. BOXAX **69**  
 4.0 Äq. *p*-Benzochinon, 0.5 Äq.  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ , R'OH, 60 °C

	Produkt	R	R'	Reaktionszeit	Ausbeute	<i>ee</i>
1	<b>219a</b>	H	Me	5 h	78 %	76 %
2	<b>219b</b>	H	Et	10 h	67 %	77 %
3	<b>219c</b>	H	<i>i</i> -Pr	7 h	70 %	82 %
4	<b>220a</b>	OMe	Me	3 h	76 %	68 %
5	<b>220b</b>	OMe	Et	12 h	69 %	79 %
6	<b>220b</b>	OMe	<i>i</i> -Pr	10 h	72 %	82 %

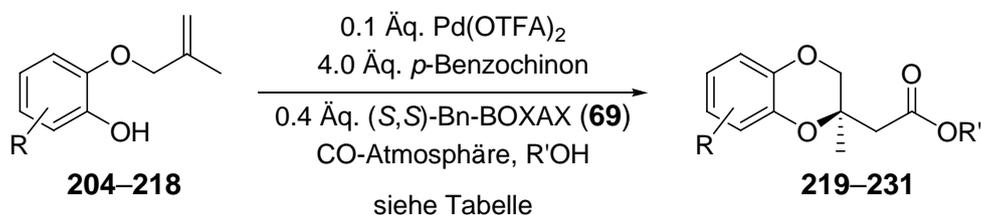
**Tabelle 96.** Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Allyloxyphenole **204** und **205** mit  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  als CO-Quelle.

Die gewünschten 2,3-Dihydrobenzo[1.4]dioxine **219a–c** und **220a–c** wurden durch Umsetzung der Allyloxyphenole **204** und **205** in den entsprechenden Alkoholen in

Gegenwart von  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  bei 60 °C in guten Ausbeuten von 67–78 % und akzeptablen Enantiomerenüberschüssen von 68–82 % erhalten (Tabelle 96).

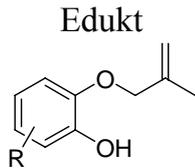
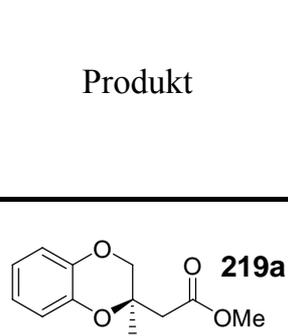
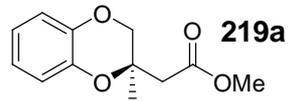
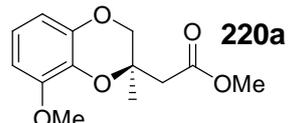
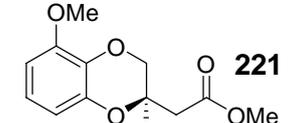
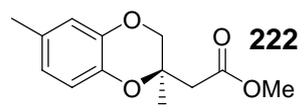
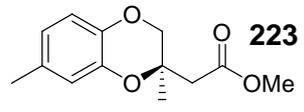
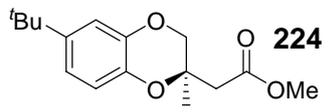
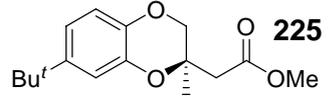
### 9.3 Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Allyloxyphenole **204–218** unter einer CO-Atmosphäre

Zur weiteren Untersuchung des Anwendungsspektrums der enantioselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion wurden anschließend die Allyloxyphenole **204–218** unter einer CO-Atmosphäre in Methanol, welches gleichzeitig als Lösungsmittel und Nukleophil diente, umgesetzt, da sich diese Bedingungen in den vorausgegangenen Versuchen (s. Kapitel 5) als optimal erwiesen hatten (Abbildung 105).



**Abbildung 105.** Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Allyloxyphenole **204–218** unter einer CO-Atmosphäre.

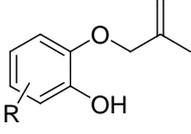
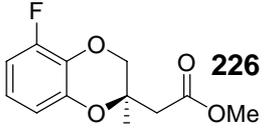
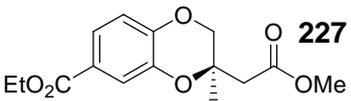
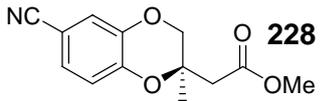
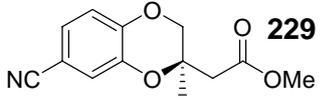
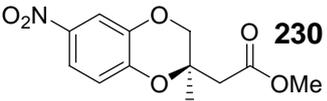
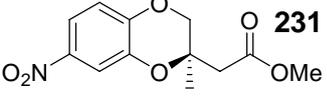
Bei der Umsetzung der verschiedenen Allyloxyphenole **204–218** zeigte sich ein starker Einfluss der Substituenten auf die Reaktivität des jeweiligen Substrates (Tabelle 97). Die hohe Reaktivität der Substrate **205** und **206** mit Donor-Substituenten machte sich in der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion anhand einer kurzen Reaktionszeit von sechs Stunden bei einer Temperatur von 25 °C bemerkbar. So wurden die Methoxy-substituierten Benzo[1.4]-dioxine **220a** und **221** in sehr guten Ausbeuten von 86 % bzw. 98 % und exzellentem Enantiomerenüberschuss von 98 % bzw. 99 % erhalten (Eintrag 2 und 3). Das unsubstituierte System **219a** wurde ebenfalls in einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von 95 % bei einer Ausbeute von 67 % isoliert (Eintrag 1). Die Regioisomerengemische der Methyl- (**207/208**) bzw. *tert*-Butyl-substituierten (**217/218**) Allyloxyphenole konnten in einer Reaktionszeit von 15 Stunden in nahezu quantitativen Ausbeuten zu den entsprechenden Benzo[1.4]-dioxinen **222/223** und **224/225** umgesetzt werden (Eintrag 4 und 5). Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der Regioisomerengemische war mit den zur Verfügung stehenden HPLC-Säulen mit chiraler stationärer Phase nicht möglich.

	Edukt 	Bedingungen	Produkt 	Resultat
1	<b>204</b> R = H	MeOH 25 °C, 6 h	 <b>219a</b>	67 % 95 % <i>ee</i>
2	<b>205</b> R = OMe	MeOH 25 °C, 6 h	 <b>220a</b>	86 % 98 % <i>ee</i>
3	<b>206</b> R = OMe	MeOH 25 °C, 6 h	 <b>221</b>	98 % 99 % <i>ee</i>
4	<b>207/208</b> R = CH <sub>3</sub>	MeOH 25 °C, 15 h	 <b>222</b>  <b>223</b>	99 % [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -15.7°
5	<b>217/218</b> R = <i>t</i> -Bu	MeOH 25 °C, 15 h	 <b>224</b>  <b>225</b>	97 % [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -17.8°

**Tabelle 97a.** Enantioselektive Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion der Allyloxyphenole **207**, **208**, **217/218**.

Die Allyloxyphenole **210**, **211**, **213–216** mit elektronenziehenden Substituenten zeigten dagegen eine geringere Reaktivität in der Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion und konnten daher nur in moderater Ausbeute in die entsprechenden Dihydrobenzo[1.4]-dioxine **226–231** überführt werden. So konnte das Fluor-substituierte Phenol **210** zwar bei 25 °C umgesetzt werden, jedoch war eine Reaktionszeit von 60 Stunden erforderlich, um **226** in einer Ausbeute von 66 % zu erhalten (Eintrag 6).

Dagegen konnten die übrigen elektronenarmen Allyloxyphenole **211**, **213/214** und **215/216** erst bei einer Temperatur von 50 °C und einer Reaktionszeit von 24 Stunden zu den entsprechenden Dihydrobenzo[1.4]-dioxinen umgesetzt werden.

Edukt		Bedingungen	Produkt	Resultat
				
6	<b>210</b> R = F	MeOH 25 °C, 60 h		66 % [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -15.0°
7	<b>211</b> R = CO <sub>2</sub> Et	MeOH 50 °C, 24 h		53 % [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -37.6°
8	<b>213/214</b> R = CN	MeOH 50 °C, 24 h	 	34 % [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -26.0°
9	<b>215/216</b> R = NO <sub>2</sub>	MeOH 50 °C, 24 h	 	37 % [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -37.0°

**Tabelle 97b.** Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Allyloxyphenole **210**, **211**, **213–216**.

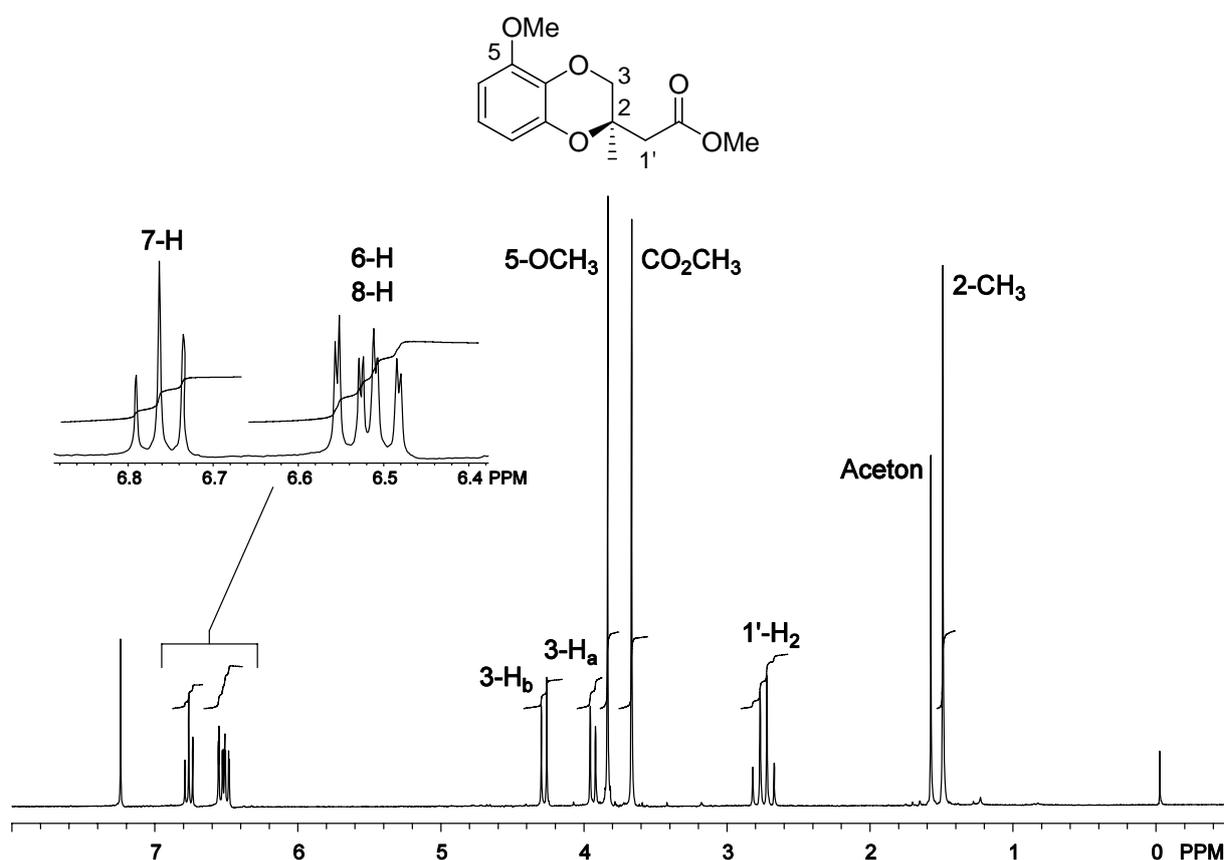
Die Verbindung **227** mit einer Esterfunktionalität am aromatischen Ring wurde unter diesen Bedingungen in einer moderaten Ausbeute von 53 % isoliert, wohingegen die Darstellung der Cyano- und Nitro-substituierten Dihydrobenzo[1.4]-dioxine **228/229** und **230/231** in nur 34 % bzw. 37 % möglich war (Eintrag 7–9).

In allen Fällen konnte der Enantiomerenüberschuss mittels der zur Verfügung stehenden HPLC-Säulen mit chiraler stationärer Phase nicht bestimmt werden.

Die in diesem Kapitel vorgestellten Untersuchungen zeigen, dass die entwickelte enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion auf ein breites Spektrum von substituierten Allyloxyphenolen zur effizienten Synthese der entsprechenden 2,3-Dihydrobenzo[1.4]dioxinen anwendbar ist.

#### 9.4 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung **221**

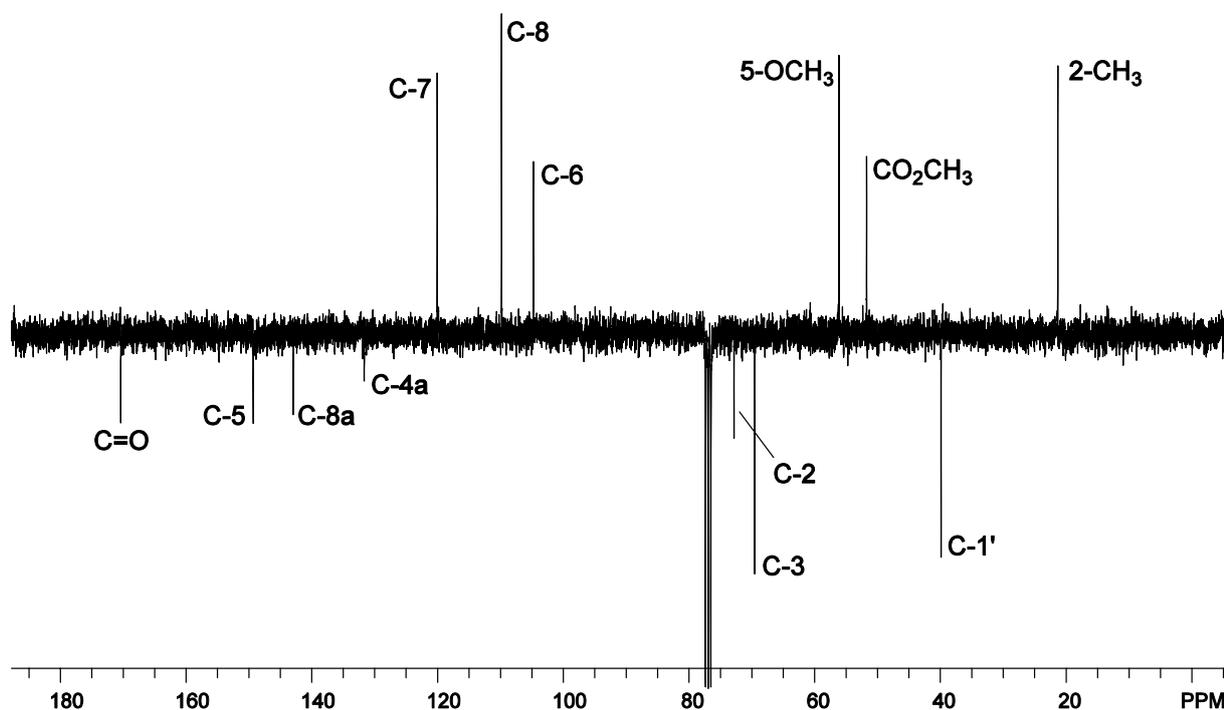
An dieser Stelle sollen ausgewählte spektroskopische Daten der Verbindung **221** diskutiert werden. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **221** ist in Abbildung 106 dargestellt.



**Abbildung 106.**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung **221**.

Die Methylgruppe am stereogenen Zentrum C-2 resoniert in Form eines Singulett am weitesten hochfeldverschoben bei  $\delta = 1.49$ . Die Signale der diastereotopen Protonen an C-1 sind jeweils in Form eines Dubletts mit einer Geminalkopplung von  $J = 15.1$  Hz bei  $\delta = 2.68$  und  $2.77$  zu beobachten.

Das Singulett bei  $\delta = 3.67$  kann der Methoxygruppe der Esterfunktionalität und das Singulett bei  $\delta = 3.84$  der Methoxygruppe am aromatischen Ring zugeordnet werden. Etwas weiter zum Tieffeld verschoben sind die Signale der diastereotopen Protonen an C-3 bei  $\delta = 3.92$  und  $4.26$  in Form zweier Dubletts mit einer für eine Geminalkopplung typischen Konstante von  $J = 11.3$  Hz zu finden. Am weitesten tieffeldverschoben resonieren die Protonen des aromatischen Rings. Die Dubletts von Dubletts bei  $\delta = 6.48$  und  $6.55$  können dabei aufgrund des Kopplungsmusters eindeutig den Protonen 6-H und 8-H zugeordnet werden, da diese sowohl eine *ortho*-Kopplung (8.5 Hz) sowie eine *meta*-Kopplung (1.5 Hz) zeigen. Schließlich resoniert C-7 bei  $\delta = 6.76$  in Form eines Triplets mit einer Kopplungskonstante von 8.5 Hz.



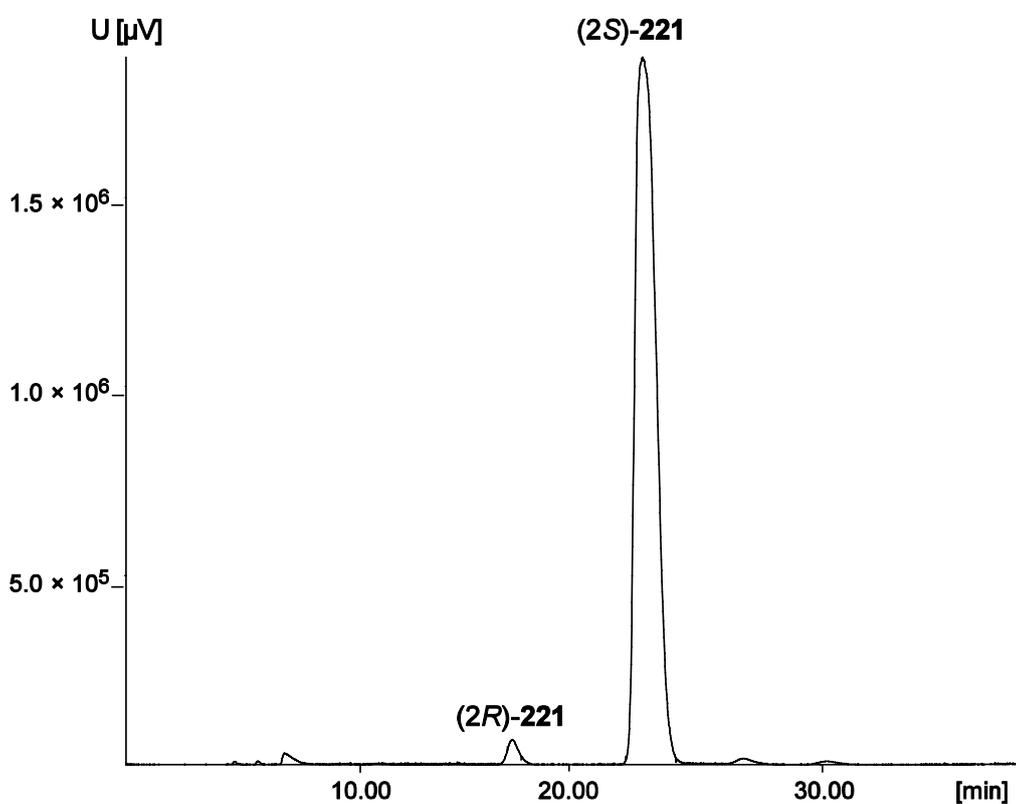
**Abbildung 107.**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung **221**.

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **221** sind im Hochfeldbereich das Signal der Methylgruppe am stereogenen Zentrum C-2 (21.37), das Signal von C-1' (39.95) sowie die Signale der Methoxygruppe der Esterfunktionalität (51.78) und der Methoxygruppe am aromatischen Ring (56.19) zu finden. Etwas weiter zum Tieffeld verschoben sind die Signale für C-3 und C-2 des Dioxin-Rings bei  $\delta = 69.60$  und  $72.88$  zu beobachten. Im Tieffeld sind die Signale der tertiären Kohlenstoffatome C-6 (104.8), C-8 (109.8) und C-7 (120.1) sowie der quartären Kohlenstoffatome C-4a (131.7), C-8a (143.0) und C-5 (149.3) des Dihydrobenzo[1.4]dioxin-Systems zu finden.

Charakteristisch für die Esterfunktionalität ist das Signal bei  $\delta = 170.4$ , welches dem Carbonylkohlenstoffatom zugeordnet werden kann.

Im ESI-Massenspektrum ist bei  $m/z = 275.1$  der Basispeak für das  $[M+Na]^+$ -Ion und bei  $m/z = 526.8$  ein Peak mit der relativen Intensität von 56 % für das  $[2M+Na]^+$ -Ion zu finden. Darüber hinaus bestätigt die Hochauflösung des ESI-Massenspektrums den berechneten Wert von  $m/z = 253.1071$  für das  $[M+H]^+$ -Ion.

Die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses der Verbindung **221** gelang mittels analytischer HPLC an chiraler stationärer Phase (Chiralcel OD) und lieferte einen Enantiomerenüberschuss von 99 % für das (2*S*)-Isomer (Abbildung 108).



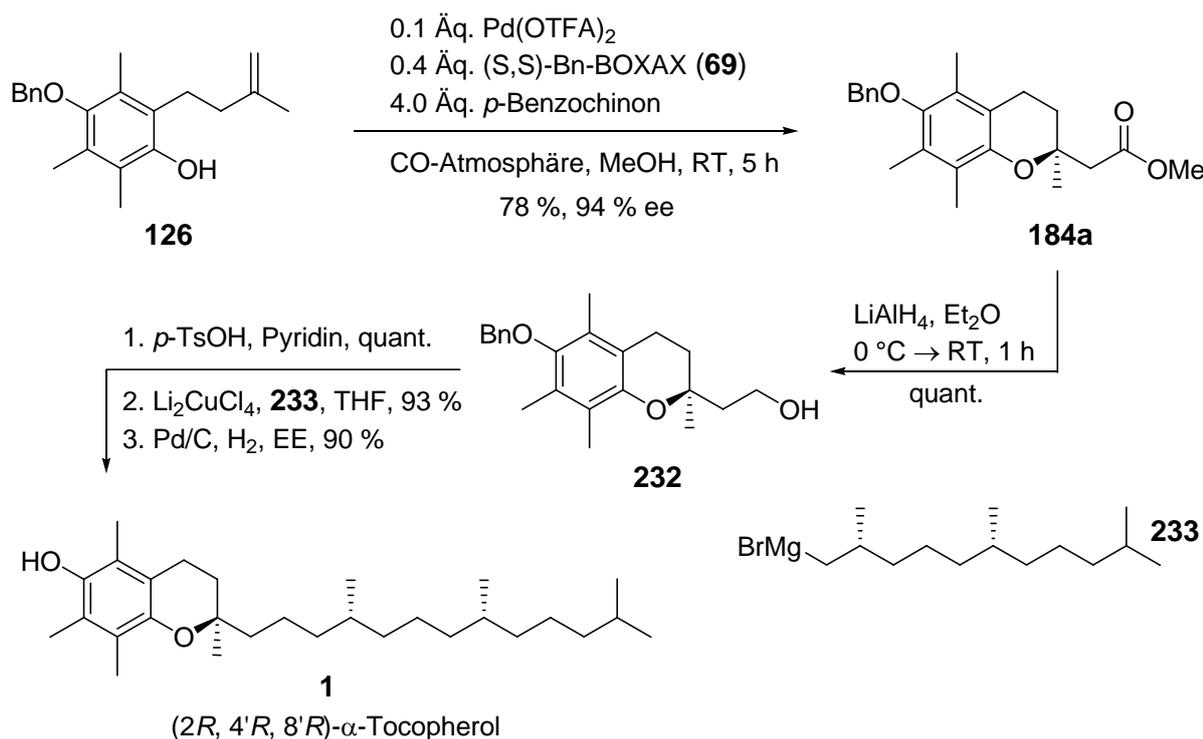
**Abbildung 108.** HPLC-Chromatogramm (Chiralcel OD) der Verbindung **221**.

## 10 Formale Totalsynthese von (2*R*,4'*R*,8'*R*)- $\alpha$ -Tocopherol (**1**)

Die enantioselektive Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion zeichnet sich nicht nur durch ihr breites Anwendungsspektrum aus, sondern ermöglicht gleichzeitig eine elegante und effiziente formale Totalsynthese von enantiomerenreinem (2*R*,4'*R*,8'*R*)- $\alpha$ -Tocopherol (**1**).

Das Produkt **184a** der in Kapitel 5.2.1 beschriebenen Domino-Reaktion des benzylgeschützten Phenols **126** in Methanol wurde bereits 1976 von *Cohen et al.* in der enantioselektiven Totalsynthese von Vitamin E (**1**) eingesetzt.<sup>92</sup>

So wurde der Methylester **184a** zunächst zum Alkohol reduziert und dieser anschließend in das entsprechende Tosylat überführt, welches zur Vervollständigung der Vitamin E-Seitenkette mit der Grignard-Verbindung **233** umgesetzt wurde. Eine abschließende Abspaltung der Benzylschutzgruppe lieferte (2*R*,4'*R*,8'*R*)- $\alpha$ -Tocopherol (**1**) in enantiomerenreiner Form (Abbildung 109).



**Abbildung 109.** Formale Totalsynthese von (2*R*,4'*R*,8'*R*)- $\alpha$ -Tocopherol (**1**).

Bei dieser Totalsynthese von Vitamin E (**1**) kann der erforderliche Methylester **184a** mittels der im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen Methode ausgehend von Phenol **126** in einer Gesamtausbeute von 78 % und einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von 94 % hergestellt werden.

Die hier vorgestellte Synthese von **184a** ist vor allem wegen der enantioselektiven Reaktionsführung allen literaturbekannten Methoden<sup>66</sup> zur Darstellung von **184a** überlegen.

Durch Überführung des Methylesters **184a** in den entsprechenden Alkohol **232** und Vergleich des Drehwertes mit dem Literaturdrehwert wurde die absolute Konfiguration an C-2 als (2*S*) identifiziert.<sup>66,92</sup>

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Entwicklung effizienter und ressourcenschonender Prozesse unter Berücksichtigung ökologischer und ökonomischer Gesichtspunkte stellt in der heutigen Zeit einen wichtigen Aspekt der modernen Synthesechemie dar. Ein diesen Ansatz verfolgendes richtungsweisendes Konzept beruht auf Domino-Reaktionen, bei denen in einer Abfolge von Reaktionsschritten ohne Isolierung der Intermediate die jeweils nachfolgende Reaktion an der im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalität erfolgt. Auf diese Weise werden in einer Synthesestufe mehrere Bindungen neu geknüpft oder gebrochen. Eine solche Reaktionsführung ist sowohl aus ökonomischer als auch aus ökologischer Sicht von Vorteil, da sowohl die erforderliche Menge an Reagenzien und Lösungsmitteln als auch die entstehende Menge an Abfällen reduziert werden. So helfen Domino-Reaktionen bei der Schonung natürlicher Ressourcen und bei der Einsparung von Energie. Ein Beispiel für diesen Reaktionstyp ist die im Arbeitskreis *Tietze* entwickelte Palladium-katalysierte Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion zum enantioselektiven Aufbau des Chroman-Grundgerüsts von Vitamin E (**1**).

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde zunächst die Totalsynthese von Vitamin E (**1**) ausgehend vom Produkt **125** der enantioselektiven Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion vervollständigt. Dieses ermöglicht die Darstellung von Vitamin E (**1**) ausgehend von Trimethylhydrochinon (**2**) in einer Gesamtausbeute von 40 % über zehn Syntheseschritte mit einer exzellenten Enantioselektivität von 98 % bezogen auf das stereogene Zentrum an C-2.

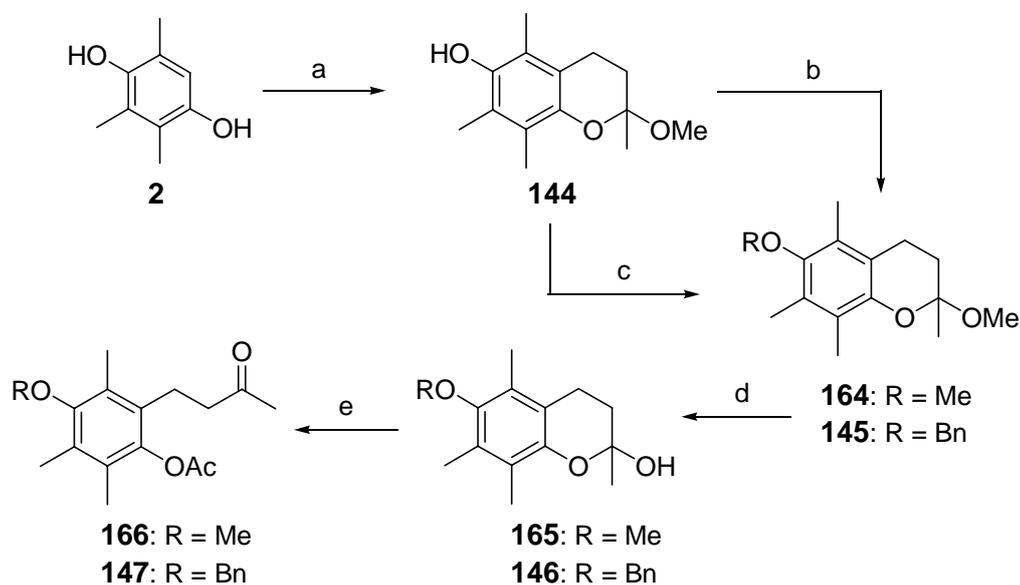
Im zweiten Teil wurden Untersuchungen zur Optimierung der Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion hinsichtlich der Reaktionszeit und der erforderlichen Mengen an Katalysator sowie chiraalem Ligand durch die Variation des eingesetzten Liganden durchgeführt. Hierbei führte jedoch sowohl die Verwendung literaturbekannter heterocyclischer Liganden als auch des neuartigen Benzo[*b*]thiophen-Biaryl-Liganden **132** nicht zu einer Verbesserung der Reaktionsbedingungen.

Im dritten Teil dieser Arbeit gelang die Entwicklung eines neuartigen enantioselektiven Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Prozesses, welcher die Umsetzung der Phenole **112** und **126** mit verschiedenen aliphatischen sowie aromatischen Alkoholen zu den entsprechenden Estern in guten bis sehr guten Ausbeuten und sehr guten Enantiomenüberschüssen erlaubt. Des Weiteren ermöglicht diese neuartige Domino-Reaktion den Aufbau unterschiedlich substituierter 2,3-Dihydrobenzo[1.4]dioxine in sehr guten Ausbeuten bei der Verwendung von donorsubstituierten Allyloxyphenolen und in

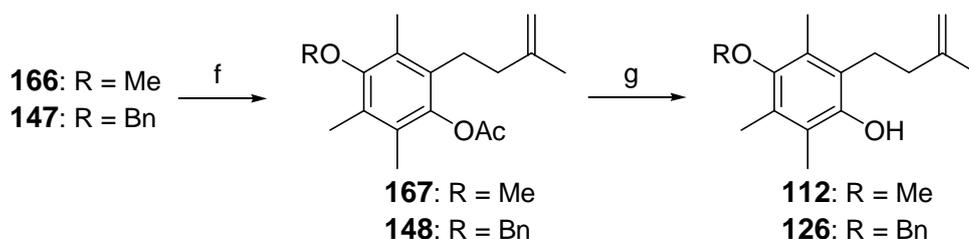
etwas geringeren Ausbeuten bei der Verwendung von akzeptorsubstituierten Allyloxyphenolen. Die Enantiomerenüberschüsse waren, sofern sie mit den zur Verfügung stehenden analytischen HPLC-Säulen mit chiraler stationärer Phase bestimmt werden konnten, mit 95–99 % ebenfalls sehr hoch.

Außerdem wurde über diese neuartige Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion eine formale Totalsynthese von enantiomerenreinem (2*R*,4'*R*,8'*R*)- $\alpha$ -Tocopherol (**1**) entwickelt, da mit dieser Reaktion der Methylester **184a**, der nach dem von *Cohen et al.* beschriebenen Verfahren in vier Syntheseschritten in einer Gesamtausbeute von 84 % in (2*R*,4'*R*,8'*R*)- $\alpha$ -Tocopherol (**1**) überführt werden kann, mit einem exzellenten Enantiomerenüberschuss von 94 % synthetisiert werden kann.

Die zur Totalsynthese von Vitamin E (**1**), zur Untersuchung heterocyclischer Liganden in der Domino-Wacker-Heck-Reaktion sowie zur Entwicklung und Anwendung des enantioselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Prozesses erforderlichen Phenole **112** und **126** wurden nach bekannten Methoden in 55 % bzw. 56 % über sechs Syntheseschritte ausgehend von Trimethylhydrochinon (**2**) aufgebaut (Abbildung 110).

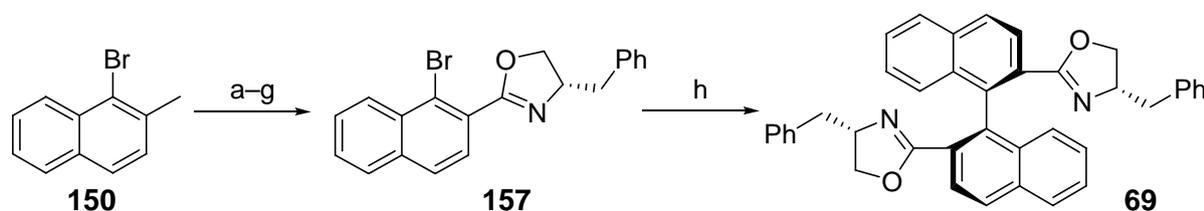


**Abbildung 110a.** Synthese der Phenole **112** und **126**: a) Methylvinylketon (**114**), HC(OMe)<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH, RT, 2 d, 92 %; b) Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Aceton, Rückfluss, 2.5 d, 95 %; c) BnCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Aceton, RT, 24 h, 93 %; d) HCl, Aceton, 80 °C, 4 h, R = Bn: 87 %, R = Me: 89 %; e) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, 70 °C, 5 h, R = Bn: 92 %, R = Me: 94 %.



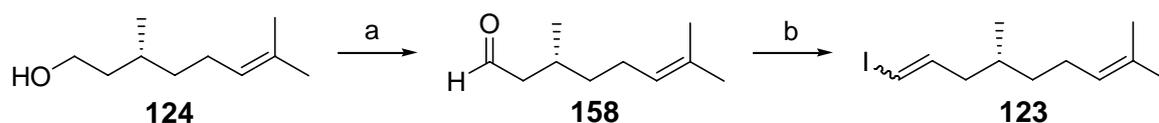
**Abbildung 110b.** Synthese der Phenole **112** und **126**: f)  $\text{TiCl}_4/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{Br}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h, R = Bn: 82 %, R = Me: 90 %; g) NaOMe, MeOH, RT, 6 h, R = Bn: 98 %, R = Me: 85 %.

Der in der enantioselektiven Domino-Wacker-Heck- und Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion eingesetzte BOXAX-Ligand **69** wurde in Anlehnung an die Arbeiten von Meyers in einer achtestufigen Synthese sequenz ausgehend von 2-Methyl-1-Bromnaphthalin (**150**) in einer Gesamtausbeute von 18 % hergestellt (Abbildung 111).



**Abbildung 111.** Synthese des (*S,S*)-Bn-BOXAX-Liganden (**69**): a) NBS, DBPO,  $\text{CCl}_4$ , Rückfluss, 4 h, 83 %; b) Urotropin,  $\text{CHCl}_3$ , Rückfluss, 1 h; dann HOAc, HCl, Rückfluss, 1 h, 53 %; c)  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 2-Methylpent-2-en (**153**), Aceton,  $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 20 h, 93 %; d)  $\text{SOCl}_2$ , DMF, Rückfluss, 3 h; e) L-Phenylalaninol (**155**),  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 19 h; f) MsCl,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h; g) KOH, MeOH, RT, 2 h, 62 % über 4 Stufen; h) Cu, Pyridin, Rückfluss, 35 h, 71 %.

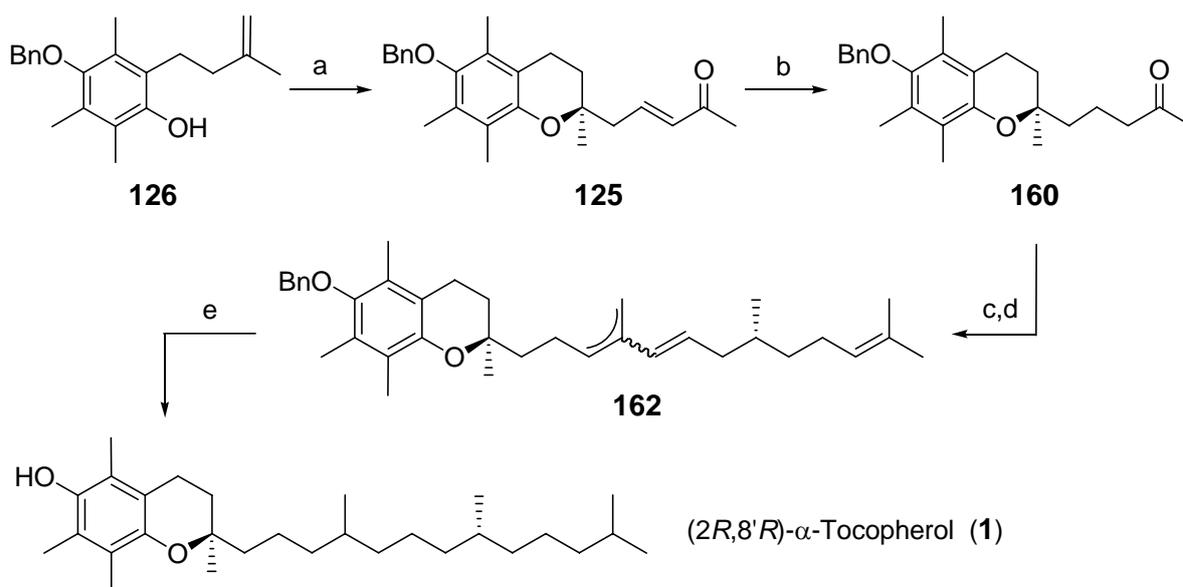
Zur enantioselektiven Totalsynthese von Vitamin E (**1**) wurden zunächst das erforderliche Phenol **126** sowie der  $\text{C}_{11}$ -Baustein zur Vervollständigung der Vitamin E-Seitenkette bereitgestellt. Das  $\text{C}_{11}$ -Fragment wurde in Form des Vinyljodids **123** ausgehend von kommerziell erhältlichem (*R*)-Citronellol (**124**) durch Swern-Oxidation und nachfolgende Wittig-Reaktion in 73 % Gesamtausbeute synthetisiert (Abbildung 112).



**Abbildung 112.** Synthese des Iodids **123**: a)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 45 min, 85 %; b) KHMDS,  $\Gamma[\text{PPh}_3\text{CH}_2\text{I}]^+$  (**159**), THF,  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , 3 h, 85 %, *E/Z* = 2:9.

Das erforderliche  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **125** wurde durch enantioselective Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion des Phenols **126** mit Methylvinylketon (**114**) in Gegenwart von Palladium(II)trifluoacetat und dem (*S,S*)-Bn-BOXAX-Liganden (**69**) in 84 % Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 98 % erhalten. Anschließend wurde die in **125** enthaltene Doppelbindung mit Platinoxid unter einer Wasserstoffatmosphäre in 86 % Ausbeute hydriert (Abbildung 113).

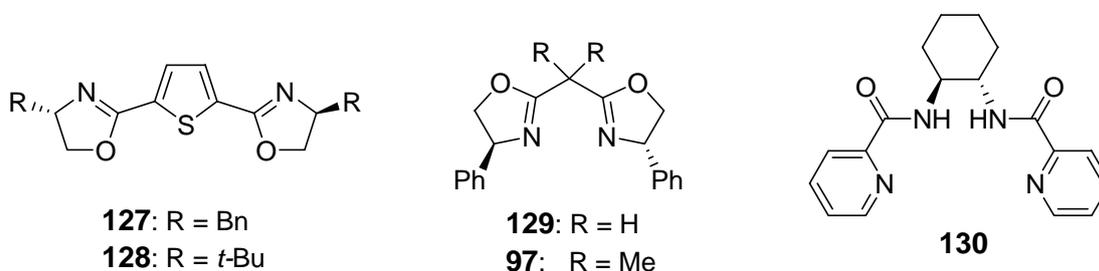
Nachfolgend wurde Iodid **123** mit *n*-Butyllithium lithiiert, anschließend mit Keton **160** zur Reaktion gebracht und der gebildete tertiäre Alkohol **161** in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in das ungesättigte System **162** überführt. Eine abschließende Hydrierung der in **162** enthaltenen Doppelbindungen unter gleichzeitiger Abspaltung der Benzylschutzgruppe mit Palladium auf Aktivkohle unter einer Wasserstoffatmosphäre lieferte ein 1:1-Gemisch der Diastereomere (*2R,4'R,8'R*)- $\alpha$ -Tocopherol (**1**) und (*2R,4'S,8'R*)- $\alpha$ -Tocopherol (**1**) in 82 % über drei Stufen.



**Abbildung 113.** Enantioselective Totalsynthese von Vitamin E (**1**): a) Pd(OTFA)<sub>2</sub>, *p*-Benzoquinon, (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**), Methylvinylketon (**114**), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 3 d, 84 %, 98 % *ee*, b) PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>, EE, RT, 30 min, 86 %; c) **123**, *n*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, -78 °C → RT, 20 h; d) *p*-TsOH, NEt<sub>3</sub>, Toluol, 60 °C, 2 h; e) Pd/C, H<sub>2</sub>, EE, RT, 2 h, 82 % über drei Stufen.

Da die Arbeitsgruppe *Pfaltz* kürzlich zeigen konnte, dass trisubstituierte Alkene mit einer hohen Enantioselectivität unter Verwendung eines chiralen Iridium-Katalysators hydriert werden können, sollte mittels dieser Methode die Doppelbindung an C-4' auch enantioselectiv hydrierbar sein, so dass ein Zugang zu enantiomeren- und diastereomerenreinem (*2R,4'R,8'R*)- $\alpha$ -Tocopherol (**1**) möglich wäre.

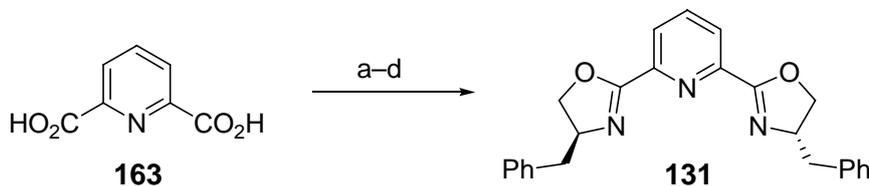
Die Untersuchungen zur Optimierung der enantioselektiven Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion hinsichtlich der Reaktionszeit und der eingesetzten Menge an Katalysator und chiraalem Ligand durch Verwendung anderer literaturbekannter heterocyclischer Liganden (Abbildung 114) zeigte keine Verbesserung.



**Abbildung 114.** In der Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion untersuchte literaturbekannte Liganden.

Obwohl die im Arbeitskreis *Tietze* entwickelten BOXTP-Liganden **127** und **128** mit Thiophen-Grundgerüst allgemein zu einer Verkürzung der Reaktionszeit führten, waren sie nicht für eine stereoselektive Reaktionsführung geeignet. Bei der Verwendung der kommerziell erhältlichen Liganden von *Pfaltz* (**97** und **129**) und *Trost* (**130**) konnte entweder gar kein Umsatz zum gewünschten Domino-Produkt beobachtet werden (mit **129** und **130**) oder es wurde nur in einer moderaten Ausbeute und einem schlechten Enantiomerenüberschuss erhalten (**97**), so dass auch diese Liganden für den Einsatz in der Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion nicht geeignet sind.

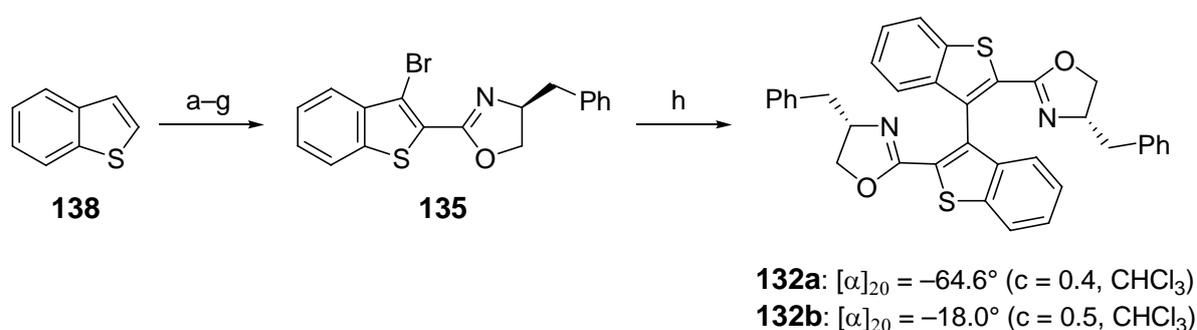
Der von *Evans* entwickelte PYBOX-Ligand **131**, welcher ausgehend von Pyridindicarbonsäure (**163**) und L-Phenylalaninol (**155**) in 32 % Ausbeute über vier Stufen synthetisiert wurde (Abbildung 115), war ebenfalls nicht geeignet, da keine Reaktion erfolgte.



**Abbildung 115.** Synthese von Bn-PYBOX (**131**): a) (COCl)<sub>2</sub>, DMF, Toluol, 60 °C, 2 h; b) L-Phenylalaninol (**155**), NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 3 h; c) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 3 h; d) KOH, MeOH, RT, 16 h, 32 % über vier Stufen.

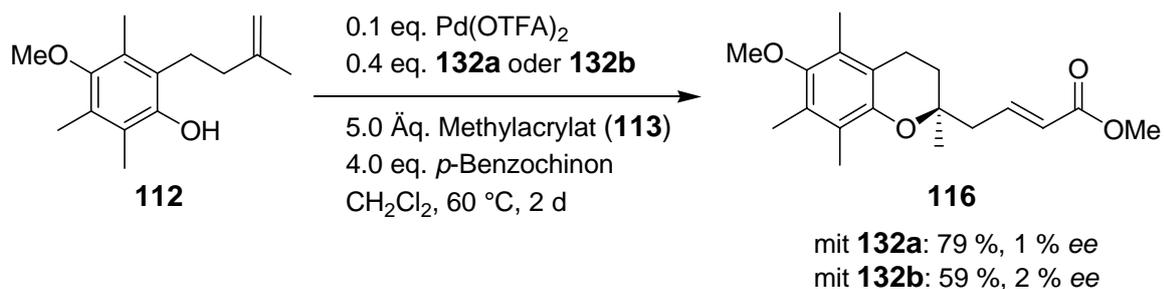
Es wurden deshalb zusätzlich BOXAX-analoge heterocyclische Biaryl-Liganden synthetisiert und anschließend in der Domino-Reaktion eingesetzt.

Die Synthese des Biaryl-Liganden **132** mit Benzo[*b*]thiophen-Grundgerüst ging von kommerziell erhältlichem Benzo[*b*]thiophen (**138**) aus, welches zunächst bromiert und anschließend durch selektive Lithiierung an C-2 und nachfolgende Umsetzung mit Dimethylformamid in 96 % Ausbeute in den Aldehyd **176** überführt wurde. Dieser wurde anschließend oxidiert und die in 97 % Ausbeute erhaltene Carbonsäure **172** in einer vierstufigen Synthesesequenz mit L-Phenylalaninol (**155**) zum Oxazolin **135** umgesetzt. Die Kupplung der Oxazoline **135** zum chiralen Biaryl-System **132** erfolgte im letzten Schritt unter klassischen *Ullmann*-Bedingungen mit Kupfer-Pulver in Pyridin unter Rückfluss, wodurch die hinsichtlich ihrer axialen Chiralität isomeren Biaryl-Liganden (**132a** und **132b**) in geringen Ausbeuten isoliert werden konnten (Abbildung 116).



**Abbildung 116.** Synthese des Biaryl-Liganden **132**: a)  $\text{Br}_2$ , NaOAc,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 2 h, 96 %; b) *n*-BuLi,  $\text{Et}_2\text{O}$ , DMF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 30 min, 96 %; c) 2-Methyl-pent-2-en (**153**),  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , Aceton,  $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 8 h, 97 %; d)  $(\text{COCl})_2$ , DMF, Toluol, RT, 2 h; e) L-Phenylalaninol (**155**),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{NEt}_3$ , RT, 2 h; f) MsCl,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h; g) KOH, MeOH, RT, 1 h; 71 % über vier Stufen; h) Cu, Pyridin, Rückfluss, 3 h, **132a**: 11 %, **132b**: 12 %.

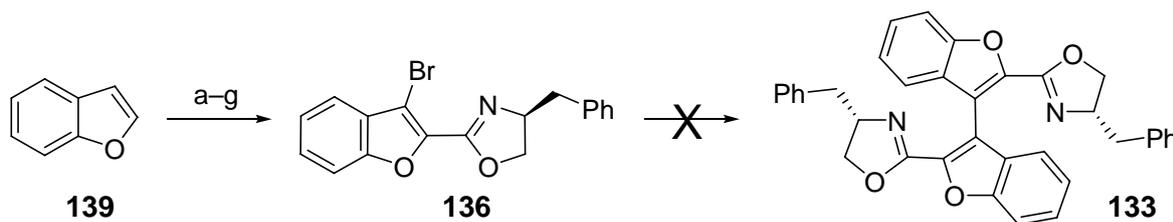
Bei einem anschließenden Einsatz der Liganden **132a** und **132b** in der Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion konnte das gewünschte Domino-Produkt **116** in guten Ausbeuten erhalten werden, wobei die erzielte Ausbeute von 79 % unter Verwendung von **132a** etwas höher lag als die bei **132b** (59 %) (Abbildung 117).



**Abbildung 117.** Domino-Wacker-Heck-Reaktion unter Verwendung der Biaryl-Liganden **132a** und **132b** mit Benzo[*b*]thiophen-Grundgerüst.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels analytischer HPLC an chiraler stationärer Phase lieferte jedoch in beiden Fällen nur sehr geringe *ee*-Werte.

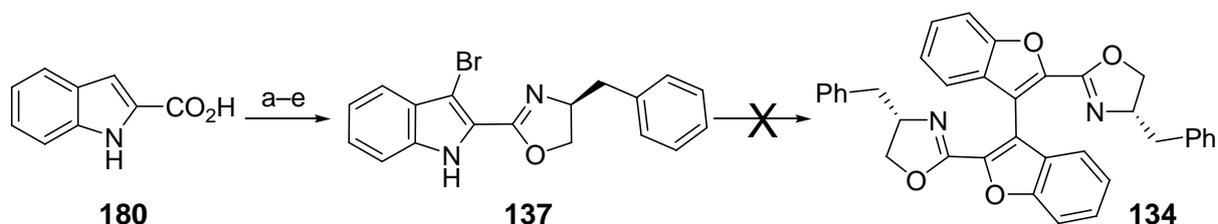
Zur Synthese des Biaryl-Liganden **133** wurde in Analogie zur Synthese des Benzo[*b*]thiophen-Liganden **132** zunächst die Benzofurancarbonsäure **173** aus käuflichem Benzofuran (**139**) durch zweifache Bromierung, Formylierung und anschließende Oxidation in 39 % Ausbeute über drei Stufen hergestellt.



**Abbildung 118.** Untersuchung zur Synthese des Biaryl-Liganden **133**: a) Br<sub>2</sub>, NaOAc, CHCl<sub>3</sub>, 50 °C, 5 h, 53 %; b) *n*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, DMF, -78 °C → RT, 30 min, 80 %; c) 2-Methylpent-2-en (**153**), NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, Aceton, H<sub>2</sub>O, RT, 4 h, 91 %; d) (COCl)<sub>2</sub>, DMF, Toluol, 60 °C, 2 h; e) NEt<sub>3</sub>, L-Phenylalaninol (**155**), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 15 h; f) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 h; g) KOH, MeOH, RT, 2 h; 81 % über vier Stufen.

Anschließend wurde die Benzofurancarbonsäure **173** in einer vierstufigen Synthesesequenz in 81 % Gesamtausbeute in das Oxazolin **136** überführt. Die nachfolgende Kupplung zweier Oxazoline **136** zum Biaryl-System **133** gelang jedoch weder unter den klassischen *Ullmann*-Bedingungen mit Kupfer-Pulver in Pyridin, noch durch eine Nickel-vermittelte *Ullmann*-Kupplung. Auch eine *Suzuki*-Reaktion blieb erfolglos. Es wurden daher im Rahmen dieser Arbeit keine weiteren Versuche zur Biaryl-Kupplung mit diesem System unternommen.

Die Synthese des Oxazolins **137** mit Indol-Grundgerüst erfolgte ausgehend von der käuflichen Indolcarbonsäure (**180**), welche zunächst über vier Stufen in einer sehr guten Gesamtausbeute von 95 % in das entsprechende Oxazolin **182** überführt wurde. Eine anschließende Bromierung in 3-Position lieferte **137** in 81 % Ausbeute (Abbildung 119).

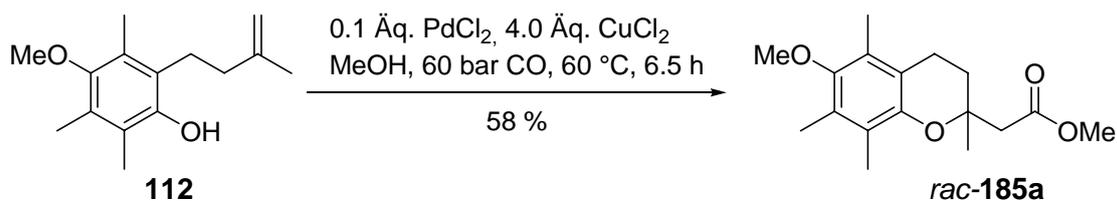


**Abbildung 119.** Untersuchung zur Synthese des Biaryl-Liganden **134**: a)  $(\text{COCl})_2$ , DMF, Toluol, RT, 2 h; b)  $\text{NEt}_3$ , L-Phenylalaninol (**155**),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h; c)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h; d)  $\text{KOH}$ , MeOH, RT, 2 h; 95 % über vier Stufen; e)  $\text{Br}_2$ , DMF, 0 °C, 15 min, 81 %.

Doch auch auf dieses System waren die klassischen Bedingungen der Kupfer-vermittelten *Ullmann*-Kupplung von **137** zu **134** nicht anwendbar. Auch unter Verwendung einer Nickel-katalysierten Variante der *Ullmann*-Kupplung wurde das gewünschte Biaryl-System **134** nicht erhalten. Da auch eine *Suzuki*-Reaktion nicht erfolgreich war, wurden die Untersuchungen zur Synthese dieser heterocyclischen Biaryl-Liganden ebenfalls nicht weiter verfolgt.

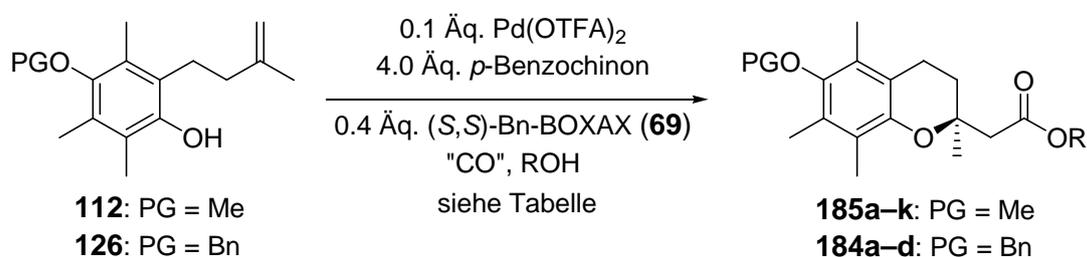
Im dritten Teil der vorliegenden Arbeit wurde eine neue Domino-Reaktion entwickelt, bei der nach einer intramolekularen *Wacker*-Cyclisierung eine CO-Insertion und eine abschließende Reaktion mit einem Nukleophil erfolgt. Erste Untersuchungen dieser neuen Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion wurden ohne Verwendung eines chiralen Liganden mit den Phenolen **112** und **126** in Methanol unter Nutzung verschiedener CO-Quellen ( $\text{Mo}(\text{CO})_6$ , CO-Hochdruck, CO-Atmosphäre) durchgeführt.

Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen dieser Domino-Reaktion wurden außerdem die Temperatur, die Reaktionszeit, der CO-Druck sowie der Katalysator und das Reoxidationsmittel variiert. Bei diesen Untersuchungen wurde eine maximale Ausbeute von 58 % für die Umsetzung des methylgeschützten Phenols **112** zum entsprechenden Methylester *rac*-**185a** in Gegenwart von Palladium(II)chlorid und Kupfer(II)chlorid, einem CO-Druck von 60 bar, einer Reaktionstemperatur von 60 °C und einer Reaktionszeit von 6.5 Stunden erzielt (Abbildung 120).



**Abbildung 120.** Optimierte Bedingungen für die Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion ohne Verwendung eines chiralen Liganden.

Die Entwicklung und Optimierung der stereoselektiven Variante der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion in Gegenwart des chiralen BOXAX-Liganden **69** lieferte die besten Ergebnisse bei einer Umsetzung der Phenole **112** und **126** in Gegenwart von Palladium(II)trifluoacetat als Katalysator und *p*-Benzochinon als Reoxidationsmittel.



**Abbildung 121.** Enantioselective Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Phenole **112** und **126**.

In den Tabellen 98–102 ist für die verschiedenen durch die enantioselective Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion erhaltenen Ester jeweils das beste Ergebnis mit den entsprechenden Reaktionsbedingungen aufgeführt. Sofern kein *ee*-Wert angegeben ist, war die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses dieser Verbindung mittels der zur Verfügung stehenden analytischen HPLC-Säulen mit chiraler stationärer Phase nicht möglich.

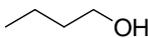
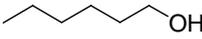
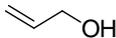
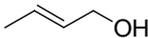
Die Umsetzungen der Phenole **112** und **126** mit unterschiedlichen aliphatischen Alkoholen als Nukleophil lieferten in nahezu allen Fällen gute Ausbeuten und sehr gute Enantiomerenüberschüsse (Tabelle 98). So wurden die Ester **185a** und **185c** durch Umsetzung des methylgeschützten Phenols **112** in Methanol und *iso*-Propanol, welche gleichzeitig als Nukleophil und Lösungsmittel dienen, in Ausbeuten von 89 % (**185a**) und 74 % (**185c**) bei exzellenten Enantiomerenüberschüssen von 95 % bzw. 96 % erhalten. Die Umsetzung mit Ethanol zum Ethylester **185b** ergab erstaunlicherweise nur eine maximale Ausbeute von 60 %; hierbei wurden 30 Äquivalente des Alkohols und Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet.

Die Umsetzung des benzylgeschützten Phenols **126** in den verschiedenen aliphatischen Alkoholen lieferte erwartungsgemäß ähnliche Resultate.

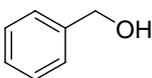
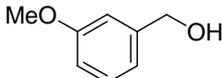
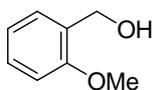
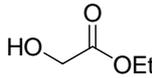
ROH	Bedingungen	Produkt	Resultat
MeOH	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ) CO-Atmosphäre, MeOH, 60 °C, 2 h	<b>185a</b>	89 % 95 % <i>ee</i>
EtOH	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ), 30 Äq. EtOH CO-Atmosphäre, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C, 20 h	<b>185b</b>	60 % 96 % <i>ee</i>
<i>i</i> -PrOH	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ) 0.5 Äq. Mo(CO) <sub>6</sub> , <i>i</i> -PrOH, 60 °C, 24 h	<b>185c</b>	74 % 96 % <i>ee</i>
<i>t</i> -BuOH	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ) 0.5 Äq. Mo(CO) <sub>6</sub> , <i>t</i> -BuOH, 60 °C, 24 h	<b>185d</b>	28 % [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -7.0°
MeOH	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ) CO-Atmosphäre, MeOH, 25 °C, 5 h	<b>184a</b>	78 % 94 % <i>ee</i>
EtOH	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ) CO-Atmosphäre, EtOH, 60 °C, 2 d	<b>184b</b>	56 % 90 % <i>ee</i>
<i>i</i> -PrOH	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ) CO-Atmosphäre, <i>i</i> -PrOH, 60 °C, 3 d	<b>184c</b>	45 % 93 % <i>ee</i>
<i>t</i> -BuOH	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ) 0.5 Äq. Mo(CO) <sub>6</sub> , <i>t</i> -BuOH, 60 °C, 24 h	<b>184d</b>	22 % [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -4.0°

**Tabelle 98.** Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Phenole **112** und **126** mit aliphatischen Alkoholen.

Diese neuartige Domino-Reaktion ließ sich auch auf andere aliphatische Alkohole und Benzylalkohole, die nicht als Lösungsmittel geeignet sind, übertragen, indem sie in Kombination mit Dichlormethan als Lösungsmittel eingesetzt wurden. Hierbei lieferte die Umsetzung des Phenols **112** mit 30 Äquivalenten des entsprechenden aliphatischen Alkohols in Dichlormethan jedoch nur Ausbeuten von 20–47 % (Tabelle 99). Weit bessere Ergebnisse wurden mit Benzylalkoholen erhalten (Tabelle 100). Die Reaktion des Phenols **112** mit elektronenreichen Benzylalkoholen lieferte die entsprechenden Ester **185j** in und **185k** in 65 % bzw. 76 % Ausbeute bei einem Enantiomerenüberschuss von 96 %, wogegen die Umsetzung mit Benzylalkohol den entsprechenden Ester **185i** in nur 52 % Ausbeute bei ähnlich hohem Enantiomerenüberschuss (95 % *ee*) lieferte. Auch die Umsetzung von **112** mit Glykolsäureethylester (**192**) zum entsprechenden Ester **193** war in einer guten Ausbeute von 76 % möglich.

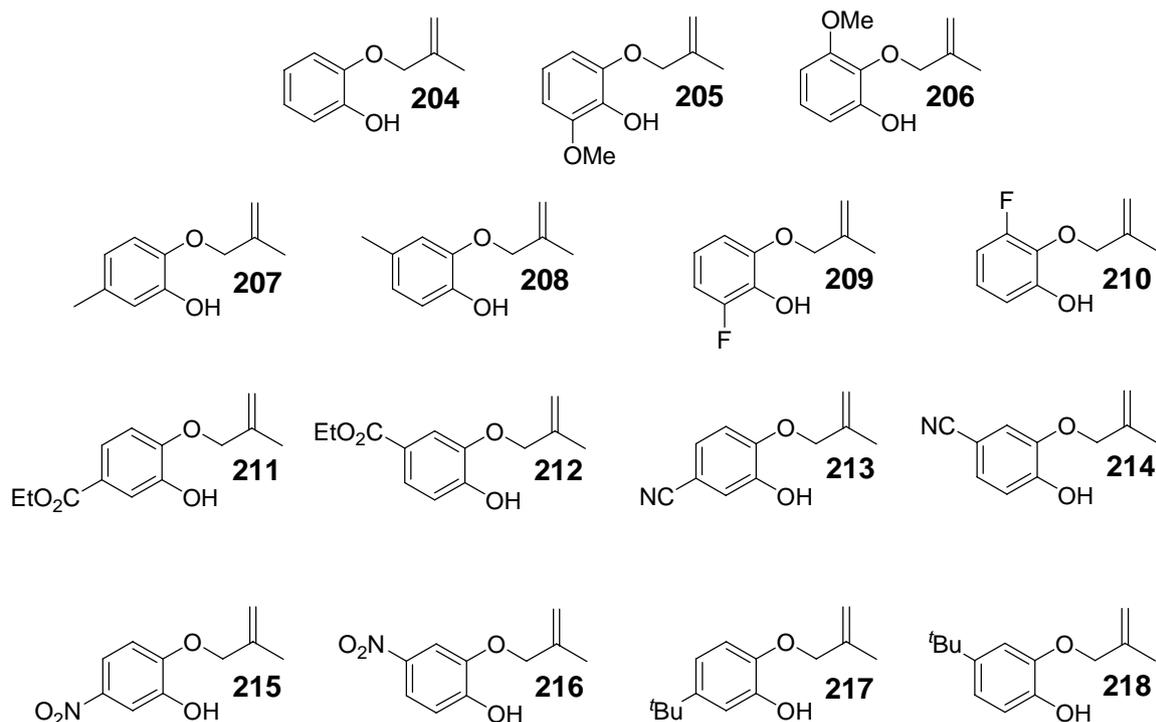
ROH	Bedingungen	Produkt	Resultat
	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ), 30 Äq. ROH CO-Atmosphäre, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C, 20 h	<b>185e</b>	20 % [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = −5.0°
	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ), 30 Äq. ROH CO-Atmosphäre, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C, 24 h	<b>185f</b>	27 % [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = −6.8°
	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ), 30 Äq. ROH CO-Atmosphäre, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C, 48 h	<b>185g</b>	27 % [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = −4.0°
	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ), 30 Äq. ROH CO-Atmosphäre, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C, 21 h	<b>185h</b>	47 % [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = −2.0°

**Tabelle 99.** Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion des Phenols **112** mit aliphatischen Alkoholen.

ROH	Bedingungen	Produkt	Resultat
	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 2.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ), 30 Äq. ROH CO-Atmosphäre, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 50 °C, 20 h	<b>185i</b>	52 % 95 % <i>ee</i>
	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 2.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ), 30 Äq. ROH CO-Atmosphäre, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 50 °C, 24 h	<b>185j</b>	65 % 96 % <i>ee</i>
	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 2.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ), 30 Äq. ROH CO-Atmosphäre, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 50 °C, 24 h	<b>185k</b>	76 % 96 % <i>ee</i>
	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 2.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ), 30 Äq. ROH CO-Atmosphäre, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 25 °C, 18.5 h	<b>193</b>	76 % [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -12.0°

**Tabelle 100.** Enantioselektive Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion des Phenols **112** mit funktionalisierten Alkoholen sowie Benzylalkoholen.

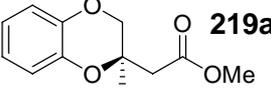
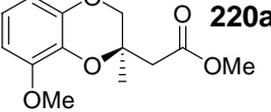
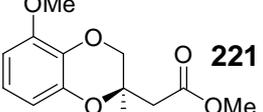
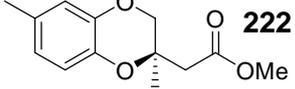
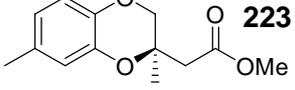
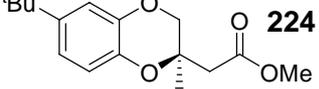
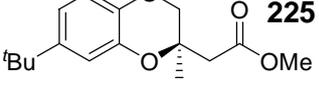
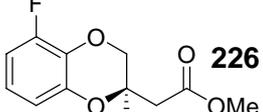
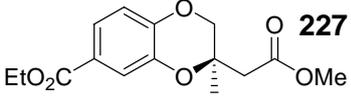
Um das Anwendungsspektrum der Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion durch Variation der phenolischen Substrate hinsichtlich eines enantioselektiven Aufbaus von substituierten 2,3-Dihydrobenzo[1.4]dioxinen zu untersuchen, wurden zunächst die verschieden substituierten Allyloxyphenole **204–218**, die sich bezüglich ihrer elektronischen und sterischen Eigenschaften unterscheiden, nach der im Arbeitskreis *Tietze* entwickelten Methode hergestellt (Abbildung 122). So wurden die Allyloxyphenole **204–218** nach Deprotonierung der entsprechenden Brenzkatechin-Derivate **196–203** und anschließender Umsetzung mit 3-Chlor-2-methyl-prop-1-en (**234**) bzw. 3-Brom-2-methyl-prop-1-en (**235**) in guten Ausbeuten von 47–63 % hergestellt.



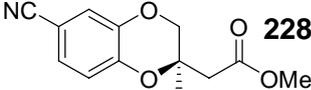
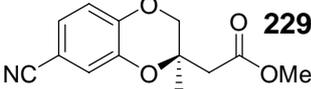
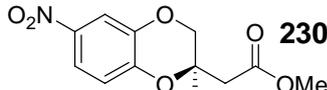
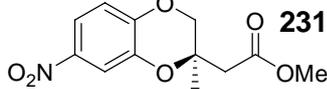
**Abbildung 122.** Synthetisierte und in der Domino-Reaktion eingesetzt Allyloxyphenole.

Für die unsymmetrisch substituierten Brenzkatechine **197–203** wurden erwartungsgemäß jeweils zwei regioisomere Produkte erhalten, welche in einigen Fällen mittels Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt werden konnten. Wenn dieses nicht möglich war, wurde das Regioisomerengemisch eingesetzt.

Bei der Umsetzung der Allyloxyphenole **204–218** in der Domino-Reaktion unter CO-Atmosphäre in Methanol zeigte sich ein starker Einfluss der Substituenten auf die Reaktivität des jeweiligen Substrates (Tabelle 101 und 102). So wurde für die Substrate mit einem Methoxy-Substituenten (**205**, **206**) sowie für die Substrate mit einem Alkyl-Substituenten (**207/208**, **217/218**) eine hohe Reaktivität beobachtet, die sich in einer kurzen Reaktionszeit, einer niedrigen Reaktionstemperatur und hohen Ausbeuten von 86–99 % bemerkbar machte. Das unsubstituierte Substrat **204** konnte dagegen nur in 67 % Ausbeute zum entsprechenden Produkt **219** umgesetzt werden. Eine deutlich verminderte Reaktivität verbunden mit geringeren Ausbeuten wurde bei allen Substraten mit einem elektronenziehenden Substituenten beobachtet. Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse, sofern diese mit den zur Verfügung stehenden analytischen HPLC-Säulen mit chiraler stationärer Phase möglich war, ergab für die entsprechenden Produkte exzellente Werte von 95–99 % *ee*.

Produkt	Bedingungen	Resultat
 <b>219a</b>	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ) CO-Atmosphäre, MeOH, 25 °C, 6 h	67 % 95 % <i>ee</i>
 <b>220a</b>	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ) CO-Atmosphäre, MeOH, 25 °C, 6 h	86 % 98 % <i>ee</i>
 <b>221</b>	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ) CO-Atmosphäre, MeOH, 25 °C, 6 h	98 % 99 % <i>ee</i>
 <b>222</b>	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> )	99 %
 <b>223</b>	CO-Atmosphäre, MeOH, 25 °C, 15 h	$[\alpha]_D^{20} = -15.7^\circ$
 <b>224</b>	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> )	97 %
 <b>225</b>	CO-Atmosphäre, MeOH, 25 °C, 15 h	$[\alpha]_D^{20} = -17.8^\circ$
 <b>226</b>	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ) CO-Atmosphäre, MeOH, 25 °C, 60 h	66 % $[\alpha]_D^{20} = -15.0^\circ$
 <b>227</b>	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> ) CO-Atmosphäre, MeOH, 50 °C, 24 h	53 % $[\alpha]_D^{20} = -37.6^\circ$

**Tabelle 101.** Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Allyloxyphenole.

Produkt	Bedingungen	Resultat
 <b>228</b>	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> )	34 %
 <b>229</b>	CO-Atmosphäre, MeOH, 50 °C, 24 h	$[\alpha]_D^{20} = -26.0^\circ$
 <b>230</b>	0.1 Äq. Pd(OTFA) <sub>2</sub> , 4.0 Äq. <i>p</i> -Benzochinon 0.4 Äq. ( <i>S,S</i> )-Bn-BOXAX ( <b>69</b> )	37 %
 <b>231</b>	CO-Atmosphäre, MeOH, 50 °C, 24 h	$[\alpha]_D^{20} = -37.0^\circ$

**Tabelle 102.** Enantioselektive Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Reaktion der Allyloxyphenole.

## EXPERIMENTELLER TEIL

### 1 Allgemeine Methoden

Die Umsetzungen wurden soweit nötig in ausgeheizten Glasapparaturen unter einem leichten Argon-Überdruck durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden entsprechend den üblichen Laboratoriumsmethoden getrocknet und destilliert.<sup>93</sup> Käufliche Produkte wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Das Entgasen von Lösungsmitteln geschah durch längeres Einleiten eines Argon-Gasstroms.

#### 1.1 Verwendete Geräte

**Infrarotspektren:** Die Infrarotspektren wurden mittels Modell Vector 22 der Firma *Bruker* aufgenommen. Feststoffe wurden als KBr-Presslinge, Flüssigkeiten als Film zwischen KBr-Platten gemessen. Zur Kalibrierung diente die Polystyrolbande bei  $1601\text{ cm}^{-1}$ .

**UV/VIS-Spektren:** UV-Spektren wurden mit dem Modell Lambda 2 der Firma *Perkin-Elmer* aufgenommen. Der Messbereich umfasste eine Wellenlänge von 190–600 nm.

**Drehwerte:** Drehwerte wurden mit einem Polarimeter Modell 241 der Firma *Perkin-Elmer* bestimmt.

**Schmelzpunkte:** Die Schmelzpunkte wurden mit Hilfe der Schmelzpunktbestimmungsapparatur FP61 der Firma *Mettler* ermittelt. Die Werte sind nicht korrigiert.

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektren:** Modelle Mercury-200 (200 MHz), Mercury-300 und Unity-300 (je 300 MHz), Inova-500 (500 MHz) sowie Unity Inova-600 (600 MHz) der Firma *Varian*. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der  $\delta$ -Skala angegeben. Tetramethylsilan ( $\delta_{\text{TMS}} = 0.00\text{ ppm}$ ) oder das angegebene Lösungsmittel dienten als interner Standard. Zur Kennzeichnung der Multiplizitäten der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), m (Multipllett),  $m_c$  (zentriertes Multipllett), br (breites Signal). Die Spektren wurden in der Regel erster Ordnung entsprechend interpretiert. Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz (Hz) angegeben. Signale, die nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, sind mit einem Stern (\*) gekennzeichnet.

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektren:** Modelle Mercury-200 (50 MHz), Mercury-300 und Unity-300 (je 75 MHz), Inova-500 (125 MHz) sowie Unity Inova-600 (150 MHz). Als interner Standard diente Tetramethylsilan oder das angegebene Lösungsmittel. Die chemischen Verschiebungen sind den <sup>1</sup>H-breitbandenkoppelten Spektren entnommen, die Multiplizitäten der Signale wurden in multipllett-selection-Experimenten (APT-Pulsfolge) bestimmt.

**Massenspektren:** Die EI-Spektren wurden mittels doppelfokussierendem Sektorfeld-Massenspektrometer MAT 95 der Firma *Finnigan* aufgenommen. ESI-Spektren wurden mit einem Triple-Stage-Quadrupol-Instrument TSQ 7000 oder einem Ion-Trap-Massenspektrometer LCQ der Firma *Finnigan* aufgenommen. Angegeben werden die Quotienten aus Masse zu Ladung sowie in Klammern die relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak (I = 100). Die Messung der ESI-HRMS-Spektren erfolgte an einem 7 Tesla-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance (FTICR)-Massenspektrometer APEX IV der Firma *Bruker*, das mit einer Apollo-Quelle der Firma *Bruker* und einer Spritzenpumpe 74900 series der Firma *Cole-Parmer* ausgestattet ist.

**Elementaranalysen:** Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der Universität Göttingen durch Herrn *Hambloch* bestimmt.

**Mikrowellenreaktor:** Reaktionen unter Mikrowellenbestrahlung wurden in einem SmithCreator Mikrowellenreaktor der Firma *Personal Chemistry* unter Verwendung von 2 oder 5 mL Druckgefäßen durchgeführt.

## 1.2 Chromatographische Methoden

**Dünnschichtchromatographie (DC):** Es wurden DC-Fertigfolien SIL G/UV254 der Firma *Macherey-Nagel & Co.* (Schichtdicke 0.25 mm) verwendet. Angegeben sind R<sub>F</sub>-Werte (Laufhöhe relativ zur Laufmittelfront). Als Abkürzungen für die verwendeten Lösungsmittel werden benutzt: EE (Essigester), P (*n*-Pentan), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Dichlormethan), Et<sub>2</sub>O (Diethylether), MeOH (Methanol). Neben der UV-Detektion dienen eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (0.5 g Vanillin, 3 mL konz. Schwefelsäure, 85 mL Methanol und 10 mL Essigsäure), eine Molybdatophosphorsäure-Lösung (5 % in Methanol) und eine Ninhydrin-Lösung (0.2 % in Ethanol) als Anfärbereagenzien.

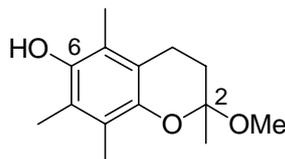
**Säulenchromatographie:** Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (Korngröße: 0.032–0.063 mm) der Firma *Merck* durchgeführt.

**Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC):**

**Analytische HPLC:** Analytische Trennungen wurden auf einer HPLC-Anlage der Firma *Jasco*, ausgestattet mit einer Lösungsmittelpumpe PU-2080, Mischkammer LG-1590-04, Multiwellenlängendetektor MD-2010 Plus und Steuerung LC-Net II/ADC, vorgenommen. Zusätzlich war ein automatischer Probenwechsler (Autosampler AS-2055) derselben Firma angeschlossen. Zur Bedienung, Datenerfassung und Datenauswertung wurden die Computerprogramme Borwin PDA, HSS 2000 und Borwin Chromatography der Firma *Jasco* eingesetzt. Für die analytischen Messungen wurden die Fertigsäulen Chiralcel OD ( $250 \times 4.6$  mm) (Säule **A**) und Chiralcel IB ( $250 \times 4.6$  mm) (Säule **B**) der Firma *Daicel Chemical Industries Ltd.* verwendet. Als Lösungsmittel dienten *n*-Hexan und *iso*-Propanol in HPLC-Qualität. Die Lösungsmittelgemische erzeugte die verwendete Anlage auf der Niederdruckseite. Alle Proben wurden membranfiltriert und die Lösungsmittel entgast.

## 2 Synthese des benzylgeschützten Phenols 126

### 2.1 2-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-6-ol (**144**)



Zu einer entgasten Lösung von Trimethylhydrochinon (**2**) (28.4 g, 187 mmol, 1.0 Äq.) und Trimethylorthoformiat (25.8 g, 243 mmol, 1.3 Äq.) in MeOH (100 mL) wurde bei 0 °C konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.5 mL) gegeben und Methylvinylketon (**114**) (26.2 g, 374 mmol, 2.0 Äq.) langsam zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Suspension 48 Stunden gerührt, anschließend mit Et<sub>2</sub>O (150 mL) verdünnt, mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisation des Rückstandes aus MeOH lieferte die Titelverbindung **144** (40.7 g, 172 mmol, 92 %) als weißen Feststoff.

**R<sub>f</sub>**: 0.57 (Benzol / EE = 4:1).

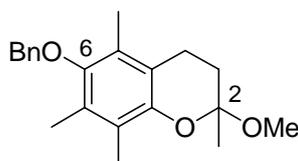
**Schmp.**: 156 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.52 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.72–1.84 (m, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 2.12, 2.16 (3 × s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.48–2.67 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3.18 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.33 (s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.18, 11.58, 12.15 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 19.94 (C-4), 23.08 (2-CH<sub>3</sub>), 31.86 (C-3), 48.77 (OCH<sub>3</sub>), 97.17 (C-2), 118.4, 118.7, 121.1, 122.1 (C-4a, C-5, C-7, C-8), 143.7, 145.4 (C-6, C-8a).

**C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>** (236.3).

## 2.2 6-Benzoyloxy-2-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (145)



Zu einer Lösung des Chromanols **144** (34.8 g, 147 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (200 mL) wurde Kaliumcarbonat (62.2 g, 450 mmol, 3.0 Äq.), Benzylchlorid (30.8 g, 243 mmol, 1.7 Äq.) und Tetrabutylammoniumiodid (3.00 g, 8.00 mmol, 5 mol %) gegeben und die Reaktionsmischung 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde H<sub>2</sub>O (750 mL) hinzugefügt und mit Et<sub>2</sub>O (3 × 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (500 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Titelverbindung **145** (44.6 g, 137 mmol, 93 %) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 10:1) als weißer Feststoff erhalten.

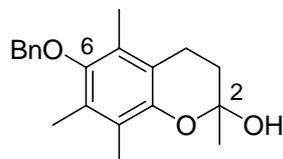
**R<sub>f</sub>**: 0.66 (P / EE = 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.55 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.76–1.88 (m, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 2.15, 2.17, 2.22 (3 × s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.51–2.74 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3.23 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.69 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.30–7.53 (m, 5 H, 5 × Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.63, 11.91, 12.81 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 19.85 (C-4), 23.13 (2-CH<sub>3</sub>), 31.75 (C-3), 48.85 (2-OCH<sub>3</sub>), 74.60 (CH<sub>2</sub>Ph), 97.32 (C-2), 118.8, 122.6, 125.9, 127.6 (C-4a, C-5, C-7, C-8), 127.7, 127.8, 128.4 (5 × Ph-CH), 137.9 (Ph-C), 146.1 (C-8a), 148.9 (C-6).

**C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>** (326.43).

### 2.3 6-Benzoyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-ol (146)



Das Acetal **145** (6.60 g, 2.20 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Aceton (30 mL) gelöst, mit 0.1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und das Lösungsmittel innerhalb von 2 Stunden bis zu einer Höchsttemperatur von 80 °C abdestilliert. Es wurde erneut mit Aceton (30 mL) versetzt und die Destillation wiederholt. Der Rückstand wurde in Et<sub>2</sub>O (30 mL) aufgenommen, mit 2 N HCl-Lösung (20 mL) und H<sub>2</sub>O (30 mL) gewaschen und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand aus Et<sub>2</sub>O umkristallisiert und die Titelverbindung **146** (5.49 g, 17.6 mmol, 87 %) als farbloses Öl erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.27 (P / EE = 6:1).

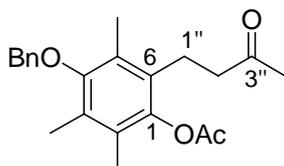
**Schmp.**: 109 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (Oxoform) δ = 1.65 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.79–1.90 (m, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 2.12, 2.19, 2.20 (3 × s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.49 (s, 1 H, OH), 2.58–2.78 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 4.69 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.30–7.53 (m, 5 H, 5 × Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (cyclische Form) δ = 11.87, 12.00, 12.37 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 19.99 (C-4), 28.69 (2-CH<sub>3</sub>), 31.39 (C-3), 74.71 (CH<sub>2</sub>Ph), 95.39 (C-2), 117.8, 124.0, 126.0, 128.3 (C-4a, C-5, C-7, C-8), 127.7, 127.8, 128.4 (5 × Ph-CH), 137.8 (Ph-C), 148.8, 148.9 (C-6, C-8a).

**C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>** (312.40).

## 2.4 Essigsäure-4-benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-oxo-butyl)-phenylester (147)



Das Chromanol **146** (35.0 g, 112 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Pyridin (150 mL) gelöst, mit Acetanhydrid (32.6 g, 319 mmol, 3.0 Äq.) umgesetzt und die Lösung 12 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend 4 Stunden bei 70 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisation des verbleibenden Harzes aus EtOH wurde die Titelverbindung **147** (36.4 g, 103 mmol, 92 %) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f$ : 0.33 (P / Et<sub>2</sub>O = 2:1).

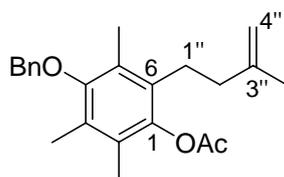
**Schmp.**: 73 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.02 (s, 3 H, 4''-H<sub>3</sub>), 2.15, 2.23, 2.23 (3 × s, 9 H, 2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3 H, 2'-H<sub>3</sub>), 2.50–2.84 (m, 4 H, 1''-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub>), 4.72 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.41 (m, 5 H, 5 × Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.39, 13.08, 13.17 (2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub>), 20.60 (C-2'), 21.55 (C-1''), 29.92 (C-4''), 42.84 (C-2''), 74.34 (CH<sub>2</sub>Ph), 127.5 (C-2), 127.7 (2 × Ph-CH), 127.7 (C-3), 128.0, 128.5 (3 × Ph-CH), 129.0 (C-5), 129.9 (C-6), 137.5 (Ph-C), 144.0 (C-1), 153.4 (C-4), 169.8 (C-1'), 208.0 (C-3'').

**C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>** (354.44).

## 2.5 Essigsäure-4-benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenylester (148)



Zu einer Suspension aus Zink-Staub (18.5 g, 282 mmol, 5.0 Äq.) und  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  (19.6 g, 7.87 mL, 113 mmol, 2.0 Äq.) in THF (300 mL) wurde bei 0 °C langsam  $\text{TiCl}_4$  (16.1 g, 9.33 mL, 84.6 mmol, 1.5 Äq.) getropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Ketons **147** (20.0 g, 56.4 mmol, 1.0 Äq.) in THF (80 mL) zugegeben und 24 Stunden kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von  $\text{Et}_2\text{O}$  (400 mL) wurde mit 1 N HCl-Lösung (250 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (250 mL) extrahiert, die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (P /  $\text{Et}_2\text{O}$  = 100:1 → 70:30) lieferte die Zielverbindung **148** (16.2 g, 46.1 mmol, 82 %) als weißen Feststoff.

**R<sub>f</sub>**: 0.60 (P /  $\text{Et}_2\text{O}$  = 8:2).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.79 (s, 3 H, 3''- $\text{CH}_3$ ), 2.00, 2.24, 2.27 (3 × s, 9 H, 2- $\text{CH}_3$ , 3- $\text{CH}_3$ , 5- $\text{CH}_3$ ), 1.90–2.20 (m, 2 H, 2''- $\text{H}_2$ ), 2.34 (s, 3 H, 2'- $\text{H}_3$ ), 2.40–2.80 (m, 2 H, 1''- $\text{H}_2$ ), 4.73 (s, 2 H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 4.74 (s, 2 H, 4''- $\text{H}_2$ ), 7.41 (m, 5 H, 5 × Ph-H).

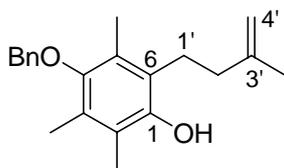
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.29, 13.07, 13.20 (2- $\text{CH}_3$ , 3- $\text{CH}_3$ , 5- $\text{CH}_3$ ), 20.61 (C-2'), 22.42 (3''- $\text{CH}_3$ ), 26.86 (C-1''), 37.37 (C-2''), 74.33 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 109.9 (C-4''), 127.4 (C-5), 127.7, 127.9, 128.5 (5 × Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 128.5 (C-2, C-3), 130.9 (C-6), 137.6 (Ph- $\underline{\text{C}}$ ), 144.0 (C-1'), 145.8 (C-3''), 153.3 (C-4), 169.6 (C-1).

**C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>** (352.47)

ber. 352.2038

gef. 352.2038, (EI-HRMS).

## 2.6 4-Benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenol (**126**)



Zu einer Lösung des Essigsäureesters **148** (16.2 g, 46.1 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (500 mL) wurde 5.4 M NaOMe-Lösung (1.02 mL, 6.49 mmol, 0.4 Äq.) gegeben und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von Amberlite<sup>®</sup> IR-120 (einige Spatelspitzen) wurde ein pH-Wert von 7 eingestellt und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE / Et<sub>2</sub>O = 99:1 → 95:5 → 90:10) gereinigt. Phenol **126** (14.1 g, 45.3 mmol, 98 %) wurde so als weißer Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.32 (PE / Et<sub>2</sub>O = 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.81 (s, 3 H, 3'-CH<sub>3</sub>), 2.15, 2.23, 2.25 (3 × s, 9 H, 2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub>), 2.10–2.20 (m, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 2.72–2.80 (m, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4.50 (s<sub>br</sub>, 1 H, OH), 4.69 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.80 (s, 2 H, 4'-H<sub>2</sub>), 7.30–7.53 (m, 5 H, 5 × Ph-H).

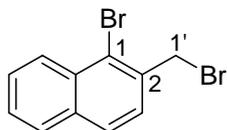
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.20, 12.25, 13.04 (2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub>), 22.71 (3'-CH<sub>3</sub>), 26.01 (C-1'), 37.06 (C-2'), 74.63 (CH<sub>2</sub>Ph), 110.1 (C-4'), 120.4 (C-5), 124.9 (C-3), 127.1 (C-2, C-6), 127.7, 127.9, 128.5 (5 × Ph-CH), 137.8 (Ph-C), 146.3 (C-3'), 147.9 (C-1), 149.2 (C-4).

**MS** (70 eV, EI): *m/z* (%) = 310.3 (20) [M]<sup>+</sup>, 219 (100), [M-Bn]<sup>+</sup>.

<b>C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub></b> (310.43)	ber. 310.1933
	gef. 310.1933, (EI-HRMS)
	ber. C 82.92 H 8.27
	gef. C 81.25 H 8.44.

### 3 Synthese des Bn-BOXAX-Liganden (69)

#### 3.1 1-Brom-2-brommethyl-naphthalin (151)



Zu einer Lösung von 1-Brom-2-methylnaphthalin (**150**) (10.0 g, 45.2 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrachlormethan (70 mL) wurde *N*-Bromsuccinimid (9.05 g, 45.2 mmol, 1.0 Äq.) und Dibenzoylperoxid (20 mg) gegeben und die Suspension 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die heiße Reaktionsmischung wurde filtriert, der Feststoff mit heißem Tetrachlormethan (60 mL) gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum eingengt. Umkristallisation aus Hexan lieferte die Titelverbindung **151** (11.2 g, 37.3 mmol, 83 %) in Form weißer Kristalle.

**R<sub>f</sub>**: 0.58 (P / Et<sub>2</sub>O = 20:1).

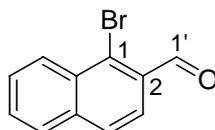
**Schmp.**: 106 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.85 (s, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.54 (dt, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.62 (dt, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 4-H, 5-H), 8.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 34.75 (C-1'), 124.9 (C-1), 127.2, 127.6, 127.7, 127.8, 128.1, 128.3 (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 132.5 (C-8a), 134.1 (C-4a), 134.9 (C-2).

**C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>** (299.99).

### 3.2 1-Brom-naphthalin-2-carbaldehyd (**152**)



Zu einer siedenden Lösung von 1-Brom-2-brommethyl-naphthalin (**151**) (10.0 g, 33.3 mmol, 1.0 Äq.) in Chloroform (50 mL) wurde Hexamethylentetramin (5.14 g, 36.7 mmol, 1.1 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Der Niederschlag an Hexaaminiumsals wurde abfiltriert und 1 Stunden in 50 %iger HOAc-Lösung (70 mL) unter Rückfluss erhitzt. Es wurde konz. HCl-Lösung (10 mL) zugegeben und weitere 5 min erhitzt. Die Titelverbindung **152** (4.14 g, 17.6 mmol, 53 %) kristallisierte beim Abkühlen aus.

**R<sub>f</sub>**: 0.58 (P / Et<sub>2</sub>O = 9:2).

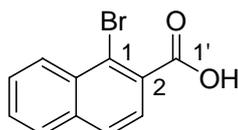
**Schmp.**: 119 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.65–7.75 (m, 2 H, Ar-H) 7.80–8.00 (m, 3 H, Ar-H), 8.40–8.55 (m, 1 H, 8-H), 10.67 (s, 1 H, 1'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 124.0 (C-3), 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 129.7 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 131.1 (C-1), 131.2 (C-4a), 132.0 (C-8a), 137.6 (C-2), 192.8 (C-1').

**C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrO** (235.08).

### 3.3 1-Brom-naphthalin-2-carbonsäure (**154**)



Zu einer Lösung des Aldehydes **152** (5.34 g, 22.7 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (270 mL) wurde bei 0 °C 2-Methyl-2-buten (**153**) (18 mL) gegeben, anschließend eine Lösung von 80 %igem NaClO<sub>2</sub> (11.3 g, 125 mmol, 5.5 Äq.) und NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O (19.1 g, 159 mmol, 7.0 Äq.) in H<sub>2</sub>O (100 mL) tropfenweise über 20 Minuten hinzugefügt und

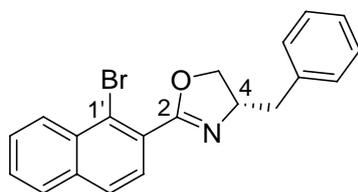
die Reaktionsmischung 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 2 N HCl-Lösung (180 mL) aufgenommen, mit Et<sub>2</sub>O (3 × 150 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisation aus Essigester erhielt man die Zielverbindung (5.31 g, 21.2 mmol, 93 %) als weißen Feststoff.

**Schmp.:** 185 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.60–7.75 (m, 2 H, Ar-H), 7.85–7.95 (m, 3 H, Ar-H), 8.50–8.58 (m, 1 H, 8-H), 9.75 (s<sub>br</sub>, 1 H, OH).

**C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub>** (251.08).

### 3.4 (S)-4-Benzyl-2-(1-brom-naphthalin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol (157)



Zu Bromnaphthalinsäure **154** (2.00 g, 7.97 mmol, 1.0 Äq.) gab man Thionylchlorid (30 mL) und DMF (kat. Mengen) und erhitze die Reaktionsmischung 3 Stunden unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wurde überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum entfernt. Das Säurechlorid wurde anschließend in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) aufgenommen, bei 0 °C zu einer Lösung von (S)-Phenylalaninol (**155**) (1.35 g, 8.93 mmol, 1.1 Äq.) und NEt<sub>3</sub> (4 mL) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) getropft und 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 N HCl-Lösung (25 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man löste das Amid (**156**) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), tropfte NEt<sub>3</sub> (3.30 mL, 23.9 mmol, 3.0 Äq.) und Mesylchlorid (0.93 mL, 12.0 mmol, 1.5 Äq.) bei 0 °C hinzu und ließ die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, das Mesylat in MeOH (100 mL) gelöst, KOH (2.24 g, 39.9 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum

nahm man den Rückstand in H<sub>2</sub>O (150 mL) auf und extrahierte die wässrige Phase mit EE (3 × 150 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 8:2 → 7:3) gereinigt und die Titelverbindung **157** (1.81 g, 4.94 mmol, 62 %) als farbloses Öl erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.31 (P / EE = 8:2).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = +3.3^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg ε): 226.5 nm (4.760), 285.5 (3.824), 321.5 (2.899).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2959, 1664, 1098, 976, 819.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.89, 3.31 (2 × dd, *J* = 5.3, 13.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.27 (dd, *J* = 7.4, 8.4 Hz, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 4.46 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 5-H<sub>b</sub>), 4.63–4.82 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4-H), 7.20–7.45 (m, 5 H, 5 × Ph-H), 7.52–7.70 (m, 3 H, 5'-H, 6'-H, 7'-H), 7.79–7.88 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H), 8.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 8'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 41.53 (CH<sub>2</sub>Ph), 68.17 (C-4), 72.02 (C-5), 123.2 (C-1'), 126.5, 126.7, 127.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 129.3 (C-3', C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-8a', 5 × Ph-CH), 132.2 (C-4a'), 134.8 (C-2'), 137.7 (Ph-C), 164.2 (C-2).

**MS** (70 eV, EI): *m/z* (%) = 273 (100) [M-Bn]<sup>+</sup>, 364 (5) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>2</sub>NO** (366.25)

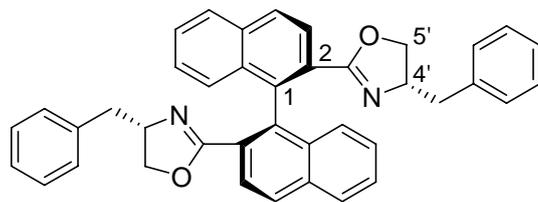
ber. 365.0415

gef. 365.0415, (EI-HRMS)

ber.: C 65.59 H 4.40

gef.: C 64.92 H 4.29:

### 3.5 (S)-2,2'-Bis-((S)-4-benzyl-oxazol-2-yl)-[1,1']-binaphthalin (69)



Zu dem Bromid **157** (1.03 g, 2.83 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (25 mL) gab man trockenes Kupferpulver (4.52 g, 71.1 mmol, 25 Äq.) und erhitzte die Reaktionsmischung 35 Stunden unter Rückfluss. Das Lösungsmittel wurde in Vakuum entfernt, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) aufgenommen, filtriert und mit 20 %iger NH<sub>4</sub>OH-Lösung (100 mL) und gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) gewaschen bis die wässrige Phase farblos blieb. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 100:1 → 90:10) gereinigt und die Titelverbindung **69** (578 mg, 1.01 mmol, 71 %) als farbloser Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.14 (P / EE = 8:2).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -86.3^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) : 229.0 nm (7.280), 287.5 (1.363).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3059, 3024, 2922, 1948, 1641, 1096.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.86, 2.58 (2 × dd, J = 5.1, 13.7 Hz, zus. 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>Ph), 3.63 (d, J = 8.0 Hz, 4 H, 2 × 5'-H<sub>2</sub>), 4.14 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2 × 4'-H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 4 H, 2 × 6-H, 2 × 7-H), 7.10–7.25 (m, 6 H, 6 × Ph-H), 7.25–7.35 (m, 4 H, 4 × Ph-H), 7.48 (dt, J = 7.2, 2.0 Hz, 2 H, 2 × 5-H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, 2 × 3-H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, 2 × 4-H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, 2 × 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 40.92 (2 × CH<sub>2</sub>Ph), 67.73 (2 × C-4'), 71.51 (2 × C-5'), 125.9 (2 × C-8a), 126.0, 126.0, 126.2, 126.4, 126.9, 127.7, 127.9, 128.3, 129.0 (2 × C-3, 2 × C-4, 2 × C-5, 2 × C-6, 2 × C-7, 2 × C-8, 10 × Ph-CH), 132.7 (2 × C-2), 134.3 (2 × C-4a), 137.8 (2 × C-1), 138.2 (2 × Ph-C), 164.4 (2 × C-2').

**MS** (70 eV, EI): m/z (%) = 481 (60) [M-Bn]<sup>+</sup>, 572 (100) [M]<sup>+</sup>.

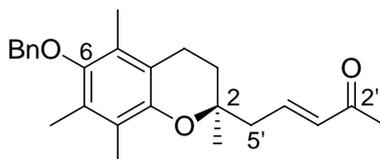
**C<sub>40</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** (572.69)

ber.: 572.2464

gef.: 572.2464, (EI-HRMS).

## 4 Vitamin E Totalsynthese

### 4.1 (2*S*)-5-(6-Benzoyloxy-2,5,7,8,-tetramethyl-chroman-2-yl)-pent-3-en-2-on (125)



Palladiumtrifluoracetat (7.0 mg, 20  $\mu$ mol, 0.1 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (50 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) wurden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 mL) gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde *p*-Benzochinon (92 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben und die Suspension weiter 10 Minuten gerührt. Dann wurde eine Lösung des Phenols **126** (66 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) und Methylvinylketon (**114**) (75 mg, 1.0 mmol, 5.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 20:1) lieferte das Chroman **125** (68 mg, 0.18 mmol, 84 %) als gelbes Öl.

**HPLC (A)**: Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 98:2, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_{\text{R}} = 19.19$  min ((-)-**125**),  $t_{\text{R}} = 28.76$  min ((+)-**125**), *ee* = 98 %.

**R<sub>f</sub>**: 0.47 (P /  $\text{Et}_2\text{O}$  = 1:1).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) : 202.5 nm (4.749), 286.0 (3.380), 280.0 (3.374).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2927, 1674, 1455, 1253, 1088, 985.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.29 (s, 3 H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.83 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H, 3- $\text{H}_2$ ), 2.11, 2.17, 2.23 (3  $\times$  s, 9 H, 5- $\text{CH}_3$ , 7- $\text{CH}_3$ , 8- $\text{CH}_3$ ), 2.27 (s, 3 H, 1'- $\text{H}_3$ ), 2.51 (dd,  $J = 14.1$ , 7.4 Hz, 1 H, 5'- $\text{H}_a$ ), 2.57 (dd,  $J = 14.1$ , 8.0 Hz, 1 H, 5'- $\text{H}_b$ ), 2.62 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H, 4- $\text{H}_2$ ), 4.69 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.11 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H, 3'-H), 6.90 (ddd,  $J = 16.0$ , 16.0, 7.9 Hz, 1 H, 4'-H), 7.30–7.53 (m, 5 H, 5  $\times$  Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.78, 11.94, 12.81$  (5- $\text{CH}_3$ , 7- $\text{CH}_3$ , 8- $\text{CH}_3$ ), 20.45 (C-4), 24.37 (2- $\text{CH}_3$ ), 26.76 (C-1'), 31.42 (C-3), 42.50 (C-5'), 74.24 (C-2), 74.67 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 117.1 (C-4a), 123.0 (C-8), 126.1 (C-5), 127.7, 127.8 ( $3 \times \text{Ph-CH}$ ), 128.3 (C-7), 128.4 ( $2 \times \text{Ph-CH}$ ), 134.0 (C-3'), 137.8 (Ph-C), 143.6 (C-4'), 147.2 (C-6), 148.5 (C-8a), 198.3 (C=O).

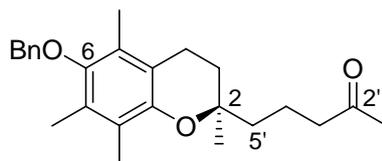
**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 378.3 (22)  $[\text{M}]^+$ , 287.2 (100)  $[\text{M-Bn}]^+$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_3$  (378.50)

ber.: 378.2195

gef.: 378.2195, (EI-HRMS).

#### 4.2 (2S)-5-(6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chromen-2-yl)-pentan-2-on (160)



Zu einer Lösung des Enons **125** (236 mg, 0.62 mmol, 1.0 Äq.) in Essigester (6 mL) wurde  $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (18 mg, 62  $\mu\text{mol}$ , 10 mol% Pt) gegeben und die Reaktionslösung 30 Minuten unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über Celite abfiltriert und gründlich mit Essigester nachgespült. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 20:1) gereinigt. Man erhielt so das gesättigte Keton **160** (204 mg, 0.54 mmol, 86 %) als weißes Öl, welches im Kühlschrank erstarrte.

**R<sub>f</sub>**: 0.32 (P /  $\text{Et}_2\text{O}$  = 5:2).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 204.0 nm (4.747), 287.5 (3.367).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2926, 1716, 1455, 1373, 1255, 1088, 735, 698.

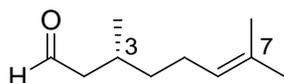
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.27$  (s, 3 H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.47–1.65 (m, 2 H, 5'- $\text{H}_2$ ), 1.65–1.93 (m, 4 H, 3- $\text{H}_2$ , 4'- $\text{H}_2$ ), 2.11 (s, 3 H, 1'- $\text{H}_3$ ), 2.15, 2.17, 2.22 ( $3 \times$  s, 9 H, 5- $\text{CH}_3$ , 7- $\text{CH}_3$ , 8- $\text{CH}_3$ ), 2.46 (dt,  $J = 7.1, 4.1$  Hz, 2 H, 3'- $\text{H}_2$ ), 2.60 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H, 4- $\text{H}_2$ ), 4.69 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.28–7.56 (m, 5 H,  $5 \times \text{Ph-H}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.82, 11.94, 12.81$  (5- $\text{CH}_3$ , 7- $\text{CH}_3$ , 8- $\text{CH}_3$ ), 17.95 (C-4'), 20.53 (C-4), 23.71 (2- $\text{CH}_3$ ), 29.79 (C-1'), 31.21 (C-3), 38.90 (C-3'), 43.93 (C-5'), 74.47 (C-2), 74.60 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 117.4 (C-4a), 122.8 (C-8), 126.0 (C-5), 127.6, 127.7 ( $3 \times \text{Ph-}\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 128.0 (C-7), 128.4 ( $2 \times \text{Ph-}\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 137.9 (Ph- $\underline{\text{C}}$ ), 147.6 (C-6), 148.1 (C-8a), 208.9 (C=O).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 378.3 (22)  $[\text{M}]^+$ , 287.2 (100)  $[\text{M-Bn}]^+$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_3$  (380.52)                      ber.: 380.5198  
   gef.: 380.5198, (EI-HRMS).

### 4.3 (*R*)-Citronellal (**158**)



Bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wurde zu einer Lösung von Oxalylchlorid (702 mg, 5.54 mmol, 1.1 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) tropfenweise eine Lösung von Dimethylsulfoxid (866 mg, 11.1 mmol, 2.2 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.2 mL) gegeben und die entstandene Lösung nach beendeter Gasentwicklung für 5 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von (*R*)-Citronellol (**124**) (804 mg, 5.12 mmol, 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.2 mL) hinzugegeben und für weitere 15 Minuten gerührt. Nach Zugabe von  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.63 g, 26 mmol, 5.1 Äq.) ließ man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen, für 45 Minuten rühren und versetzte mit 1 N HCl-Lösung (50 mL). Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50\text{ mL}$ ) extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (P /  $\text{Et}_2\text{O} = 9:1$ ) und die Titelverbindung **158** (675 mg, 4.37 mmol, 85 %) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.42 (PE /  $\text{Et}_2\text{O} = 9:1$ ).

**Drehwert**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.2^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

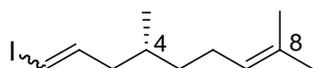
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2917, 2715, 1727, 1455, 1379.

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.96$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H, 3- $\text{CH}_3$ ), 1.10–1.45 (m, 3 H, 3-H, 4- $\text{H}_2$ ), 1.59 (s, 3 H, 8- $\text{H}_3$ ), 1.68 (s, 3 H, 7- $\text{CH}_3$ ), 1.85–2.55 (m, 4 H, 2- $\text{H}_2$ , 5- $\text{H}_2$ ), 5.09 (dt,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1 H, 6-H), 9.75 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1 H, CHO).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.63$  (7- $\text{CH}_3$ , C-8), 19.83 (3- $\text{CH}_3$ ), 25.35 (C-5), 25.67 (C-7), 27.72 (C-3), 36.90 (C-4), 50.96 (C-2), 124.0 (C-6), 131.7 (C-7), 203.0 (C-1).

**$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$**  (154.25).

#### 4.4 (*E/Z*)-1-Iod-(4*R*),8-dimethyl-nona-1,7-dien (**123**)



Kaliumhexamethyldisilazid (34.1 mL, 22.5 mmol, 1.75 Äq., 0.66 M in Toluol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung des Wittigsalzes  $\Gamma[\text{PPh}_3\text{CH}_2\text{I}]^+$  (**159**) (10.2 g, 19.3 mmol, 1.5 Äq.) in THF (200 mL) gegeben und die Lösung 3 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde auf  $-78$  °C gekühlt, (*R*)-Citronellal (**158**) (2.33 ml, 12.9 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionslösung 45 Minuten bei  $-78$  °C und 3 Stunden bei  $-10$  °C gerührt. Nach Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1000 mL) wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 500$  mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (500 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan) lieferte die Titelverbindung **123** (3.01 g, 10.9 mmol, 85 %,  $E/Z = 2:9$ ) als farblose Flüssigkeit.

**$R_f$** : 0.68 (Pentan).

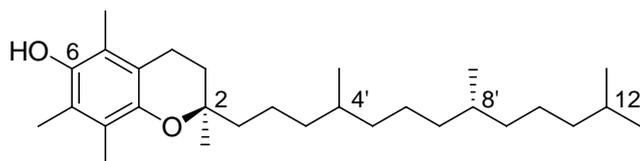
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.86, 0.90$  ( $2 \times$  d,  $J = 6.6$  Hz, zus. 3 H, 4- $\text{CH}_3$ ), 1.06–1.40 (m, 2 H, 5- $\text{H}_2$ ), 1.46–1.58 (m, 1 H, 4-H), 1.58, 1.67 ( $2 \times$  s, 6 H, 8- $\text{CH}_3$ , 9- $\text{H}_3$ ), 1.83–2.16 (m, 4 H, 3- $\text{H}_2$ , 6- $\text{H}_2$ ), 5.06 ( $m_c$ , 1 H, 7-H), 5.92, 6.12–6.23 (dt,  $J = 14.3, 1.2$  Hz, 1- $\text{H}_{(E)}$ ; m, 1- $\text{H}_{(Z)}$ , zus. 1 H), 6.12–6.23, 6.46 (m, 2- $\text{H}_{(Z)}$ ; dt,  $J = 14.3, 7.6$  Hz, 2- $\text{H}_{(E)}$ , zus. 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.65$  (8- $\text{CH}_3$ ), 19.27, 19.52 (4- $\text{CH}_3$ ), 25.46, 25.59 (C-6), 25.72 (C-9), 32.01, 32.09 (C-4), 36.40, 36.65 (C-5), 41.64, 43.35 (C-3), 75.00, 83.07 (C-1), 124.5, 124.6 (C-7), 131.4 (C-8), 140.2, 145.4 (C-2).

**MS** (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 278.2 (5)  $[\text{M}]^+$ , 151.2 (28)  $[\text{M}-\text{I}]^+$ , 69.1 (100)  $[\text{C}_5\text{H}_9]^+$ .

**C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>I** (278.17)                      ber. 278.0531  
   gef. 278.0531, (EI-HRMS).

#### 4.5 (2*R*,8'*R*)-2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyl-tridecyl)-chroman-6-ol (**1**)



Bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wurde zu einer Lösung des Vinyljodids **123** (146 mg, 526  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äq.) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 mL) *n*-Butyllithium (316  $\mu\text{L}$ , 789  $\mu\text{mol}$ , 3.0 Äq., 2.5 M in Hexan) gegeben und 10 Minuten gerührt. Dann wurde das Keton **160** (100 mg, 263  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 mL) zugetropft und weitere 20 Stunden gerührt, wobei man die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen ließ. Anschließend wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) zugefügt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 10\text{ mL}$ ) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und 1 Stunde am Hochvakuum getrocknet. Das Zwischenprodukt wurde in Toluol (4 mL) aufgenommen, mit *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (10 mg, 53  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung 2 Stunden bei  $60\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Es wurde  $\text{NEt}_3$  (5 mg, 53  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.) und  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) zugegeben, die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 10\text{ mL}$ ) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / EE = 100:1) und Trocknen am Hochvakuum für 1 Stunde wurde das benzylgeschützte ungesättigte Tocopherol **162** in Essigester (4 mL) gelöst, Palladium auf Aktivkohle (28 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 10 mol% Pd) hinzugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Nach Filtration über Celite wurde gründlich mit Essigester nachgepült, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 50:1) gereinigt.

Es wurde so eine Mischung von (2*R*,4'*R*,8'*R*)-Tocopherol (**1**) und dem (2*R*,4'*S*, 8'*R*)-Epimer (92.1 mg, 0.21 mmol, 82 %) als Hauptisomere und den sechs Mindermengenisomeren als braunes Harz erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.31 (P / Et<sub>2</sub>O = 9:2).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -10.2^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 201.0 nm (4.514), 294.0 (3.493).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2926, 1461.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 8'-CH<sub>3</sub>), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H, 12'-CH<sub>3</sub>, 13-H<sub>3</sub>), 1.02–1.63 (m, 21 H, 1'-H<sub>2</sub>, 2'-H<sub>2</sub>, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H, 5'-H<sub>2</sub>, 6'-H<sub>2</sub>, 7'-H<sub>2</sub>, 8'-H, 9'-H<sub>2</sub>, 10'-H<sub>2</sub>, 11'-H<sub>2</sub>, 12'-H), 1.22 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.75 (dt, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 1.81 (dt, *J* = 13.5, 6.9 Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.08, 2.12 (2 × s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 4.19 (s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.27, 11.77, 12.20 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 19.59, 19.63, 19.65, 19.68, 19.69, 19.74 (4'-CH<sub>3</sub>, 8'-CH<sub>3</sub>), 20.75 (C-4), 21.03, 21.05, 21.06 (C-2'), 22.63, 22.72 (12'-CH<sub>3</sub>, C-13), 23.78 (2-CH<sub>3</sub>), 24.44, 24.80, 24.81 (C-6', C-10'), 27.9 (C-12'), 31.46, 31.52 (C-3), 32.67, 32.68, 32.69, 32.70, 32.76, 32.78 (C-4', C-8'), 37.27, 37.32, 37.37, 37.38, 37.39, 37.40, 37.41, 37.45, 37.48, 37.54, 37.57, 39.36, 39.77, 39.85 (C-1', C-3', C-5', C-7', C-9', C-11'), 74.49, 74.50 (C-2), 117.3 (C-4a), 118.47 (C-5), 121.0 (C-7), 122.6 (C-8), 144.5 (C-6), 145.5 (C-8a).

**MS** (70 eV, EI): *m/z* (%) = 430.7 (100) [M]<sup>+</sup>.

**C<sub>29</sub>H<sub>80</sub>O<sub>2</sub>** (430.71)

ber.: 430.3811

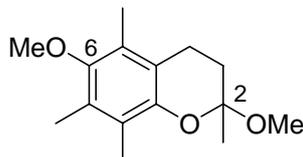
gef.: 430.3811, (EI-HRMS)

ber.: C: 80.61 H: 11.48

gef.: C: 80.87 H: 11.70.

## 5 Synthese des methylgeschützten Phenols 112

### 5.1 2,6-Dimethoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (164)



Zu einer Suspension von Chromanol **144** (28.8 g, 122 mmol, 1.0 Äq.) und  $K_2CO_3$  (33.7 g, 244 mmol, 2.0 Äq.) in Aceton (500 mL) wurde bei Raumtemperatur  $Me_2SO_4$  (19.9 g, 134 mmol, 1.1 Äq.) getropft und die Reaktionsmischung 66 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur fügte man  $H_2O$  (1000 mL) hinzu und extrahierte mit  $Et_2O$  ( $3 \times 500$  mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter  $NaCl$ -Lösung (1000 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P /  $Et_2O$  = 10:1) wurde die Titelverbindung **164** (29.1 g, 116 mmol, 95 %) als farbloses Öl erhalten.

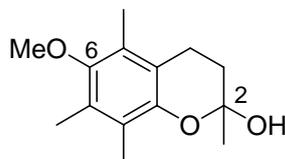
$R_f$ : 0.48 (P /  $Et_2O$  = 8:2).

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.48 (s, 3 H, 2- $CH_3$ ), 1.66–1.83 (m, 2 H, 3- $H_2$ ), 2.08, 2.11, 2.13 ( $3 \times$  s, 9 H, 5- $CH_3$ , 7- $CH_3$ , 8- $CH_3$ ), 2.42–2.67 (m, 2 H, 4- $H_2$ ), 3.16 (s, 3 H, 2-O $CH_3$ ), 3.57 (s, 3 H, 6-O $CH_3$ ).

$^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 11.60, 11.62, 12.51 (5- $CH_3$ , 7- $CH_3$ , 8- $CH_3$ ), 19.85 (C-4), 23.12 (2- $CH_3$ ), 31.80 (C-3), 48.81 (2-O $CH_3$ ), 60.28 (6-O $CH_3$ ), 97.29 (C-2), 118.8, 122.5, 125.7, 127.6 (C-4a, C-5, C-7, C-8), 146.0 (C-8a), 150.2 (C-6).

$C_{15}H_{22}O_3$  (250.3).

## 5.2 6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-ol (165)



Acetal **164** (30.1 g, 120 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Aceton (120 mL) gelöst, mit 0.1 N HCl-Lösung (30 mL) versetzt und das Lösungsmittel innerhalb von 3 Stunden bis zu einer Höchsttemperatur von 80 °C abdestilliert. Es wurde erneut Aceton (90 mL) zugeetzt und die Destillation wiederholt. Der Rückstand wurde anschließend in Et<sub>2</sub>O (200 mL) aufgenommen, mit 2 N HCl-Lösung (100 mL) und H<sub>2</sub>O (150 mL) gewaschen und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand aus Et<sub>2</sub>O umkristallisiert und die Titelverbindung **165** (25.3 g, 107 mmol, 89 %) in Form farbloser Kristalle erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.16 (P / Et<sub>2</sub>O = 8:2).

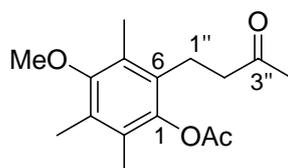
**Schmp.**: 109.2 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (Oxoform) δ = 1.65 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.79–1.92 (m, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 2.11, 2.16, 2.20 (3 × s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.50 (s, 1 H, OH), 2.64–2.78 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3.63 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (Oxoform) δ = 12.01, 12.04, 12.67 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 19.93 (2-CH<sub>3</sub>), 29.54 (C-2), 43.87 (C-3), 60.15 (OCH<sub>3</sub>), 123.5, 124.1, 126.2, 128.6 (C-1, C-3, C-4, C-6), 148.6 (C-2), 150.2 (C-5), 212.3 (C=O).

**C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>** (236.3).

### 5.3 Essigsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-oxo-butyl)-phenylester (166)



Das Chromanol **165** (11.0 g, 46.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Pyridin (80 mL) gelöst und mit Acetanhydrid (17.5 g, 172 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend 5 Stunden bei 70 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisieren des verbleibenden Harzes aus MeOH bei -17 °C wurde die Titelverbindung **166** (11.9 g, 42.9 mmol, 94 %) als weißer Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.33 (P / Et<sub>2</sub>O = 2:1).

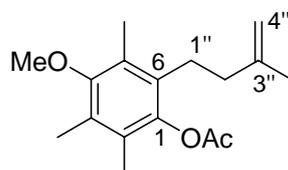
**Schmp.**: 73.1 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.00 (s, 3 H, 4''-H<sub>3</sub>), 2.15, 2.20, 2.22 (3 × s, 9 H, 2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3 H, 2'-H<sub>3</sub>), 2.51–2.83 (m, 4 H, 1''-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub>), 3.65 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.08, 12.75, 13.11 (2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub>), 20.55 (C-2'), 21.53 (C-1''), 29.86 (C-4''), 42.83 (C-2''), 60.02 (OCH<sub>3</sub>), 127.4, 127.4, 128.7, 129.8 (C-2, C-3, C-5, C-6), 143.8 (C-1), 154.6 (C-4), 169.7 (C-1'), 207.7 (C-3'').

**C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>** (278.3).

#### 5.4 Essigsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenylester (167)



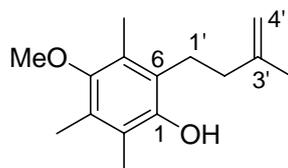
Das *Lombardo*-Reagenz<sup>68</sup> (153 mL, 61.2 mmol, 5.0 Äq. bezgl.  $\text{TiCl}_4$ ) wurde bei 0 °C vorgelegt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (120 mL) verdünnt. Anschließend wurde eine Lösung des Ketons **166** (3.41 g, 12.2 mmol, 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (120 mL) tropfenweise zu der intensiv gerührten Aufschlämmung gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei 0 °C und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (400 mL) aufgenommen. Der Niederschlag wurde über Celite abfiltriert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 300 mL) gewaschen. Es wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (700 mL) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die Zielverbindung **167** (3.03 g, 11.0 mmol, 90 %) nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 100:1 → 90:10) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f$ : 0.53 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.79 (s, 3 H, 3''- $\text{CH}_3$ ), 2.01, 2.20, 2.24 (3 × s, 9 H, 2- $\text{CH}_3$ , 3- $\text{CH}_3$ , 5- $\text{CH}_3$ ), 1.90–2.20 (m, 2 H, 2''- $\text{H}_2$ ), 2.33 (s, 3 H, 2'- $\text{H}_3$ ), 2.40–2.80 (m, 2 H, 1''- $\text{H}_2$ ), 3.66 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.74 (s, 2 H, 4''- $\text{H}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11.96, 12.73, 13.10 (2- $\text{CH}_3$ , 3- $\text{CH}_3$ , 5- $\text{CH}_3$ ), 20.58 (C-2'), 22.39 (3''- $\text{CH}_3$ ), 26.79 (C-1''), 37.35 (C-2''), 60.03 ( $\text{OCH}_3$ ), 109.9 (C-4''), 127.3 (C-5), 127.4 (C-3), 128.3 (C-2), 130.8 (C-6), 143.8 (C-1), 145.7 (C-3''), 154.5 (C-4), 169.3 (C-1').

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$  (276.37).

**5.5 4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenol (112)**

Essigsäureester **167** (2.00 g, 7.25 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (100 mL) gelöst, 5.4 M NaOMe-Lösung (0.27 mL, 1.45 mmol, 0.2 Äq.) zugegeben und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde durch Zugabe von Amberlite® IR-120 (Spatelspitze) ein pH-Wert von 6–7 eingestellt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 100:1 → 90:10) gereinigt und so die Titelverbindung (1.45 g, 6.16 mmol, 85 %) als weißer Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.63 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

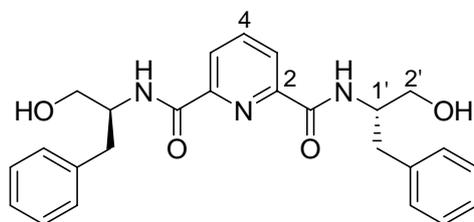
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.81 (s, 3 H, 3'-CH<sub>3</sub>), 2.14, 2.20, 2.23 (3 × s, 9 H, 2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub>), 2.10–2.20 (m, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 2.70–2.80 (m, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 3.63 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.50 (s<sub>br</sub>, 1 H, OH), 4.79 (s, 2 H, 4'-H<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.92, 12.14, 12.71 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 22.68 (3'-CH<sub>3</sub>), 25.96 (C-1'), 37.07 (C-2'), 60.29 (OCH<sub>3</sub>), 110.0 (C-4'), 120.3 (C-5), 124.9 (C-3), 126.8 (C-2), 127.6 (C-6), 146.3 (C-3'), 147.8 (C-1), 150.5 (C-4).

**C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>** (234.33).

## 6 Synthese des Bn-PYBOX-Liganden (131)

### 6.1 Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[(1-benzyl-2-hydroxy-ethyl)amid] (168)

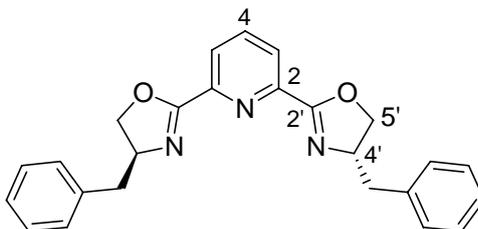


Pyridindicarbonsäure (**163**) (2.00 g, 12.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in wasserfreiem Toluol (25 mL) suspendiert und mit 15 Tropfen DMF versetzt. Bei 0 °C wurde langsam Oxalylchlorid (9.11 g, 6.21 mL, 71.8 mmol, 6.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung 2 Stunden bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand für 1 Stunde am Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurde (*S*)-Phenylalaninol (**155**) (4.28 g, 28.7 mmol, 2.4 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL) gelöst, NEt<sub>3</sub> (6.29 g, 8.61 mL, 62.3 mmol, 5.2 Äq.) hinzugegeben und bei 0 °C das zuvor in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) gelöste Säurechlorid langsam zugetropft. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 3 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 N HCl-Lösung (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester) wurde Amid **168** (3.92 g, 9.03 mmol, 76 %) als weißer Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.84 (s<sub>br</sub>, 2 H, 2 × OH), 3.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>Ph), 3.73 (m<sub>c</sub>, 4 H, 2 × 2'-H<sub>2</sub>), 4.32 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2 × 1'-H), 7.22–7.34 (m, 10 H, 10 × Ph-H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, 2 × NH), 7.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 4-H), 8.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 3-H, 5-H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 37.03 (2 × CH<sub>2</sub>Ph), 53.02 (2 × C-1'), 63.78 (2 × C-2'), 125.1 (C-3, C-5), 126.8 (2 × Ph-CH), 128.8 (4 × Ph-CH), 129.4 (4 × Ph-CH), 137.6 (2 × Ph-C), 139.1 (C-4), 148.6 (C-2, C-6), 163.7 (2 × C=O).

C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (433.50).

**6.2 2,6-Bis-(4-benzyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-pyridin (131)**

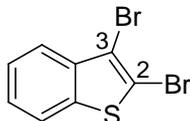
Diamid **168** (2.00 g, 4.62 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) gelöst,  $\text{NEt}_3$  (23.3 g, 3.19 mL, 23.1 mmol, 5.0 Äq.) und Mesylchlorid (1.59 g, 1.09 mL, 13.9 mmol, 3.0 Äq.) bei 0 °C zugetropft und die Reaktionsmischung 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, das Mesylat in MeOH (90 mL) gelöst, KOH (2.59 g, 46.2 mmol, 10 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum nahm man den Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  (500 mL) auf und extrahierte die wässrige Phase mit EE (3 × 300 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester) gereinigt. PYBOX **131** (1.51 g, 3.80 mmol, 82 %) wurde so in Form eines weißen schaumigen Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.68$  (dd,  $J = 13.7, 8.9$  Hz, 2 H,  $2 \times \text{Bn-H}_a$ ),  $3.22$  (dd,  $J = 13.7, 5.0$  Hz, 2 H,  $2 \times \text{Bn-H}_b$ ),  $4.21$  ( $m_c$ , 2 H,  $2 \times 5'\text{-H}_a$ ),  $4.41$  ( $m_c$ , 2 H,  $2 \times 5'\text{-H}_b$ ),  $4.57$  ( $m_c$ , 2 H,  $2 \times 4'\text{-H}$ ),  $7.19\text{--}7.35$  (m, 10 H,  $10 \times \text{Ph-H}$ ),  $7.85$  (t,  $J = 7.9$  Hz, 1 H, 4-H),  $8.20$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H, 3-H, 5-H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$  (397.47).

## 7 Synthese des Bi[benzo[*b*]thiophen]-Liganden 132

### 7.1 2,3-Dibrom-benzo[*b*]thiophen (175)



Eine Lösung von Benzo[*b*]thiophen (**138**) (10.0 g, 74.5 mmol 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) wurde mit NaOAc (15.9 g, 194 mmol, 2.6 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde langsam Brom (25.0 g, 157 mmol, 2.1 Äq.) hinzu gegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 %iger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung beendet, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan) erhielt man das Dibromid **175** (20.9 g, 71.5 mmol, 96 %) als gelblichen Feststoff.

**R<sub>f</sub>**: 0.74 (*n*-Pentan).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 202.5 nm (4.434), 229.5 (4.307), 263.0 (3.941), 271.5 (3.917), 301.5 (3.549).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1421, 1244, 986, 895, 715.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.30–7.43 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.65–7.76 (m, 2 H, 4-H, 7-H).

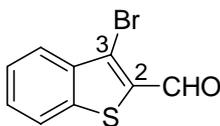
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 111.8 (C-2), 114.3 (C-3), 121.9 (C-7), 123.4 (C-4), 125.6 (C-5), 125.8 (C-6), 137.6 (C-3a), 139.0 (C-7a).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 291.9 (100) [M]<sup>+</sup>, 132.0 (38) [M-2Br]<sup>+</sup>.

**C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>S** (291.99)

ber.: 289.8401

gef.: 289.8401, (EI-HRMS).

**7.2 3-Brom-benzo[*b*]thiophen-2-carbaldehyd (176)**

Zu einer auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung des Dibromids **175** (10.0 g, 43.2 mmol, 1.0 Äq.) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 mL) wurde langsam *n*-Butyllithium (18.2 mL, 45.4 mmol, 1.05 Äq. 2.5 M in Hexan) getropft, nach 10 Minuten Rühren bei dieser Temperatur DMF (15.8 g, 16.7 mL, 216 mmol, 5.0 Äq.) in einer Portion zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 30 Minuten wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  (120 mL) verdünnt und die wässrige Phase  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 100\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Aldehyd **176** (7.76 g, 32.2 mmol, 96 %) nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $\text{P} / \text{Et}_2\text{O} = 20:1 \rightarrow 10:1$ ) als weißer Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.62 ( $\text{P} / \text{Et}_2\text{O} = 3:1$ ).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 207.5 nm (4.363), 250.0 (4.031), 305.0 (4.222), 337.0 (3.797).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1502, 1305, 1249, 1197, 761, 610.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.47–7.64 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.83–7.93 (m, 1 H, 4-H), 7.98–8.08 (m, 1 H, 7-H), 10.29 (s, 1 H, CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 118.8 (C-7), 123.4, 125.0, 126.0 (C-4, C-5, C-6), 129.3 (C-3), 136.5 (C-2), 138.0 (C-3a), 140.5 (C-7a), 187.7 (C=O).

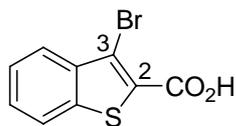
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 242.0 (100)  $[\text{M}]^+$ , 132.0 (27)  $[\text{M}-\text{Br}-\text{CHO}]^+$ .

**C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>BrOS** (241.11)

ber.: 239.9245

gef.: 239.9240, (EI-HRMS).

### 7.3 3-Brom-benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäure (**172**)



Aldehyd **176** (21.0 g, 87.1 mmol, 1.0 Äq.), 2-Methyl-2-buten (**153**) (54.9 g, 69.7 mL, 784 mmol, 9.0 Äq.) und  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (31.3 g, 261 mmol, 3.0 Äq.) wurden in Aceton (350 mL) gelöst und auf 10 °C gekühlt. Dann wurde eine Lösung von Natriumchlorit (43.4 g, 479 mmol, 5.5 Äq.) in Wasser (80 mL) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 1 N HCl (150 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EE (3 × 250 mL) extrahiert, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation aus EtOH wurde die Carbonsäure **172** (21.7 g, 84.5 mmol, 97 %) als hellgelber Feststoff erhalten.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1663, 1507, 1265, 751.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.59 ( $m_c$ , 2 H, 5-H, 6-H), 7.92 ( $m_c$ , 1 H, 4-H), 8.01 ( $m_c$ , 1 H, 7-H), 13.50 ( $s_{br}$ , 1 H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ).

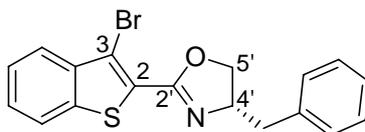
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 113.0 (C-3), 123.2 (C-7), 124.5, 126.0, 128.2 (C-4, C-5, C-6), 129.1 (C-2), 138.1 (C-3a), 138.5 (C-7a), 162.0 (C=O).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 258.0 (100)  $[\text{M}]^+$ , 132.1 (19)  $[\text{M}-\text{Br}-\text{CO}_2\text{H}]^+$ .

**$\text{C}_9\text{H}_5\text{BrO}_2\text{S}$**  (257.10)

ber.: 255.9194

gef.: 255.9189, (EI-HRMS).

**7.4 4-Benzyl-2-(3-brom-benzo[*b*]thiophen-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol (135)**

Die Carbonsäure **172** (3.0 g, 11.7 mmol, 1.0 Äq.) wurde in wasserfreiem Toluol (25 mL) suspendiert und mit wenigen Tropfen DMF versetzt. Bei 0 °C wurde langsam Oxalylchlorid (2.97 g, 2.01 mL, 23.4 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt, wobei sich der Feststoff vollständig als Säurechlorid löste. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand für 1 Stunde am Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurde (*S*)-Phenylalaninol (**155**) (2.12 g, 14.0 mmol, 1.2 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) gelöst, NEt<sub>3</sub> (2.37 g, 3.24 mL, 23.4 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und bei 0 °C das zuvor in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) gelöste Säurechlorid zugetropft. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 N HCl-Lösung (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung umgesetzt. Das Amid **169** wurde anschließend in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) gelöst, NEt<sub>3</sub> (2.96 g, 4.05 mL, 29.3 mmol, 2.5 Äq.) und Mesylchlorid (2.01 g, 1.36 mL, 17.6 mmol, 1.5 Äq.) bei 0 °C zugetropft und die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, das Mesylat in MeOH (25 mL) gelöst, KOH (3.28 g, 58.5 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in H<sub>2</sub>O (50 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit EE (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 8:2 → 7:3) gereinigt. Man erhielt das Oxazolin **135** (3.1 g, 8.31 mmol, 71 %) als farbloses Öl, das im Eisfach erstarrte.

**R<sub>f</sub>**: 0.38 (P / Et<sub>2</sub>O = 10:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -72.6^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3405, 3055, 3024, 2988, 2944, 2887, 1632, 1599, 1519, 1495.

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 281.5 nm (4.6224).

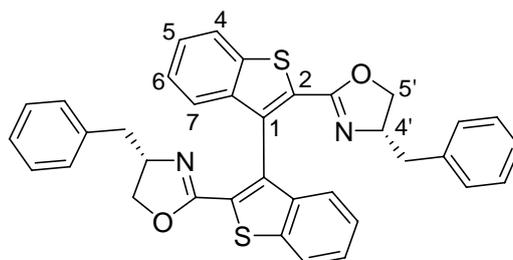
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.78 (dd,  $J$  = 13.5, 9.0 Hz, 1 H, Bn-H<sub>a</sub>), 3.28 (dd,  $J$  = 13.5, 5.0 Hz, 1 H, Bn-H<sub>b</sub>), 4.22 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5'-H<sub>a</sub>), 4.40 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5'-H<sub>b</sub>), 4.65 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4'-H), 7.20–7.38 (m, 5 H, 5 × Ph-H), 7.40–7.54 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.74–7.99 (m, 2 H, 4-H, 7-H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 41.44 (CH<sub>2</sub>Ph), 67.96 (C-4'), 72.15 (C-5'), 111.2 (C-3), 122.3, 124.7, 125.4, 126.6, 127.2, 128.5, 129.3 (9 × Ph-CH), 137.5 (Ph-C), 138.5, 138.7 (C-3a, C-7a), 159.0 (C-2').

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%) = 371, 373 (18) [M]<sup>+</sup>, 280, 282 (100) [M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>.

C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrNOS (372.28)           ber.: C: 58.07   H: 3.79  
   gef.: C: 58.31   H: 3.78.

**7.5 (S)-2,2'-Bis-((S)-4-benzyl-oxazol-2-yl)-[1,1']-bi[benzo[*b*]thiophen] (132a) und (R)-2,2'-Bis-((S)-4-benzyl-oxazol-2-yl)-[1,1']-bi[benzo[*b*]thiophen] (132b)**



Zu dem Bromid **135** (1.50 g, 4.03 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (6 mL) wurde trockenes Kupferpulver (1.28 g, 20.2 mmol, 25 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung 3 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde in Vakuum entfernt, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) aufgenommen, über Celite filtriert und mit 20 %iger NH<sub>4</sub>OH-Lösung (3 × 150 mL) und gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (150 mL) gewaschen bis die wässrige Phase farblos blieb. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EE = 10:1 → 4:1) gereinigt und die 2 Diastereomere **132a** (266 mg, 455  $\mu$ mol, 11 %) und **132b** (274 mg, 469  $\mu$ mol, 12 %) der Titelverbin-

ung als gelbliche schaumige Feststoffe erhalten, wobei nicht zugeordnet werden kann, welches die (*R,S*)- und welches die (*S,S*)-Verbindung ist.

**132a:**

**R<sub>f</sub>**: 0.23 (P / Et<sub>2</sub>O = 8:2).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -64.6^\circ$  (c = 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

**132b:**

**R<sub>f</sub>**: 0.11 (P / Et<sub>2</sub>O = 8:2).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -18.0^\circ$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 191.5 nm (4.958), 209.5 (4.734), 229.0 (4.498), 288.5 (4.446).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1634, 1024, 704.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.50 (dd, *J* = 13.9, 8.5 Hz, 2 H, 2 × Bn-H<sub>a</sub>), 2.98 (dd, *J* = 13.9, 5.3 Hz, 2 H, 2 × Bn-H<sub>b</sub>), 3.86 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2 × 5'-H<sub>a</sub>), 3.95 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2 × 5'-H<sub>b</sub>), 4.37 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2 × 4'-H), 7.04–7.22 (m, 10 H, 10 × Ph-H), 7.25 (dd, *J* = 7.9, 7.7 Hz, 2 H, 2 × 6-H), 7.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, 2 × 4-H), 7.40 (dd, *J* = 7.9, 7.7 Hz, 2 H, 2 × 5-H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, 2 × 7-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 41.58 (2 × CHPh), 67.73 (2 × C-4'), 75.57 (2 × C-5'), 122.3, 124.2, 125.6, 126.2, 126.4 (2 × C-4, 2 × C-5, 2 × C-6, 2 × C-7, 2 × Ph-CH), 128.0 (2 × C-2), 128.4, 129.1 (8 × Ph-CH), 132.7 (2 × C-3a), 137.8 (2 × Ph-C), 139.6 (2 × C-7a), 139.8 (2 × C-1), 160.1 (2 × C-2').

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 584.1 (75) [M]<sup>+</sup>, 493.1 (100) [M-CH<sub>2</sub>Ph]<sup>+</sup>, 424.0 (95) [M-C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO]<sup>+</sup>, 359.1 (91) [M-C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>.

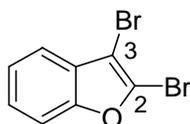
**C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>** (584.75)

ber.: 585.1665

gef.: 585.1664, [M+H]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

## 8 Untersuchungen zur Synthese des Bi[benzofuran]-Liganden 133

### 8.1 2,3-Dibrom-benzofuran (177)



Eine Lösung von Benzofuran (**139**) (10.7 g, 10.0 mL, 90.8 mmol 1.0 Äq.) in  $\text{CHCl}_3$  (40 mL) wurde mit NaOAc (1.86 g, 22.7 mmol, 0.25 Äq.) versetzt, langsam Brom (30.5 g, 191 mmol, 2.1 Äq.) in  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) hinzugegeben und anschließend 5 Stunden bei 50 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5%iger  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung beendet und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan) wurde das Dibromid **177** (13.2 g, 47.8 mmol, 53 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f$ : 0.49 (*n*-Pentan).

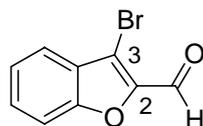
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.21\text{--}7.52$  (m, 4 H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 99.95$  (C-3), 111.2 (C-7), 119.3 (C-4), 124.0 (C-5), 125.4 (C-6), 128.1, 128.5 (C-2, C-3a), 154.7 (C-7a).

$\text{MS}$  (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 275.9 (100)  $[\text{M}]^+$ .

$\text{C}_8\text{H}_4\text{Br}_2\text{O}$  (275.93).

## 8.2 3-Brom-benzofuran-2-carbaldehyd (**178**)



Zu einer auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung des Dibromids **177** (345 mg, 1.25 mmol, 1.0 Äq.) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (6 mL) wurde langsam *n*-Butyllithium (0.53 mL, 1.31 mmol, 1.05 Äq. 2.5 M in Hexan) getropft, nach 10 Minuten Rühren bei dieser Temperatur DMF (457 mg, 0.48 mL, 6.25 mmol, 5.0 Äq.) in einer Portion zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 30 Minuten wurde mit Wasser (5 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 10\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Aldehyd **178** (225 mg, 0.10 mmol, 80 %) nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P /  $\text{Et}_2\text{O}$  = 5:1) als gelben Feststoff erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.47 (P /  $\text{Et}_2\text{O}$  = 3:1).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 195.5 nm (4.293), 228.0 (3.814), 234.5 (3.832), 299.5 (4.325).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1675, 1547, 1285, 1021, 861.

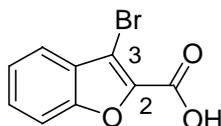
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.46 ( $m_c$ , 1 H, 5-H), 7.59–7.61 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 7.71 (dt,  $J$  = 7.9, 0.9 Hz, 1 H, 4-H), 10.0 (s, 1 H, CHO).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 113.0 (C-7), 122.0 (C-4), 124.8 (C-5), 127.3, 128.6 (C-3, C-3a), 130.6 (C-6), 147.4 (C-7a), 154.9 (C-2), 178.2 (CHO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 224.1 (100)  $[\text{M}]^+$ .

**$\text{C}_9\text{H}_5\text{BrO}_2$**  (225.04).

### 8.3 3-Brom-benzofuran-2-carbonsäure (**173**)



Aldehyd **178** (2.10 g, 9.33 mmol, 1.0 Äq.), 2-Methyl-2-buten (**153**) (5.88 g, 8.88 mL, 84.0 mmol, 9.0 Äq.) und  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (3.36 g, 28.0 mmol, 3.0 Äq.) wurden in Aceton (50 mL) gelöst und auf 10 °C gekühlt. Es wurde eine Lösung von Natriumchlorit (4.64 g, 51.3 mmol, 5.5 Äq.) in  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 1 N HCl (20 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EE ( $3 \times 100$  mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 1 N NaOH basifiziert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase angesäuert, wobei die Carbonsäure ausfiel. Der Feststoff wurde abfiltriert und am Vakuum getrocknet. Man erhielt so Carbonsäure **173** (2.03 g, 8.42 mmol, 91 %) als hellgelben Feststoff.

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 192.5 nm (4.359), 220.5 (4.060), 277.0 (4.193).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1691, 1562, 1434, 1321, 1171, 1020, 741.

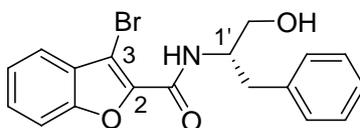
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.43 (ddd,  $J$  = 8.4, 7.0, 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 7.54–7.64 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 7.69 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 4-H), 11.5 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 108.7 (C-3), 112.7 (C-7), 122.0 (C-4), 124.6 (C-5), 128.1 (C-3a), 129.7 (C-6), 140.4 (C-2), 154.4 (C-7a), 163.6 (C=O).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 240.0 (100)  $[\text{M}]^+$ .

**$\text{C}_9\text{H}_5\text{BrO}_3$**  (241.04).

#### 8.4 3-Brom-benzofuran-2-carbonsäure-(1-benzyl-2-hydroxy-ethyl)-amid (170)



Die Carbonsäure **173** (1.50 g, 6.22 mmol, 1.0 Äq.) wurde in wasserfreiem Toluol (15 mL) suspendiert und mit wenigen Tropfen DMF versetzt. Bei 0 °C wurde langsam Oxalylchlorid (1.58 g, 1.07 mL, 12.4 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und die Lösung bei 60 °C für 2 Stunden gerührt, wobei sich der Feststoff vollständig als Säurechlorid löste. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand für 1 Stunde am Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurde (*S*)-Phenylalaninol (**155**) (1.13 g, 7.46 mmol, 1.2 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) gelöst, NEt<sub>3</sub> (1.25 g, 1.72 mL, 12.4 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und bei 0 °C das zuvor in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) gelöste Säurechlorid zugetropft. Nachdem auf Raumtemperatur erwärmt worden war, wurde für 1.5 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 N HCl-Lösung (25 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rphprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 3:2) gereinigt. Man erhielt so das Säureamid **170** (2.21 g, 5.92 mmol, 95 %) in Form eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>**: 0.41 (P / EE = 1:1).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 276.0 nm (4.288).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3426, 1657, 1583, 1499, 1024, 743, 701.

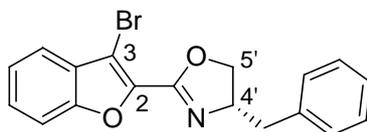
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.81 (dd, *J* = 13.8, 8.4 Hz, 1 H, Bn-H<sub>a</sub>), 2.92 (dd, *J* = 13.8, 5.9 Hz, 1 H, Bn-H<sub>b</sub>), 3.44 (dd, *J* = 10.9, 5.6 Hz, 1 H, 2'-H<sub>a</sub>), 3.51 (dd, *J* = 10.9, 5.8 Hz, 1 H, 2'-H<sub>b</sub>), 4.21 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1'-H), 4.86 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H, OH), 7.13–7.27 (m, 5 H, 5 × Ph-H), 7.42 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.58 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 8.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 36.28$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 52.69 (C-1'), 62.31 (C-2'), 100.2 (C-3), 112.1 (C-7), 120.7 (C-4), 125.5 (C-5), 125.9 (Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 127.6 (C-3a), 128.1 ( $2 \times \text{Ph-}\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 128.2 (C-6), 128.9 ( $2 \times \text{Ph-}\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 139.0 (Ph- $\underline{\text{C}}$ ), 143.5, 152.2 (C-2, C-7a), 156.9 (C=O).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 375.1 (12)  $[\text{M}]^+$ , 284.0 (57)  $[\text{M-CH}_2\text{Ph}]^+$ , 223.0 (100)  $[\text{M-C}_9\text{H}_{12}\text{NO}]^+$ .

**C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>** (374.23).

### 8.5 4-Benzyl-2-(3-brom-benzofuran-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol (136)



Das Säureamid **170** (1.85 g, 4.95 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) gelöst,  $\text{NEt}_3$  (1.50 g, 2.06 mL, 14.8 mmol, 3.0 Äq.) und Mesylchlorid (0.85 g, 0.57 mL, 7.42 mmol, 1.5 Äq.) bei 0 °C langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, das Mesylat in MeOH (25 mL) gelöst, KOH (1.39 g, 24.8 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum nahm man den Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  (70 mL) auf und extrahierte die wässrige Phase mit EE ( $3 \times 70$  mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 2:1) gereinigt. Man erhielt so das Oxazolin **136** (1.50 g, 4.20 mmol, 85 %) als gelbes Öl.

**R<sub>f</sub>**: 0.40 (P /  $\text{Et}_2\text{O}$  = 2:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = +34.2^\circ$  (c = 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 282.0 nm (4.373), 290.0 (4.339).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1449, 1128, 1014, 748.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.84 (dd, *J* = 13.8, 7.2 Hz, 1 H, Bn-H<sub>a</sub>), 3.03 (dd, *J* = 13.8, 6.4 Hz, 1 H, Bn-H<sub>b</sub>), 4.15 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 5'-H<sub>a</sub>), 4.47 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 5'-H<sub>b</sub>), 4.63 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4'-H), 7.17–7.35 (m, 5 H, 5 × Ph-H), 7.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.55 (dt, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 7-H).

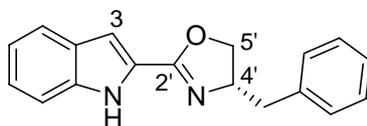
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 40.42 (CH<sub>2</sub>Ph), 67.30 (C-4'), 71.59 (C-5'), 101.3 (C-3), 112.0 (C-7), 120.6 (C-4), 125.5 (C-5), 126.1 (C-6), 127.4 (C-3a), 128.1 (3 × Ph-CH), 129.2 (2 × Ph-CH), 137.8 (C-2), 140.4 (Ph-C), 153.1 (C-7a), 154.5 (C-2').

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 357.1 (8) [M]<sup>+</sup>, 276.2 (7) [M-Br]<sup>+</sup>, 264.0 (100) [M-CH<sub>2</sub>Ph]<sup>+</sup>.

**C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>2</sub>** (356.21).

## 9 Untersuchungen zur Synthese des Bi[indol]-Liganden 134

### 9.1 2-(Benzyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-1H-indol (182)



Die Indolcarbonsäure **180** (3.0 g, 18.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde in wasserfreiem Toluol (40 mL) suspendiert und mit 15 Tropfen DMF versetzt. Dann wurde bei 0 °C langsam Oxalylchlorid (4.73 g, 3.21 mL, 37.3 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt, wobei sich der Feststoff vollständig als Säurechlorid löste. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand für 1 Stunde am Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurde (*S*)-Phenylalaninol (**155**) (3.38 g, 22.4 mmol, 1.2 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) gelöst, NEt<sub>3</sub> (3.77 g, 5.17 mL, 37.3 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und bei 0 °C das in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) gelöste Säurechlorid zugetropft. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 N HCl-Lösung (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Amid **181** wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) gelöst, NEt<sub>3</sub> (5.66 g, 7.75 mL, 55.9 mmol, 3.0 Äq.) und Mesylchlorid (3.20 g, 2.16 mL, 28.0 mmol, 1.5 Äq.) bei 0 °C zugetropft und die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, das Mesylat in MeOH (50 mL) gelöst, KOH (5.23 g, 93.2 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung weiter 2 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in H<sub>2</sub>O (100 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit EE (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 10:1) gereinigt. Man erhielt das Oxazolin **182** (4.89 g, 17.7 mmol, 95 %) als weißen schaumigen Feststoff.

**R<sub>f</sub>**: 0.59 (P / EE = 1:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = +43.0^\circ$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 209.5 nm (4.519), 234.5 (4.238), 298.5 (4.38).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1652, 739.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.75 (dd,  $J$  = 13.5, 8.3 Hz, 1 H, Bn-H<sub>a</sub>), 3.14 (dd,  $J$  = 13.5, 5.7 Hz, 1 H, Bn-H<sub>b</sub>), 4.16 (dd,  $J$  = 8.5, 7.3 Hz, 1 H, 5'-H<sub>a</sub>), 4.40 (dd,  $J$  = 9.0, 8.5 Hz, 1 H, 5'-H<sub>b</sub>), 4.64 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4'-H), 7.01 (dd,  $J$  = 2.0, 0.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.13 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.19–7.32 (m, 6 H, 6-H, 5 × Ph-H), 7.36 (ddd,  $J$  = 8.3, 2.1, 1.1 Hz, 1 H, 7-H), 7.65 (ddd,  $J$  = 8.0, 2.1, 0.8 Hz, 1 H, 4-H), 9.38 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 41.88 (CH<sub>2</sub>Ph), 67.65 (C-4'), 72.24 (C-5'), 106.3 (C-3), 111.4 (C-7), 120.5 (C-4), 122.0 (C-5), 124.5 (C-6), 125.3 (C-3a), 126.6 (Ph-CH), 127.8 (Ph-C), 128.6, 129.2 (4 × Ph-CH), 137.0 (C-2), 137.8 (C-7a), 158.9 (C-2').

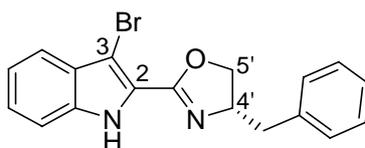
MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 276.2 (13) [M]<sup>+</sup>, 185.1 (100) [M-CH<sub>2</sub>Ph]<sup>+</sup>.

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (276.33)

ber.: 277.1335

gef.: 277.1336, [M+H]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

## 9.2 2-(Benzyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-3-brom-1H-indol (137)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des Indols **182** (1.00 g, 3.62 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (20 mL) wurde eine ebenfalls auf 0 °C gekühlte Lösung von Br<sub>2</sub> (0.59 g, 0.19 mL, 3.70 mmol, 1.02 Äq.) in DMF (15 mL) getropft und die Reaktionsmischung 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde auf eine Mischung aus H<sub>2</sub>O (180 mL), konz. NH<sub>3</sub>-Lösung (5 mL), gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (2 mL) und Eis gegossen, wobei das Rohprodukt ausfiel. Dieses wurde abfiltriert, getrocknet und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 10:1 → 5:1) gereinigt. Man erhielt so das bromierte Indol **137** (1.04 g, 2.93 mmol, 81 %) in Form eines weißen schaumigen Feststoffes.

R<sub>f</sub>: 0.19 (P / Et<sub>2</sub>O = 2:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = +3.5^\circ$  ( $c = 0.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 207.5 nm (4.491), 236.5 (4.298), 296.5 (4.337).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1638, 745.

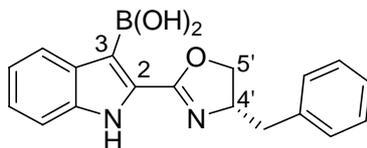
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.80$  (dd,  $J = 13.7, 8.0$  Hz, 1 H, Bn- $\text{H}_a$ ), 3.11 (dd,  $J = 13.7, 5.8$  Hz, 1 H, Bn- $\text{H}_b$ ), 4.28 ( $m_c$ , 1 H, 5'- $\text{H}_a$ ), 4.49 ( $m_c$ , 1 H, 5'- $\text{H}_b$ ), 4.65 ( $m_c$ , 1 H, 4'-H), 7.16–7.38 (m, 8 H, 5-H, 6-H, 7-H, 5  $\times$  Ph-H), 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, 4-H), 9.89 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H, NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 41.85$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 67.13 (C-4'), 72.66 (C-5'), 95.46 (C-3), 111.6 (C-7), 120.7 (C-4), 121.1 (C-5), 122.5 (C-2), 125.6 (C-6), 126.6 (Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 128.0 (C-3a), 128.5, 129.2 (4  $\times$  Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 135.7 (C-7a), 137.5 (Ph- $\underline{\text{C}}$ ), 158.6 (C-2').

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 354.1 (17)  $[\text{M}]^+$ , 263.0 (53)  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$ , 91.1 (100)  $[\text{CH}_2\text{Ph}]^+$ .

**$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$**  (355.23).

### 9.3 2-(Benzyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-3-boronsäure-1H-indol (183)



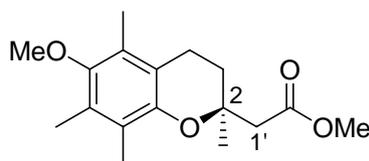
Zu einer auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung des Bromids **137** (100 mg, 281  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in trockenem THF (2 mL) wurde Methyllithium (193  $\mu\text{L}$ , 308  $\mu\text{mol}$ , 1.1 Äq., 1.6 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) gegeben und die Lösung 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  *tert*-Butyllithium (392  $\mu\text{L}$ , 588  $\mu\text{mol}$ , 2.1 Äq., 1.5 M in *n*-Pentan) zugetropft und 1 weitere Stunde gerührt. Nach Zugabe von  $\text{B}(\text{OMe})_3$  (116 mg, 127  $\mu\text{L}$ , 1.12 mmol, 4.0 Äq.) ließ man auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1 N HCl-Lösung (10 mL) beendet und die wässrige Phase mit EE (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt die Boronsäure **183** (25.3 mg, 79.1  $\mu\text{mol}$ , 28 %) nach Umkristallisation aus EE / Hexan als gelben Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.97 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.25 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5'-H<sub>a</sub>), 4.61 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5'-H<sub>b</sub>), 4.93 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4'-H), 7.01 (dd,  $J$  = 7.0, 0.9 Hz, 1 H, 4-H), 7.17–7.35 (m, 5 H, 5 × Ph-H), 7.43 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 8.22 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 9.32 (s<sub>br</sub>, 2 H, 2 × OH), 11.9 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH).

**C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>** (320.15).

## 10 Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Phenole 112 und 126

### 10.1 (2*S*)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäuremethylester (185a)



Methoxyphenol **112** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) wurden in MeOH (1.5 mL) gelöst und unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 2 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / EE = 20:1) wurde der Methyl-ester **185a** (56 mg, 0.19 mmol, 89 %) als gelbes Öl erhalten.

**HPLC (A)**: Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99.5:0.5, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R$  = 11.83 min ((+)-**185a**),  $t_R$  = 15.48 min ((-)-**185a**), *ee* = 95 %.

**R<sub>f</sub>**: 0.35 (P / EE = 10:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -6.0^\circ$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202.0 nm (4.694), 286.5 (3.351).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2935, 1739, 1457, 1254, 1091, 1042.

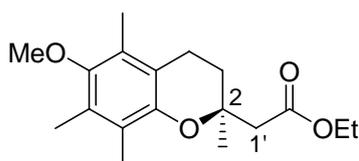
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.41 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.87 (dt, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 2.01 (dt, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.05, 2.13, 2.17 (3  $\times$  s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.58 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 2.61 (s, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 3.61 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3 H, 1-OCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.65, 12.51$  (5- $\text{CH}_3$ , 7- $\text{CH}_3$ , 8- $\text{CH}_3$ ), 20.46 (C-4), 24.71 (2- $\text{CH}_3$ ), 31.10 (C-3), 43.76 (C-1'), 51.53 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 60.35 (6- $\text{OCH}_3$ ), 73.39 (C-2), 117.1 (C-4a), 123.1 (C-8), 125.8 (C-5), 128.0 (C-7), 146.9 (C-8a), 149.8 (C-6), 171.1 (C=O).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 606.8 (17)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 315.1 (51)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$  (292.37)                      ber.: 293.1747  
   gef.: 293.1746,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ESI-HRMS).

## 10.2 (2S)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-ethyl-ester (185b)



Methoxyphenol **112** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.), (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu\text{mol}$ , 0.4 Äq.) und EtOH (290 mg, 6.3 mmol, 30 Äq.) wurden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) gelöst und unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung ( $3 \times 10$  mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / EE = 20:1) wurde der Ethylester **185b** (39 mg, 0.13 mmol, 60 %) als gelbes Öl erhalten.

**HPLC (B)**: Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99.5:0.5, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R = 8.15$  min ((+)-**185b**),  $t_R = 8.71$  min ((-)-**185b**),  $ee = 96$  %.

**R<sub>f</sub>**: 0.35 (P / EE = 9:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -5.8^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 202.0 (4.651) nm, 286.5 (3.347).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2934, 1734, 1457, 1254, 1091.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.25 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.88 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 2.03 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.06, 2.12, 2.16 (3 × s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.54–2.63 (m, 4 H, 1'-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>), 3.61 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.13 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.66, 11.69, 12.52 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 14.21 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.48 (C-4), 24.69 (2-CH<sub>3</sub>), 31.13 (C-3), 44.09 (C-1'), 60.37 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.38 (OCH<sub>3</sub>), 73.46 (C-2), 117.2 (C-4a), 123.1 (C-8), 125.8 (C-5), 128.0 (C-7), 147.0 (C-8a), 149.8 (C-6), 170.7 (C=O).

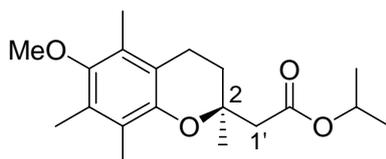
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 634.8 (34) [2M+Na]<sup>+</sup>, 329.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>** (306.40)

ber.: 324.2169

gef.: 324.2170, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 10.3 (2S)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-*iso*-propylester (185c)



Methoxyphenol **112** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) wurden in *i*-PrOH (1.5 mL) gelöst und unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 24 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3 × 10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 20:1) wurde der *iso*-Propylester **185c** (51 mg, 0.16 mmol, 74 %) als gelbes Öl erhalten.

**HPLC (B)**: Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99.7:0.3, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R$  = 14.91 min ((+)-**185c**),  $t_R$  = 15.72 min ((-)-**185c**), *ee* = 96 %.

**R<sub>f</sub>**: 0.46 (P / Et<sub>2</sub>O = 9:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -6.0^\circ$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202.5 (4.656) nm, 287.0 (3.335).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2935, 1730, 1457, 1254, 1091.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.22, 1.23 (2 × d,  $J$  = 6.2 Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.40 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.82 (dt,  $J$  = 13.4, 6.8 Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 2.01 (dt,  $J$  = 13.4, 6.8 Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.06, 2.12, 2.16 (3 × s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.51–2.62 (m, 4 H, 1'-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>), 3.61 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.01 (sept,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.66, 11.74, 12.52 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 20.50 (C-4), 21.83 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.67 (2-CH<sub>3</sub>), 31.15 (C-3), 44.44 (C-1'), 60.37 (OCH<sub>3</sub>), 67.70 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 73.53 (C-2), 117.2 (C-4a), 123.1 (C-8), 125.8 (C-5), 128.0 (C-7), 147.0 (C-8a), 149.8 (C-6), 170.2 (C=O).

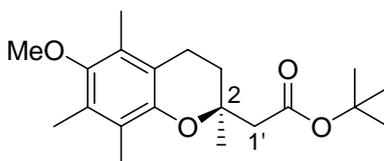
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 662.9 (57) [2M+Na]<sup>+</sup>, 343.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>** (320.42)

ber.: 338.2326

gef.: 338.2325, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

#### 10.4 (2*S*)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-*tert*-butylester (185d)



Eine Lösung von Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) in *t*-BuOH (1.5 mL) wurde 30 Minuten bei 60 °C gerührt, dann mit *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) versetzt und weitere 10 Minuten bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde Mo(CO)<sub>6</sub> (29 mg, 0.11 mmol, 0.5 Äq.) und Methoxyphenol **112** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung

(3 × 10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 30:1) wurde der *tert*-Butylester **185d** (20 mg, 60 μmol, 28 %) als gelbes Öl erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.6 (P / EE = 5:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -7.0^\circ$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 202.5 nm (4.653), 287.0 (3.341).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2934, 1728, 1457, 1255, 1090.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.42 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.87 (dt, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 2.04 (dt, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.08, 2.14, 2.18 (3 × s, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.46–2.64 (m, 4 H, 4-H<sub>2</sub>, 1'-H<sub>2</sub>), 3.63 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.64, 11.77, 12.51 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 20.51 (C-4), 24.71 (2-CH<sub>3</sub>), 28.06 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.08 (C-3), 45.32 (C-1'), 60.37 (OCH<sub>3</sub>), 73.62 (C-2), 80.47 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 117.3 (C-4a), 123.0 (C-8), 125.8 (C-5), 127.9 (C-7), 147.1 (C-8a), 149.7 (C-6), 170.1 (C=O).

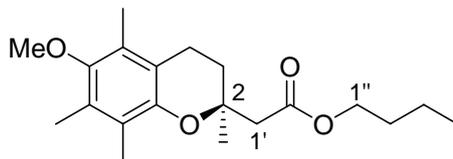
**MS** (ESI): *m/z* (%) = 692.4 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>, 357.2 (48) [M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>** (334.45)

ber.: 357.2036

gef.: 357.2037, [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 10.5 (2*S*)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-*n*-butylester (**185e**)



Zu einer Lösung des Methoxyphenols **112** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21 μmol, 0.1 Äq.), *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86 μmol, 0.4 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) wurde *n*-Butanol (475 mg, 587 μL, 6.4 mmol, 30 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung

unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3 × 10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / EE = 50:1) wurde der Butylester **185e** (14 mg, 43 μmol, 20 %) als farbloses Öl erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.37 (P / EE = 10:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -5.0^\circ$  (c = 0.2, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 202.5 nm (4.636), 287.0 (3.321).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2932, 1735, 1458, 1254, 1091.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 4''-H<sub>3</sub>), 1.32–1.44 (m, 2 H, 3''-H<sub>2</sub>), 1.42 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.57–1.66 (m, 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 1.89 (dt, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 2.03 (dt, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.06, 2.14, 2.18 (3 × s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.56–2.66 (m<sub>c</sub>, 4 H, 4-H<sub>2</sub>, 1'-H<sub>2</sub>), 3.63 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.09 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.73, 11.78, 12.60 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 13.77 (C-4''), 19.24 (C-3''), 20.58 (C-4), 24.84 (2-CH<sub>3</sub>), 30.71 (C-2''), 31.20 (C-3), 44.17 (C-1'), 60.45 (OCH<sub>3</sub>), 64.41 (C-1''), 73.56 (C-2), 117.3 (C-4a), 123.2 (C-8), 125.9 (C-5), 128.1 (C-7), 147.1 (C-8a), 149.9 (C-6), 170.9 (C=O).

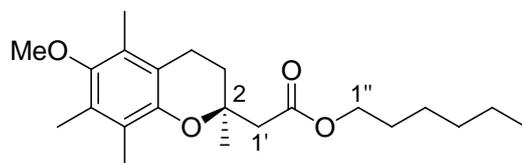
**MS** (ESI): *m/z* (%) = 357.2 (25) [M+Na]<sup>+</sup>, 335.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>** (334.45)

ber.: 357.2036

gef.: 357.2039, [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 10.6 (2*S*)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-*n*-hexylester (185f)



Zu einer Lösung des Methoxyphenols **112** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.), *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) wurde *n*-Hexanol (655 mg, 799  $\mu$ L, 6.4 mmol, 30 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung ( $3 \times 10$  mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / EE = 100:1) wurde der Hexylester **185f** (20 mg, 56  $\mu$ mol, 27 %) als braunes Öl erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.70 (P / EE = 10:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -6.8^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 202.5 nm (4.668), 286.5 (3.385).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1734, 1457, 1254, 1090.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.87 ( $m_c$ , 3 H, 6''-H<sub>3</sub>), 1.28 ( $m_c$ , 6 H, 3''-H<sub>2</sub>, 4''-H<sub>2</sub>, 5''-H<sub>2</sub>), 1.40 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.61 ( $m_c$ , 2 H, 2''-H<sub>2</sub>), 1.87 (dt,  $J = 13.7$ , 6.8 Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 2.02 (dt,  $J = 13.7$ , 6.8 Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.05, 2.12, 2.16 ( $3 \times s$ , 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.54–2.65 ( $m_c$ , 4 H, 4-H<sub>2</sub>, 1'-H<sub>2</sub>), 3.61 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.06 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2-H, 1''-H<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11.65, 11.70, 12.51 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 13.96 (C-6''), 20.51 (C-4), 22.50 (C-5''), 24.79 (2-CH<sub>3</sub>), 25.62 (C-3''), 28.57 (C-2''), 31.13 (C-3), 31.40 (C-4''), 44.13 (C-1'), 60.35 (OCH<sub>3</sub>), 64.63 (C-1''), 73.50 (C-2), 117.5 (C-4a), 123.1 (C-8), 125.8 (C-5), 128.0 (C-7), 147.0 (C-8a), 149.8 (C-6), 170.8 (C=O).

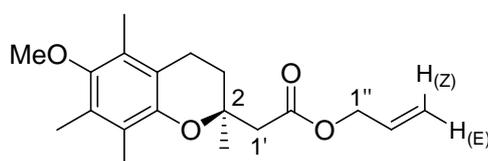
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 742.5 (99)  $[M+NH_4]^+$ , 385.2 (18)  $[M+Na]^+$ , 380.3 (24)  $[M+NH_4]^+$ , 363.3 (100)  $[M+H]^+$ .

**C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>** (362.50)

ber.: 363.2530

gef.: 363.2530,  $[M+H]^+$  (ESI-HRMS).

### 10.7 (2S)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-allyl-ester (185g)



Zu einer Lösung des Methoxyphenols **112** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.), *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (1.5 mL) wurde Allylalkohol (373 mg, 439  $\mu$ L, 6.4 mmol, 30 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit  $Et_2O$  ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung ( $3 \times 10$  mL) gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / EE = 50:1) wurde der Allylester **185g** (19 mg, 61  $\mu$ mol, 27 %) als braunes Öl erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.55 (P / EE = 10:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -4.0^\circ$  ( $c = 0.2$ ,  $CHCl_3$ ).

**UV** ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 202.0 nm (4.591), 286.0 (3.27).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2931, 1737, 1456, 1090.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.43 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.89 (dt,  $J = 13.5, 6.7$  Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 2.04 (dt,  $J = 13.5, 6.7$  Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.06, 2.14, 2.18 ( $3 \times$  s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.62 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 2.64 (s, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 3.61 (s, 3 H,

OCH<sub>3</sub>), 4.58 (dt,  $J = 5.9, 1.2$  Hz, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 5.22 (ddd,  $J = 11.0, 3.3, 1.2$  Hz, 1 H, 3''-H<sub>(E)</sub>), 5.29 (ddd,  $J = 17.2, 3.3, 1.2$  Hz, 1 H, 3''-H<sub>(Z)</sub>), 5.85 (ddt,  $J = 17.2, 11.0, 5.9$  Hz, 1 H, 2''-H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 11.64, 11.70, 12.50$  (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 20.46 (C-4), 24.72 (2-CH<sub>3</sub>), 31.11 (C-3), 43.91 (C-1'), 60.35 (OCH<sub>3</sub>), 65.14 (C-1''), 73.41 (C-2), 117.1 (C-4a), 118.3 (C-3''), 123.1 (C-8), 125.8 (C-5), 127.9 (C-7), 132.0 (C-2''), 146.9 (C-8a), 149.8 (C-6), 170.3 (C=O).

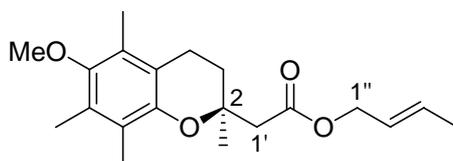
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 659.4 (30) [2M+Na]<sup>+</sup>, 341.2 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 319.2 (89) [M+H]<sup>+</sup>.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> (318.41)

ber.: 341.1723

gef.: 341.1723, [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 10.8 (2S)-(E)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-2-enylester (185h)



Zu einer Lösung des Methoxyphenols **112** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.), *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) wurde Crotylalkohol (1.13 g, 1.33 mL, 6.4 mmol, 30 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / EE = 50:1) wurde der Crotylester **185h** (34 mg, 0.10 mmol, 47 %) als gelbes Öl erhalten.

R<sub>f</sub>: 0.49 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -2.0^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 202.5 nm (4.639), 286.5 (3.321).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2936, 1734, 1456, 1090, 968.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.42$  (s, 3 H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.71 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H, 4''- $\text{H}_3$ ), 1.89 (dt,  $J = 13.5, 6.8$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.03 (dt,  $J = 13.5, 6.8$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.06, 2.14, 2.18 (3  $\times$  s, 9 H, 5- $\text{CH}_3$ , 7- $\text{CH}_3$ , 8- $\text{CH}_3$ ), 2.61 (m, 4 H, 4- $\text{H}_2$ , 1'- $\text{H}_2$ ), 3.62 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.53 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2 H, 1''- $\text{H}_2$ ), 5.58 (ddt,  $J = 15.4, 6.9, 1.7$  Hz, 1 H, 2''-H), 5.73 (dq,  $J = 15.4, 6.5$  Hz, 1 H, 3''-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.63, 11.67, 12.50$  (5- $\text{CH}_3, 7\text{-CH}_3, 8\text{-CH}_3$ ), 17.75 (C-4''), 20.46 (C-4), 24.67 (2- $\text{CH}_3$ ), 31.12 (C-3), 44.01 (C-1'), 60.34 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.17 (C-1''), 73.45 (C-2), 117.2 (C-4a), 123.1 (C-8), 124.9 (C-2''), 125.8 (C-5), 127.9 (C-7), 131.4 (C-3''), 147.0 (C-8a), 149.8 (C-6), 170.5 (C=O).

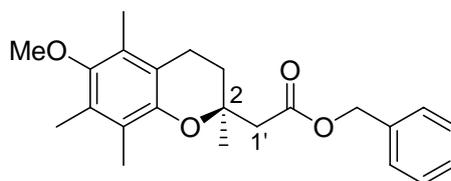
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 687.4 (86)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 355.2 (72)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 333.2 (81)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$**  (332.44)

ber.: 355.1880

gef.: 355.1880,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ESI-HRMS).

### 10.9 (2*S*)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäurebenzylester (185i)



Methoxyphenol **112** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu\text{mol}$ , 0.4 Äq.) wurden in BnOH (1.5 mL) gelöst und unter einer  $\text{CO}$ -Atmosphäre (Ballon) für 20 Stunden bei 50  $^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / EE = 30:1) wurde der Benzylester **185i** (40 mg, 0.11 mmol, 52 %) als gelbes Öl erhalten.

**HPLC (B)**: Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99:1, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R = 7.81$  min ((+)-**185i**),  $t_R = 8.72$  min ((-)-**185i**),  $ee = 95$  %.

**R<sub>f</sub>**: 0.49 (P / EE = 10:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -2.9^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202.5 nm (4.716), 287.0 (3.342).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2934, 1735, 1456, 1090, 698.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.42$  (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.87 (dt,  $J = 13.7, 6.9$  Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 1.97 (dt,  $J = 13.7, 6.9$  Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.02, 2.13, 2.16 (3 × s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.60 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 2.66 (s, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 3.62 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.12 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.30–7.38 (m<sub>c</sub>, 5 H, 5 × Ph-H).

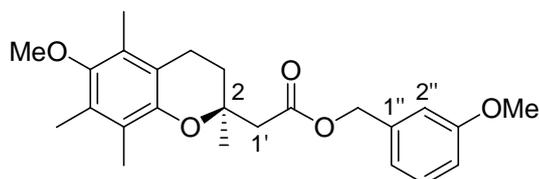
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 11.62, 11.65, 12.48$  (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 20.43 (C-4), 24.76 (2-CH<sub>3</sub>), 31.10 (C-3), 43.90 (C-1'), 60.32 (OCH<sub>3</sub>), 66.25 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.45 (C-2), 117.1 (C-4a), 123.1 (C-8), 125.8 (C-5), 128.0 (C-7), 128.2, 128.5 (C-5, 5 × Ph-CH), 135.8 (Ph-C), 146.9 (C-8a), 149.8 (C-6), 170.5 (C=O).

**MS** (DCI, 200 eV):  $m/z$  (%) = 759.4 (26) [2M+Na]<sup>+</sup>, 391.2 (14) [M+Na]<sup>+</sup>, 369.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>** (368.47)

ber.: 391.1880

gef.: 391.1883, [M+Na]<sup>+</sup> (DCI-HRMS).

**10.10 (2*S*)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-3-methoxy-benzylester (185j)**

3-Methoxybenzylalkohol (**190**) (887 mg, 799  $\mu\text{L}$ , 6.4 mmol, 30 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) wurde zu einer Lösung des Methoxyphenols **112** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.), (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu\text{mol}$ , 0.4 Äq.) und *p*-Benzochinon (46 mg, 0.43 mmol, 2.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) gegeben und die Reaktionsmischung unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 24 Stunden bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung ( $3 \times 10$  mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / EE = 50:1) wurde der 2-Methoxybenzylester **185j** (55 mg, 0.14 mmol, 65 %) als gelbes Öl erhalten.

**HPLC (A):** Wellenlänge: 290 nm, Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99:1, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_{\text{R}} = 18.75$  min ((+)-**185j**),  $t_{\text{R}} = 26.03$  min ((-)-**185j**), *ee* = 96 %.

**R<sub>f</sub>:** 0.45 (P / EE = 10:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.2^\circ$  (*c* = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 197.5 nm (4.879), 199.0 (4.874), 280.0 (3.537).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2936, 1735, 1588, 1457, 1090, 912, 734.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.41 (s, 3 H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.87 (dt, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.04 (dt, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.01, 2.12, 2.15 ( $3 \times$  s, 9 H, 5- $\text{CH}_3$  7- $\text{CH}_3$  8- $\text{CH}_3$ ), 2.59 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 4- $\text{H}_2$ ), 2.66 (s, 2 H, 1'- $\text{H}_2$ ), 3.61 (s, 3 H, 6- $\text{OCH}_3$ ), 3.78 (s, 3 H, 3''- $\text{OCH}_3$ ), 5.09 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.83–6.92 (m, 3 H, 2''-H, 4''-H, 6''-H), 7.22–7.28 (m, 1 H, 5''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.64, 11.67, 12.50$  (5- $\text{CH}_3$ , 7- $\text{CH}_3$ , 8- $\text{CH}_3$ ), 20.48 (C-4), 24.82 (2- $\text{CH}_3$ ), 31.16 (C-3), 43.98 (C-1'), 55.19 (3''- $\text{OCH}_3$ ), 60.33 (6- $\text{OCH}_3$ ), 66.15 ( $\text{OCH}_2$ ), 73.49 (C-2), 113.6, 113.7 (C-2'', C-4''), 117.1 (C-4a), 120.34 (C-6''), 123.1 (C-8), 125.8 (C-5), 128.0 (C-7), 129.6 (C-5''), 137.4 (C-1''), 146.9 (C-8a), 149.9 (C-6), 159.7 (C-3''), 170.4 (C=O).

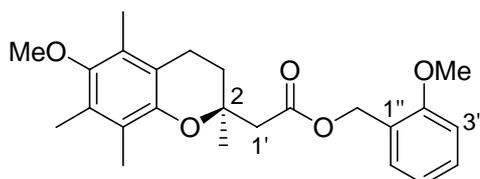
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 398.3 (98)  $[\text{M}]^+$ , 179.2 (24)  $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3]^+$ , 121.1 (80)  $[\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3]^+$ .

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5$  (398.49)

ber.: 421.1986

gef.: 421.1987,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ESI-HRMS).

### 10.11 (2*S*)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-2-methoxy-benzylester (**185k**)



2-Methoxybenzylalkohol (**191**) (887 mg, 854  $\mu\text{L}$ , 6.4 mmol, 30 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) wurde zu einer Lösung des Methoxyphenols **112** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.), (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu\text{mol}$ , 0.4 Äq.) und *p*-Benzochinon (46 mg, 0.43 mmol, 2.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) gegeben und die Reaktionsmischung unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 24 Stunden bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung ( $3 \times 10$  mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / EE = 50:1) wurde der 2-Methoxybenzylester **185k** (65 mg, 0.16 mmol, 76 %) als gelbes Öl erhalten.

**HPLC (A)**: Wellenlänge: 290 nm, Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99.5:0.5, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R = 39.43$  min ((+)-**185k**),  $t_R = 43.33$  min ((-)-**185k**),  $ee = 96$  %.

**R<sub>f</sub>**: 0.46 (P / EE = 10:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -5.3^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 197.0 nm (4.873), 277.5 (3.559).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2936, 1733, 1461, 1253, 1090.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.42 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.87 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 2.02 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.01, 2.13, 2.16 (3 × s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.61 (m<sub>c</sub>, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 2.65 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1'-H<sub>a</sub>), 2.66 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1'-H<sub>b</sub>), 3.61 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3 H, 2''-OCH<sub>3</sub>), 5.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 6.87–6.97 (m, 2 H, 2 × Ph-H), 7.24–7.33 (m, 2 H, 2 × Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.62, 12.48 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 20.46 (C-4), 24.79 (2-CH<sub>3</sub>), 30.98 (C-3), 43.93 (C-1'), 55.24 (2''-OCH<sub>3</sub>), 60.33 (6-OCH<sub>3</sub>), 61.84 (OCH<sub>2</sub>), 73.52 (C-2), 110.3 (C-3''), 117.2 (C-4a), 120.3 (C-5''), 123.1 (C-8), 124.0 (C-5), 125.7 (C-7), 127.9 (C-1''), 129.6 (C-6''), 129.8 (C-4''), 147.0 (C-8a), 149.7 (C-6), 157.4 (C-2''), 170.6 (C=O).

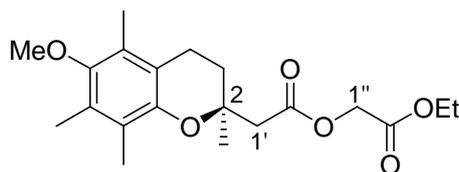
**MS** (ESI): *m/z* (%) = 819.4 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>, 421.2 (65) [M+Na]<sup>+</sup>, 399.2 (32) [M+H]<sup>+</sup>.

**C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>** (398.49)

ber.: 421.1986

gef.: 421.1987, [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 10.12 (2*S*)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-ethoxycarbonylmethylester (**193**)



Glykolsäureethylester (**192**) (668 mg, 608 μL, 6.4 mmol, 30 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) wurde zu einer Lösung des Methoxyphenols **112** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21 μmol, 0.1 Äq.), (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86 μmol, 0.4 Äq.) und *p*-Benzochinon (46 mg, 0.43 mmol, 2.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) gegeben und die Reaktionsmischung unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 18.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt

und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3 × 10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 50:1) wurde der 2-Methoxybenzylester **193** (59 mg, 0.16 mmol, 76 %) als gelbes Öl erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.54 (P / EE = 5:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -12.0^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 202.5 nm (4.666), 286.5 (3.359).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2936, 1747, 1457, 1092.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.86 (dt, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.97 (dt, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 2.01, 2.08, 2.18 (3 × s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.57 (m<sub>c</sub>, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 3.56 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.49 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, 1''-H<sub>a</sub>), 4.57 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, 1''-H<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.61.11.65.12.48 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 14.05 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.45 (C-4), 24.89 (2-CH<sub>3</sub>), 30.78 (C-3), 43.21 (C-1'), 60.31 (OCH<sub>3</sub>), 60.67 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.37 (C-1''), 73.49 (C-2), 117.2 (C-4a), 123.1 (C-8), 125.8 (C-5), 128.0 (C-7), 146.9 (C-8a), 149.8 (C-6), 167.7, 169.9 (2 × C=O).

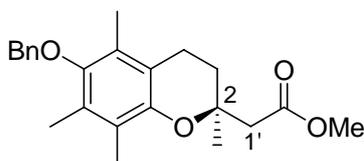
**MS** (ESI): *m/z* (%) = 751.4 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>, 387.2 (82) [M+Na]<sup>+</sup>, 365.2 (88) [M+H]<sup>+</sup>.

**C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>** (364.43)

ber.: 365.1959

gef.: 365.1960, [M+H]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 10.13 (2*S*)-(6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-methylester (**184a**)



Durch eine Lösung von Benzyloxyphenol **126** (66 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Benzoquinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) in MeOH (1.5 mL) wurde für 5 Stunden bei Raumtemperatur CO-Gas geleitet. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 20:1) wurde der Methylester **184a** (61 mg, 0.17 mmol, 78 %) als gelbes Öl erhalten.

**HPLC (A)**: Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99:1, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R$  = 16.21 min ((+)-**184a**),  $t_R$  = 22.32 min ((-)-**184a**), *ee* = 94 %.

**R<sub>f</sub>**: 0.37 (P / Et<sub>2</sub>O 9:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -2.0^\circ$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202.5 nm (4.733), 281.0 (3.268), 286.5 (3.319).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2933, 1738, 1455, 1254, 1090.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.43 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.90 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 2.04 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.08, 2.17, 2.22 (3  $\times$  s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.60 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 2.63 (s, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.69 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.31–7.52 (m, 5 H, 5  $\times$  Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.72, 11.96, 12.83 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 20.51 (C-4), 24.71 (2-CH<sub>3</sub>), 31.11 (C-3), 43.78 (C-1'), 51.55 (OCH<sub>3</sub>), 73.42 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.67 (C-2), 117.2 (C-4a), 123.1 (C-8), 126.1 (C-5), 127.7, 127.8 (3  $\times$  Ph-CH), 128.2 (C-7), 128.4 (2  $\times$  Ph-CH), 137.9 (Ph-C), 147.1 (C-6), 148.5 (C-8a), 171.2 (C=O).

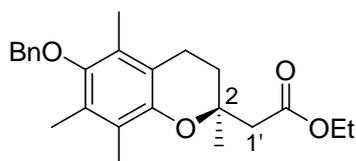
**MS** (ESI): *m/z* (%) = 78.8 (55) [2M+Na]<sup>+</sup>, 391.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

$C_{23}H_{28}O_4$  (368.47)

ber.: 369.2060

gef.: 369.2059,  $[M+H]^+$  (ESI-HRMS).

### 10.14 (2*S*)-(6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-ethylester (184b)



#### 10.14.1 CO-Atmosphäre (184b)

Benzyloxyphenol **126** (66 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.), *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) wurden in EtOH (1.5 mL) gelöst und unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 2 Tage bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 30:1) wurde der Ethylester **184b** (46 mg, 0.12 mmol, 56 %) als gelbes Öl erhalten.

**HPLC (A):** Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99:1, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R = 14.68$  min ((+)-**184b**),  $t_R = 17.19$  min ((-)-**184b**), *ee* = 90 % *ee*.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -2.4^\circ$  (*c* = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

#### 10.14.2 Mo(CO)<sub>6</sub> als CO-Quelle (184b)

Eine Lösung von Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) in EtOH (1.5 mL) wurde 30 Minuten bei 60 °C gerührt, dann mit *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) versetzt und weitere 10 Minuten bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde Mo(CO)<sub>6</sub> (28.3 mg, 107  $\mu$ mol, 0.5 Äq.) und Benzyloxyphenol **126** (66.4 mg, 214  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) zugegeben und die

Reaktionsmischung 23 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3 × 10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 30:1) wurde der Ethylester **184b** (53.1 mg, 139 μmol, 65 %) als gelbes Öl erhalten.

**HPLC (A)**: Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99:1, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R = 14.45$  min ((+)-**184b**),  $t_R = 16.98$  min ((-)-**184b**),  $ee = 57$  %  $ee$ .

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -1.8^\circ$  ( $c = 0.45$ , CHCl<sub>3</sub>).

**R<sub>f</sub>**: 0.38 (P / Et<sub>2</sub>O = 9:1).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 202.5 nm (4.814), 280.5 (3.312), 286.5 (3.357).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2931, 1732, 1455, 1254, 1088.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.90 (dt,  $J = 13.7, 6.8$  Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 2.04 (dt,  $J = 13.7, 6.8$  Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.08, 2.19, 2.21 (3 × s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.60 (s, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 2.61 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.68 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.27–7.55 (m, 5 H, Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.72, 11.97, 12.84 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 14.21 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.53 (C-4), 24.71 (2-CH<sub>3</sub>), 31.16 (C-3), 44.10 (C-1'), 60.37 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 73.49 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.69 (C-2), 117.2 (C-4a), 123.1 (C-8), 126.1 (C-5), 127.7, 127.8 (3 × Ph-CH), 128.2 (C-7), 128.5 (2 × Ph-CH), 137.9 (Ph-C), 147.1 (C-6), 148.5 (C-8a), 170.7 (C=O).

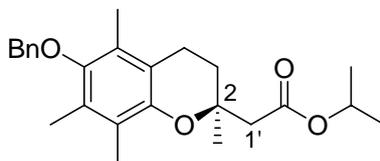
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 382.3 (17) [M]<sup>+</sup>, 291.2 (100) [M-CH<sub>2</sub>Ph]<sup>+</sup>, 245.2 (83) [M-2CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>Ph]<sup>+</sup>.

**C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>** (382.49)

ber.: 383.2217

gef.: 383.2216, [M+H]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 10.15 (2*S*)-(6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-*iso*-propylester (**184c**)



#### 10.15.1 CO-Atmosphäre (**184c**)

Benzyloxyphenol **126** (66 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.), *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) wurden in *i*-PrOH (1.5 mL) gelöst und unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 3 Tage bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 20:1) wurde der *iso*-Propylester **184c** (38 mg, 96  $\mu$ mol, 45 %) als gelbes Öl erhalten.

**HPLC (A)**: Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99.2:0.8, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R$  = 12.30 min ((+)-**184c**),  $t_R$  = 13.28 min ((-)-**184c**), *ee* = 93 % *ee*.

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -3.4^\circ$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>).

#### 10.15.2 Mo(CO)<sub>6</sub> als CO-Quelle (**184c**)

Eine Lösung von Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) in *i*-PrOH (1.5 mL) wurde 30 Minuten bei 60 °C gerührt, dann mit *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) versetzt und weitere 10 Minuten bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde Mo(CO)<sub>6</sub> (28 mg, 0.11 mmol, 0.5 Äq.) und Benzyloxyphenol **126** (66 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 23 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 20:1) wurde der *iso*-Propylester **184c** (58 mg, 0.15 mmol, 68 %) als gelbes Öl erhalten.

**HPLC (A):** Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99:1, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R = 9.51$  min ((+)-**184c**),  $t_R = 12.92$  min ((-)-**184c**),  $ee = 81$  % *ee*.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -3.2^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**R<sub>f</sub>:** 0.42 (P / Et<sub>2</sub>O = 9:1).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 202.5 nm (4.752), 286.0 (3.335),

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2931, 1729, 1455, 1373, 1254, 1089.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.24$  (d,  $J = 6.2$  Hz, 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.43 (s, 3 H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.98 (dt,  $J = 13.8, 6.7$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.04 (dt,  $J = 13.8, 6.7$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 2.09, 2.17, 2.21 ( $3 \times$  s, 9 H, 5- $\text{CH}_3$ , 7- $\text{CH}_3$ , 8- $\text{CH}_3$ ), 2.58–2.65 (m, 4 H, 1'- $\text{H}_2$ , 4- $\text{H}_2$ ), 4.69 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.03 (sept,  $J = 6.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.27–7.51 (m, 5 H,  $5 \times$  Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.80, 11.97, 12.83$  (5- $\text{CH}_3$ , 7- $\text{CH}_3$ , 8- $\text{CH}_3$ ), 20.53 (C-4), 21.83 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.68 (2- $\text{CH}_3$ ), 31.17 (C-3), 44.43 (C-1'), 67.71 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 73.56 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 74.68 (C-2), 117.3 (C-4a), 123.1 (C-8), 126.0 (C-5), 127.7, 127.8 ( $3 \times$  Ph- $\text{CH}$ ), 128.2 (C-7), 128.5 ( $2 \times$  Ph- $\text{CH}$ ), 137.9 (Ph- $\text{C}$ ), 147.2 (C-6), 148.5 (C-8a), 170.7 (C=O).

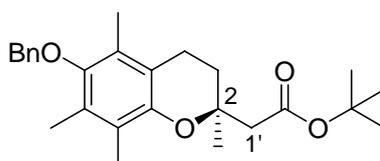
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 396.3 (18)  $[\text{M}]^+$ , 305.2 (92)  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$ , 245.2 (100)  $[\text{M}-4\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$ .

**C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>** (396.52)

ber.: 397.2373

gef.: 397.2373,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ESI-HRMS).

### 10.16 (2*S*)-(6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-*tert*-butylester (184d)



Eine Lösung von Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 0.1  $\text{\AA}$ q.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu\text{mol}$ , 0.4  $\text{\AA}$ q.) in *t*-BuOH (1.5 mL) wurde 30 Minuten bei

60 °C gerührt, dann mit *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) versetzt und weitere 10 Minuten bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde Mo(CO)<sub>6</sub> (28 mg, 0.11 mmol, 0.5 Äq.) und Benzyloxyphenol **126** (66 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3 × 10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 20:1) wurde der *tert*-Butylester **184d** (19 mg, 47 μmol, 22 %) als gelbes Öl erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.53 (P / Et<sub>2</sub>O = 10:2).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -4.0^\circ$  (c = 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 202.5 nm (4.723), 287.0 (3.324).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2927, 1728, 1455, 1089.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.43 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.89 (dt, *J* = 13.8, 6.7 Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 2.05 (dt, *J* = 13.8, 6.7 Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.10, 2.17, 2.21 (3 × s, 9 H, 5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 2.47–2.66 (m, 4 H, 4-H<sub>2</sub>, 1'-H<sub>2</sub>), 4.69 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.31–7.52 (m, 5 H, 5 × Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.85, 11.98, 12.84 (5-CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 20.56 (C-4), 24.75 (2-CH<sub>3</sub>), 28.08 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.11 (C-3), 45.34 (C-1'), 73.66 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.69 (C-2), 80.50 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 117.3 (C-4a), 123.1 (C-8), 126.0 (C-5), 127.7, 127.8 (3 × PH-CH), 128.1 (C-7), 128.5 (2 × Ph-CH), 137.9 (Ph-C), 147.2 (C-6), 148.5 (C-8a), 170.1 (C=O).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 843.5 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>, 433.2 (84) [M+Na]<sup>+</sup>.

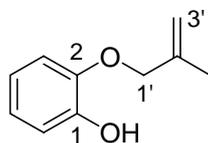
**C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>** (410.55)

ber.: 449.2089

gef.: 449.2092, [M+K]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

## 11 Synthese der Alkoxyphenole 204–218

### 11.1 2-(2-Methylallyloxy)-phenol (214)



Zu einer Suspension aus  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.15 g, 30.0 mmol, 1.1 Äq.) und KI (4.98 g, 30.0 mmol, 1.1 Äq.) in Aceton (50 mL) wurde bei Raumtemperatur Brenzkatechin (**196**) (3.00 g, 27.3 mmol, 1.0 Äq.) gegeben, nach beendeter Gasentwicklung 3-Chlor-2-methylprop-1-en (**234**) (2.97 g, 3.21 mL, 32.8 mmol, 1.2 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionslösung 4 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) verdünnt, mit 1 N HCl-Lösung neutralisiert und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Phenol **204** (2.29 g, 13.9 mmol, 51 %) nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 50:1  $\rightarrow$  10:1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f$ : 0.38 (P / EE = 20:1).

UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 197.0 nm (4.582), 199.5 (4.582), 215.5 (3.798), 276.0 (3.424).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3536, 2919, 1597, 1501, 1454, 1373, 1259, 1219.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.85 (s, 3 H, 2- $\text{CH}_3$ ), 4.51 (s, 2 H, 1'- $\text{H}_2$ ), 5.03 ( $m_c$ , 1 H, 3'- $\text{H}_a$ ), 5.10 ( $m_c$ , 1 H, 3'- $\text{H}_b$ ), 5.70 (s, 1 H, OH), 6.79–6.99 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.37 (2'- $\text{CH}_3$ ), 72.59 (C-1'), 113.30 (C-3'), 112.11, 114.62, 120.02, 121.63 (C-3, C-4, C-5, C-6), 140.38 (C-2') 145.60, 145.78 (C-1, C-2).

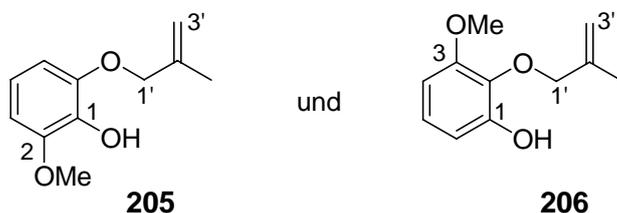
MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 164.1 (57)  $[\text{M}]^+$ , 109.1 (30)  $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7]^+$ , 55.1 (100)  $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$  (164.20)

ber.: 164.0837

gef.: 164.0837, (EI-HRMS).

## 11.2 2-Methoxy-6-(2-methylallyloxy)-phenol (**205**) und 3-Methoxy-2-(2-methylallyloxy)-phenol (**206**)



Zu einer Suspension aus  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.45 g, 25.0 mmol, 1.0 Äq.) und KI (4.56 g, 27.5 mmol, 1.1 Äq.) in Aceton (50 mL) wurde bei Raumtemperatur 3-Methoxybrenzkatechin (**197**) (3.50 g, 25.0 mmol, 1.0 Äq.) gegeben, nach beendeter Gasentwicklung 3-Chlor-2-methyl-prop-1-en (**234**) (2.49 g, 2.69 mL, 27.5 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionslösung 4 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) verdünnt, mit 1 N HCl-Lösung neutralisiert und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die Phenole **205** (2.52 g, 12.9 mmol, 52 %) und **206** (0.73 g, 3.75 mmol, 15 %) nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EE = 30:1  $\rightarrow$  5:1) jeweils als farblose Flüssigkeit erhalten.

### **205:**

**R<sub>f</sub>**: 0.28 (P/EE = 20:1).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 200.5 nm (4.613), 267.5 (2.885).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3518, 2943, 1596, 1480, 1310, 1268, 1200.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.87 (s, 3 H, 2'- $\text{CH}_3$ ), 3.85 (s, 3 H, OMe), 4.47 (s, 2 H, 1'- $\text{H}_2$ ), 4.99 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3'- $\text{H}_a$ ), 5.11 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3'- $\text{H}_b$ ), 5.83 (s, 1 H, OH), 6.47 (dd,  $J$  = 8.3, 1.1 Hz, 1 H, 3-H), 6.60 (dd,  $J$  = 8.3, 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 6.92 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, 4-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.66 (2'- $\text{CH}_3$ ), 55.77 (OMe), 76.84 (C-1'), 104.03, 108.00 (C-3, C-5), 113.36 (C-3'), 124.00 (C-4), 134.56 (C-1), 141.55 (C-2'), 149.57, 152.47 (C-6, C-2).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 194.2 (54)  $[\text{M}]^+$ , 139.1 (100)  $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7]^+$ .

**C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>** (194.23)

ber.: 194.0943

gef.: 194.0943, (EI-HRMS).



Reinigung an Kieselgel (P/EE = 60:1) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten, wobei nicht zuzuordnen ist, welches der beiden Regioisomere im Überschuß vorliegt.

**R<sub>f</sub>**: 0.25 (P/EE = 50:1).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 199.0 nm (4.623), 281.5 (3.469).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3543, 2920, 1594, 1512, 1454, 1377, 1272, 1232.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.84, 1.86 (2 × s, zus. 3 H, 2'-CH<sub>3</sub>), 2.27, 2.28 (2 × s, zus. 3 H, Ph-CH<sub>3</sub>), 4.48, 4.49 (2 × s, zus. 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 5.03 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3'-H<sub>a</sub>), 5.10 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3'-H<sub>b</sub>), 5.54, 5.65 (2 × s, zus. 1 H, OH), 6.59–6.88 (m, 3 H, 3 × Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.31, 19.35 (2 × 2'-CH<sub>3</sub>), 20.72, 20.97 (2 × Ph-CH<sub>3</sub>), 72.51, 72.75 (2 × C-1'), 112.1, 113.0, 114.2, 115.4 (2 × C-3, 2 × C-6), 113.1, 113.2 (2 × C-3'), 120.2, 121.7 (2 × C-4<sup>207</sup>, C-5<sup>208</sup>), 129.4, 131.3 (2 × C-4<sup>208</sup>, C-5<sup>207</sup>), 140.5, 140.6, 143.4, 145.3, 145.6 (C-1, 2 × C-2, 2 × C-2').

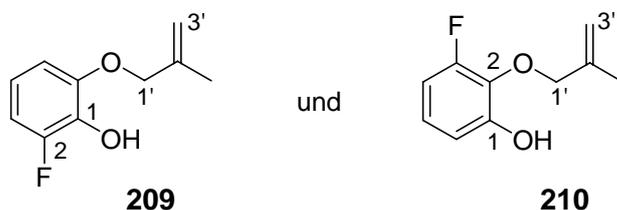
**MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 178.1 (38) [M]<sup>+</sup>, 123.0 (100) [M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>.

**C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>** (178.23)

ber.: 178.0994

gef.: 178.0994, (EI-HRMS).

#### 11.4 2-Fluor-6-(2-methylallyloxy)-phenol (**209**) und 3-Fluor-2-(2-methylallyloxy)-phenol (**210**)



Zu einer Suspension aus K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.08 g, 7.81 mmol, 1.0 Äq.) und KI (1.43 g, 8.59 mmol, 1.1 Äq.) in Aceton (15 mL) wurde bei Raumtemperatur 3-Fluorbrenzkatechin (**198**) (1.00 g, 7.81 mmol, 1.0 Äq.) gegeben, nach beendeter Gasentwicklung 3-Chlor-2-methyl-prop-1-en (**234**) (0.78 mg, 0.84 mL, 8.59 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionslösung 6 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde mit H<sub>2</sub>O (40 mL) verdünnt, mit 1 N HCl-Lösung neutralisiert und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über



Gasentwicklung 3-Chlor-2-methyl-prop-1-en (**234**) (1.09 g, 1.17 mL, 12.0 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionslösung 6 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde mit H<sub>2</sub>O (50 mL) verdünnt, mit 1 N HCl-Lösung neutralisiert und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Als 3.2:1 Gemisch wurden die Phenole **211** und **212** (1.34 g, 5.67 mmol, 52 %) nach säulenchromatischer Reinigung an Kieselgel (P/EE = 50:1 → 10:1) in Form eines weißen Feststoffes erhalten. Anteilig konnte das Regioisomer **211** durch eine zweite Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EE = 50:1 → 10:1) abgetrennt werden.

### **211:**

**R<sub>f</sub>**: 0.23 (P / EE = 10:1).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 206.0 nm (4.393), 216.0 (4.339), 256.5 (4.084), 292.5 (3.775).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3489, 2980, 1692, 1614, 1514, 1448, 1371, 1267.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.37 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.83 (s, 3 H, 2'-CH<sub>3</sub>), 4.33 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.56 (s, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 5.04 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3'-H<sub>a</sub>), 5.08 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3'-H<sub>b</sub>), 5.73 (s, 1 H, OH), 6.86 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, 5-H), 7.58 (dd,  $J$  = 8.4, 2.1 Hz, 1 H, 6-H), 7.61 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1 H, 2-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.31 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.31 (2'-CH<sub>3</sub>), 60.73 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 72.58 (C-1'), 113.85 (C-3'), 111.07, 115.68, 122.55 (C-2, C-5, C-6), 123.80 (C-1), 139.65 (C-2'), 145.26 (C-3), 149.31 (C-4), 166.27 (C=O).

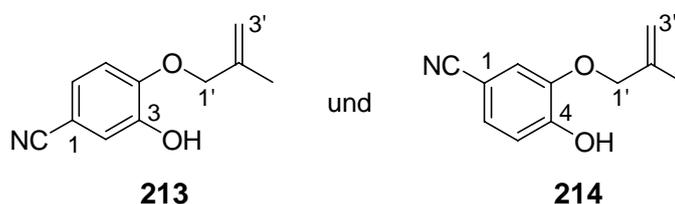
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 495.2 (36) [2M+Na]<sup>+</sup>, 275.1 (16) [M+K]<sup>+</sup>, 237.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>** (236.26)

ber.: 237.1121

gef.: 234.1121, [M+H]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 11.6 3-Hydroxy-4-(2-methylallyloxy)-benzonnitril (**213**) und 4-Hydroxy-3-(2-methylallyloxy)-benzonnitril (**214**)



Zu 3,4-Dihydroxybenzonnitril (**201**) (250 mg, 1.85 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (5 mL) wurde bei 0 °C NaH (42.2 mg, 1.76 mmol, 0.95 Äq.) gegeben und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach beendeter Gasentwicklung wurde 3-Brom-2-methylprop-1-en (**235**) (275 mg, 0.21 mL, 2.04 mmol, 1.1 Äq.) und TBAI (68.3 mg, 0.19 mmol, 0.1 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 3 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde mit H<sub>2</sub>O (10 mL) verdünnt, mit 4 N HCl-Lösung neutralisiert und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O (25 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P/EE = 30:1 → 10:1) erhielt man ein 3.2:1 Gemisch der Regioisomere **213** und **214** (182 mg, 0.96 mmol, 52 %) als weißen Feststoff.

**R<sub>f</sub>**: 0.17 (P / EE = 10:1).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 212.0 nm (4.472), 251.5 (4.119), 287.5 (3.664), 292.0 (3.653).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3349, 2229, 1580, 1510, 1290.

#### Hauptisomer **213**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.83 (s, 3 H, 2'-CH<sub>3</sub>), 4.56 (s, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 5.02–5.11 (m, 2 H, 3'-H<sub>2</sub>), 5.98 (s, 1 H, OH), 6.87 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5-H), 7.12–7.18 (m, 2 H, 2-H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.20 (2'-CH<sub>3</sub>), 72.72 (C-1'), 104.5 (C-1), 112.1 (C-5), 114.2 (C-3'), 117.7 (C-2), 118.9 (CN), 125.4 (C-6), 139.1 (C-2'), 145.6 (C-3), 149.3 (C-4).





waschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P/EE = 100:1  $\rightarrow$  10:1) erhielt man ein 1:1 Gemisch der Regioisomere **217** und **218** (934 mg, 4.24 mmol, 47 %) als farblose Flüssigkeit.

**R<sub>f</sub>**: 0.29 (P / EE = 50:1).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 199.0 nm (4.691), 279.0 (3.500).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3550, 2963, 1592, 1518, 1454, 1365, 1279, 1215.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.31, 1.32 ( $2 \times \text{s}$ , zus. 18 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.86, 1.87 ( $2 \times \text{s}$ , zus. 6 H,  $2'$ - $\text{CH}_3$ ), 4.50, 4.54 ( $2 \times \text{s}$ , zus. 4 H,  $1'$ - $\text{H}_2$ ), 5.04, 5.06, 5.12, 5.14 ( $4 \times \text{m}_\text{c}$ , zus. 4 H,  $3'$ - $\text{H}_2$ ), 5.60, 5.69 ( $2 \times \text{s}$ , zus. 2 H, OH), 6.81 ( $2 \times \text{d}$ ,  $J = 8.4$  Hz, zus. 2 H,  $3\text{-H}^{217}$ ,  $6\text{-H}^{218}$ ), 6.86 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 2 H,  $4\text{-H}^{217}$ ,  $5\text{-H}^{218}$ ), 7.04 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2 H,  $3\text{-H}^{218}$ ,  $6\text{-H}^{217}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.36, 19.41 ( $2'$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 31.40, 31.51 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 34.17, 34.32 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 72.70, 72.74 (C-1'), 109.8, 111.5, 112.2, 113.9, 116.4, 118.1 (C-3, C-6, C-4<sup>217</sup>, C-5<sup>218</sup>), 113.1, 113.3 (C-3'), 140.6, 140.7, 143.2, 143.4, 143.4, 144.9, 145.1, 145.2 (C-2', C-1, C-2, C-5<sup>217</sup>, C-4<sup>218</sup>).

**MS** (DCI, 200 eV):  $m/z$  (%) = 458.4 (5) [ $2\text{M}+\text{NH}_4$ ]<sup>+</sup>, 255.2 (63) [ $\text{M}+\text{NH}_3+\text{NH}_4$ ]<sup>+</sup>, 238.2 (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ]<sup>+</sup>.

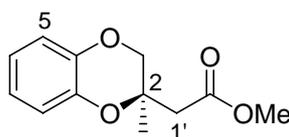
**C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>** (220.31)

ber.: 243.1356

gef.: 243.1355, [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

## 12 Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Allyloxyphenole 204–218

### 12.1 (2*R*)-(2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäuremethylester (219a)



#### 12.1.1 CO-Atmosphäre (219a)

Allyloxyphenol **204** (35 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.), (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) und *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) wurden in MeOH (1.5 mL) gelöst und unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 50:1) wurde Benzodioxin **219a** (32 mg, 0.15 mmol, 67 %) als farbloses Öl erhalten.

**HPLC (A):** Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99:1, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R$  = 12.03 min ((-)-**219a**),  $t_R$  = 13.96 min ((+)-**219a**),  $ee$  = 95 %  $ee$ .

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -15.2^\circ$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

#### 12.1.2 Mo(CO)<sub>6</sub> als CO-Quelle (219a)

Eine Lösung von Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) in MeOH (1.5 mL) wurde 30 Minuten bei 60 °C gerührt, dann mit *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) versetzt und weitere 10 Minuten bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde Mo(CO)<sub>6</sub> (28 mg, 0.11 mmol, 0.5 Äq.) und Allyloxyphenol **204** (35 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 5 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung

(3 × 10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 20:1) wurde der Methylester **219a** (37 mg, 0.17 mmol, 78 %) als farbloses Öl erhalten.

**HPLC (A):** Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99:1, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R = 12.95$  min ((-)-**219a**),  $t_R = 14.49$  min ((+)-**219a**),  $ee = 76$  %  $ee$ .

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -11.2^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**R<sub>f</sub>:** 0.35 (P / Et<sub>2</sub>O = 9:1).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 277.5 nm (3.164), 218 (3.559), 200 (2.047).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2926, 1742, 1494, 1262, 748.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.46$  (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.66 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H, 1'-H<sub>a</sub>), 2.75 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H, 1'-H<sub>b</sub>), 3.69 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 4.25 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 6.80–6.92 (m, 4 H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.38$  (2-CH<sub>3</sub>), 40.18 (C-1'), 51.77 (OCH<sub>3</sub>), 69.48 (C-3), 76.36 (C-2), 117.0, 117.6 (C-5, C-8), 121.2, 122.0 (C-6, C-7), 141.9 (C-4a), 142.1 (C-8a), 170.2 (C=O).

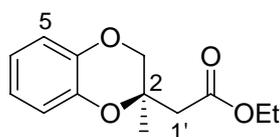
**MS** (DCI, 200 eV):  $m/z$  (%) = 462.3 [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 294.2 (22) [M+NH<sub>3</sub>+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 240.1 (100) [M+NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

**C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>** (222.24)

ber.: 223.0965

gef.: 223.0965, [M+H]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

## 12.2 (2*R*)-(2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure-ethylester (219b)



Eine Lösung von Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu\text{mol}$ , 0.4 Äq.) in EtOH (1.5 mL) wurde 30 Minuten bei 60 °C gerührt, dann mit *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) versetzt und weitere 10 Minuten bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  (28 mg, 0.11 mmol, 0.5 Äq.) und Allyloxyphenol **204** (35 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 10 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung ( $3 \times 10 \text{ mL}$ ) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P /  $\text{Et}_2\text{O}$  = 20:1) wurde der Ethylester **219b** (34 mg, 0.14 mmol, 67 %) als farbloses Öl erhalten.

**HPLC (A)**: Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99:1, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R = 10.61 \text{ min}$  ((-)-**219b**),  $t_R = 12.69 \text{ min}$  ((+)-**219b**),  $ee = 77 \% ee$ .

**R<sub>f</sub>**: 0.45 (P /  $\text{Et}_2\text{O}$  = 9:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -16.7^\circ$  ( $c = 0.15$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 277.5 nm (3.431), 218.5 (3.799), 200 (4.642).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2982, 1734, 1495, 1371, 1263, 1048, 749.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.26$  (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.46 (s, 3 H, 2- $\text{CH}_3$ ), 2.64 (d,  $J = 15.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 1'- $\text{H}_a$ ), 2.73 (d,  $J = 15.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 1'- $\text{H}_b$ ), 3.95 (d,  $J = 11.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 4.15 (q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.26 (d,  $J = 11.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 6.80–6.91 (m, 4 H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.13$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 21.35 (2- $\text{CH}_3$ ), 40.48 (C-1'), 60.66 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 69.88 (C-3), 72.72 (C-2), 117.0, 117.6 (C-5, C-8), 121.2, 121.9 (C-6, C-7), 141.9 (C-4a), 142.2 (C-8a), 169.8 (C=O).

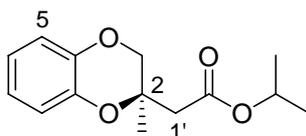
**MS** (DCI, 200 eV):  $m/z$  (%) = 490.4 (76) [ $2\text{M}+\text{NH}_4$ ]<sup>+</sup>, 254.2 (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ]<sup>+</sup>.

$C_{13}H_{16}O_4$  (236.26)

ber.: 259.0941

gef.: 259.0941,  $[M+Na]^+$  (ESI-HRMS).

### 12.3 (2*R*)-(2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure-*iso*-propylester (219c)



Eine Lösung von Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) in *i*-PrOH (1.5 mL) wurde 30 Minuten bei 60 °C gerührt, dann mit *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) versetzt und weitere 10 Minuten bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde  $Mo(CO)_6$  (28 mg, 0.11 mmol, 0.5 Äq.) und Allyloxyphenol **204** (35 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 7 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit  $Et_2O$  ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung ( $3 \times 10$  mL) gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P /  $Et_2O$  = 20:1) wurde der *iso*-Propylester **219c** (38 mg, 0.15 mmol, 70 %) als farbloses Öl erhalten.

**HPLC (A)**: Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99:1, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R$  = 8.20 min ((-)-**219c**),  $t_R$  = 10.53 min ((+)-**219c**), *ee* = 82 % *ee*.

**R<sub>f</sub>**: 0.41 (P /  $Et_2O$  = 10:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -6.6^\circ$  (c = 0.5,  $CHCl_3$ ).

**UV** ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 277.5 nm (3.253), 219 (3.617), 200.5 (4.654).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2981, 1730, 1495, 1106.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.24, 1.25 (2 × d, *J* = 6.3 Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.45 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.61 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H, 1'-H<sub>a</sub>), 2.69 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H, 1'-H<sub>b</sub>), 3.95 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 4.24 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 5.03 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.80–6.91 (m, 4 H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.13 (2-CH<sub>3</sub>), 21.74, 21.76 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.91 (C-1'), 68.16 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 69.95 (C-3), 72.77 (C-2), 117.0, 117.6 (C-5, C-8), 121.1, 121.9 (C-6, C-7), 142.0 (C-4a), 142.2 (C-8a), 169.3 (C=O).

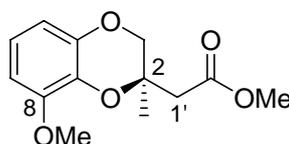
**MS** (DCI, 200 eV): *m/z* (%) = 518.5 (94) [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 268.2 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

**C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>** (250.29)

ber.: 289.0937

gef.: 289.0837, [M+K]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

#### 12.4 (2*R*)-(8-Methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure-methylester (**220a**)



Methoxyphenol **205** (42 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21 μmol, 0.1 Äq.), (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86 μmol, 0.4 Äq.) und *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) wurden in MeOH (1.5 mL) gelöst und unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3 × 10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 5:1) wurde Methoxybenzodioxin **220a** (46 mg, 0.18 mmol, 86 %) als gelbes Öl erhalten.

**HPLC (A)**: Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99:1, Flussrate: 0.8 mL / min, *t<sub>R</sub>* = 11.79 min ((+)-**220a**), *t<sub>R</sub>* = 29.07 min ((-)-**220a**), *ee* = 98 % *ee*.

**R<sub>f</sub>**: 0.25 (P / EE = 10:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -10.0^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 268.5 nm (2.840), 205 (4.655).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2952, 1738, 1598, 1474, 1098, 767.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.44$  (s, 3 H, 2- $\text{CH}_3$ ), 2.64 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1 H, 1'- $\text{H}_a$ ), 2.72 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1 H, 1'- $\text{H}_b$ ), 3.65 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.85 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 4.30 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 6.45–6.50 (m, 2 H, 5-H, 7-H), 6.77 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 6-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.30$  (2- $\text{CH}_3$ ), 39.95 (C-1'), 51.71 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 55.99 ( $\text{OCH}_3$ ), 69.99 (C-3), 72.64 (C-2), 103.7 (C-7), 110.3 (C-5), 120.8 (C-6), 131.7 (C-8a), 142.5 (C-4a), 148.8 (C-8), 170.2 (C=O).

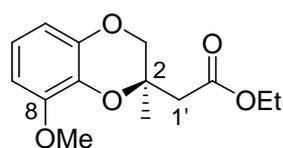
**MS** (DCI, 200 eV):  $m/z$  (%) = 522.4 (24)  $[\text{2M}+\text{NH}_4]^+$ , 270.2 (100)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 253.1 (8)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$  (252.26)

ber.: 291.0629

gef.: 291.0631,  $[\text{M}+\text{K}]^+$  (ESI-HRMS).

## 12.5 (2R)-(8-Methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure-ethylester (220b)



Eine Lösung von Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu\text{mol}$ , 0.4 Äq.) in EtOH (1.5 mL) wurde 30 Minuten bei 60 °C gerührt, dann mit *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) versetzt und weitere 10 Minuten bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  (28 mg, 0.11 mmol, 0.5 Äq.) und Methoxyphenol **205** (42 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 12 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung ( $3 \times 10$  mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum

entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 5:1) wurde der Ethylester **220b** (39 mg, 0.15 mmol, 69 %) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

**HPLC (A):** Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99:1, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R = 11.75$  min ((+)-**220b**),  $t_R 27.45$  min ((-)-**220b**),  $ee = 79$  % *ee*.

**R<sub>f</sub>:** 0.22 (P / Et<sub>2</sub>O = 10:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -5.4^\circ$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**UV (CH<sub>3</sub>CN):**  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 295.5 nm (2.336), 268 (2.929), 205.5 (4.612).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2934, 1732, 1598, 1474, 1098, 1033, 767.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.22$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.63 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1 H, 1'-H<sub>a</sub>), 2.71 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1 H, 1'-H<sub>b</sub>), 3.86 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 4.12 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.30 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 6.45–6.50 (m, 2 H, 5-H, 7-H), 6.78 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 14.10$  (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.27 (2-CH<sub>3</sub>), 40.31 (C-1'), 55.96 (OCH<sub>3</sub>), 60.62 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 70.05 (C-3), 72.67 (C-2), 103.7 (C-7), 110.3 (C-5), 120.8 (C-6), 131.7 (C-8a), 142.6 (C-4a), 148.7 (C-8'), 169.7 (C=O).

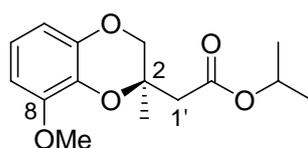
**MS (DCI, 200 eV):**  $m/z$  (%) = 550.5 (19) [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 284.2 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

**C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>** (266.29)

ber.: 305.0786

gef.: 305.0787, [N+K]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

## 12.6 (2*R*)-(8-Methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure-*iso*-propylester (**220c**)



Eine Lösung von Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) in *i*-PrOH (1.5 mL) wurde 30 Minuten bei 60 °C gerührt, dann mit *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) versetzt und wei-

tere 10 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde Mo(CO)<sub>6</sub> (28 mg, 0.11 mmol, 0.5 Äq.) und Methoxyphenol **205** (42 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 10 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3 × 10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / Et<sub>2</sub>O = 5:1) wurde der *iso*-Propylester **220c** (43 mg, 0.16 mmol, 72 %) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

**HPLC (A):** Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99:1, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_R = 13.39$  min ((-)-**220c**),  $t_R = 20.69$  min ((+)-**220c**),  $ee = 82$  %  $ee$ .

**R<sub>f</sub>:** 0.22 (P / Et<sub>2</sub>O = 10:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = +1.5^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 268 nm (2.875), 205.5 (4.634).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2981, 1723, 1598, 1474, 1101.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.20$ , 1.22 (2 × d,  $J = 6.4$  Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.43 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.60 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H, 1'-H<sub>a</sub>), 2.68 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H, 1'-H<sub>b</sub>), 3.86 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 4.28 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 4.99 (sept,  $J = 6.4$  Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.45–6.49 (m, 2 H, 5-H, 7-H), 6.77 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.21$  (2-CH<sub>3</sub>), 21.74, 21.76 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.82 (C-1'), 56.01 (OCH<sub>3</sub>), 68.16 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 70.15 (C-3), 72.72 (C-2), 103.7 (C-7), 110.3 (C-5), 120.8 (C-6), 131.7 (C-8a), 142.6 (C-4a), 148.8 (C-8), 169.2 (C=O).

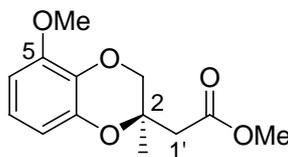
**MS** (DCI, 200 eV):  $m/z$  (%) = 578.5 (38) [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 298.3 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

**C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>** (280.32)

ber.: 319.0942

gef.: 319.0943, [M+K]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 12.7 (2*R*)-(5-Methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure-methylester (**221**)



Methoxyphenol **206** (42 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.), (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu\text{mol}$ , 0.4 Äq.) und *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) wurden in MeOH (1.5 mL) gelöst und unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / EE = 10:1) erhielt man Methoxybenzodioxin **221** (53 mg, 0.21 mmol, 98 %) als gelbes Öl.

**HPLC (A)**: Wellenlänge: Max. Abs., Eluens: Hexan / *iso*-Propanol 99:1, Flussrate: 0.8 mL / min,  $t_{\text{R}} = 16.69$  min ((+)-**221**),  $t_{\text{R}} = 22.32$  min ((-)-**221**),  $ee = 99$  % *ee*.

**R<sub>f</sub>**: 0.25 (P / EE = 10:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.0^{\circ}$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 206.0 nm (4.619), 268.5 (2.820).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2952, 1737, 1597, 1256, 1096, 919, 768.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.49$  (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.68 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1 H, 1'-H<sub>a</sub>), 2.77 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1 H, 1'-H<sub>b</sub>), 3.67 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 4.26 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 6.48, 6.55 (2  $\times$  dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, zus. 2 H, 6-H, 8-H), 6.76 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 7-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.37$  (2-CH<sub>3</sub>), 39.95 (C-1'), 51.78 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.19 (OCH<sub>3</sub>), 69.60 (C-3), 72.88 (C-2), 104.8 (C-6), 109.8 (C-8), 120.1 (C-7), 131.7 (C-4a), 143.0 (C-8a), 149.3 (C-5), 170.4 (C=O).

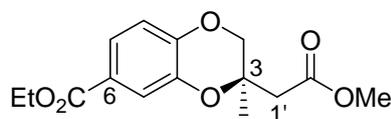
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 526.8 (56) [2M+Na]<sup>+</sup>, 275.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>** (252.26)

ber.: 253.1071

gef.: 253.1072, [M+H]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

### 12.8 (2*R*)-3-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-carbonsäure-ethylester (227)



Phenol **211** (51 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.), (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) und *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) wurden in MeOH (1.5 mL) gelöst und unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 24 Stunden bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / EE = 20:1) erhielt man Benzodioxin **227** (33 mg, 0.11 mmol, 53 %) als farblose Flüssigkeit.

**R<sub>f</sub>**: 0.23 (P / EE = 10:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -37.6^\circ$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 211.0 nm (4.429), 256.0 (4.568), 294.5 (3.652).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2983, 1715, 1589, 1508, 1434, 1295, 1037, 767.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3 H, 3-CH<sub>3</sub>), 2.63 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H, 1'-H<sub>a</sub>), 2.71 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H, 1'-H<sub>b</sub>), 3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, 2-H<sub>a</sub>), 4.29 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 4.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.90 (dd, *J* = 8.8, 1.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.56–7.62 (m, 2 H, 5-H, 7-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.30 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.29 (3-CH<sub>3</sub>), 40.23 (C-1'), 51.85 (OCH<sub>3</sub>), 60.71 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 70.05 (C-2), 72.77 (C-3), 116.8, 119.3 (C-5, C-8), 123.2 (C-7), 124.4 (C-6), 141.4 (C-8a), 146.2 (C-5a), 166.0 (CO<sub>2</sub>Et), 170.0 (C=O).

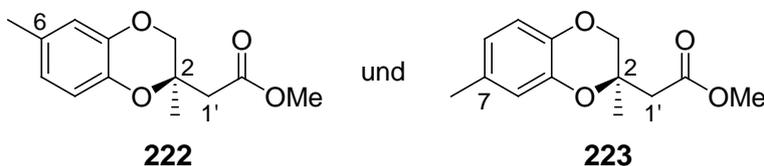
**MS** (ESI): *m/z* (%) = 317.1 (85) [M+Na]<sup>+</sup>, 295.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>** (294.30)

ber.: 317.0996

gef.: 317.0997, [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

**12.9 (2*R*)-2,6-Dimethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäuremethylester (222) und (2*R*)-2,7-Dimethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäuremethylester (223)**



Das Regioisomerengemisch der Phenole **207** und **208** (38 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.), (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) und *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) wurden in MeOH (1.5 mL) gelöst und unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 20:1) wurde ein 1.8:1 Gemisch der regioisomeren Methylbenzodioxine **222** und **223** (50 mg, 0.21 mmol, 99 %) als farbloses Öl erhalten, wobei nicht bestimmt werden konnte, welches Isomer im Überschuss vorliegt.

**R<sub>f</sub>**: 0.6 (P / EE = 5:2).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -15.7^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202.5 nm (5.613), 283.0 (3.446).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2952, 1739, 1507, 1279, 1050, 806.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.44 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.24, 2.25 (2  $\times$  s, zus. 3 H, Ph-CH<sub>3</sub>), 2.61 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H, 1'-H<sub>a</sub>), 2.70, 2.71 (2  $\times$  d, *J* = 15.0 Hz, zus. 1 H, 1'-H<sub>b</sub>), 3.68, 3.69 (2  $\times$  s, zus. 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.88, 3.89 (2  $\times$  d, *J* = 11.3 Hz, zus. 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 4.20, 4.21 (2  $\times$  d, *J* = 11.3 Hz, zus. 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 6.62–6.79 (m, 3 H, 3  $\times$  Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.44, 20.50 (Ph-CH<sub>3</sub>), 21.17 (2-CH<sub>3</sub>), 40.00, 40.07 (C-1'), 51.65 (OCH<sub>3</sub>), 69.82, 69.87 (C-3), 72.45, 72.66 (C-2), 116.7, 117.3, 117.4, 118.0 (C-5), 121.9, 122.6 (C-7), 131.0, 131.7 (C-6), 139.7, 140.0, 141.7, 141.9 (C-4a, C-8a), 170.6 (C=O).

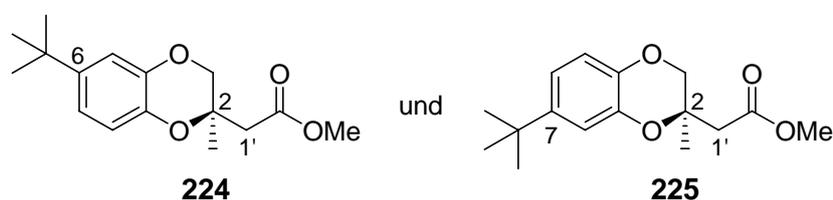
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 259.1 (100)  $[M+Na]^+$ , 237.1 (35)  $[M+H]^+$ .

**C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>** (236.26)

ber.: 237.1121

gef.: 237.1124,  $[M+H]^+$  (ESI-HRMS).

**12.10 (2R)-6-tert-Butyl-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure-methylester (224) und (2R)-7-tert-Butyl-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure-methylester (225)**



Das Regioisomerengemisch der Phenole **217** und **218** (47 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.), (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) und *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) wurden in MeOH (1.5 mL) gelöst und unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / EE = 20:1) wurden ein 1:1 Gemisch der beiden Regioisomere **224** und **225** (58 mg, 0.20 mmol, 97 %) als farbloses Öl erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.62 (P / EE = 5:2).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -17.8^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202.0 nm (4.686), 281.0 (3.495).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2962, 1740, 1504, 1283, 1050, 812.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.26$  (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.43, 1.44 ( $2 \times$  s, zus. 3 H, 2- $\text{CH}_3$ ), 2.60, 2.62 ( $2 \times$  d,  $J = 15.0$  Hz, zus. 1 H, 1'- $\text{H}_a$ ), 2.72 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H, 1'- $\text{H}_b$ ), 3.68 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89, 3.90 ( $2 \times$  d,  $J = 11.2$  Hz, zus. 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 4.23, 4.26 ( $2 \times$  d,  $J = 11.2$  Hz, zus. 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 6.74–6.90 (m, 3 H,  $3 \times$  Ph-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.24$  (2- $\text{CH}_3$ ), 31.29 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 34.00, 34.06 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 40.09, 40.13 (C-1'), 51.65 ( $\text{OCH}_3$ ), 69.81, 69.87 (C-3), 72.59, 72.74 (C-2), 114.1, 114.6 (C-5), 116.4, 116.9 (C-8), 118.2, 118.9 (C-6<sup>225</sup>, C-7<sup>224</sup>), 139.6 (C-4a), 141.3, 141.5 (C-8a), 144.7, 145.5 (C-6<sup>224</sup>, C-7<sup>225</sup>), 170.6, 170.7 (C=O).

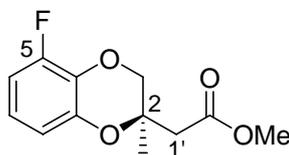
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 579.3 (53)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 301.1 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 278.2 (21)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$**  (278.34)

ber.: 279.1591

gef.: 279.1594,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ESI-HRMS).

### 12.11 (2*R*)-5-Fluor-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäuremethylester (226)



Fluorphenol **210** (39 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu\text{mol}$ , 0.4 Äq.) wurden in MeOH (1.5 mL) gelöst und unter einer  $\text{CO}$ -Atmosphäre (Ballon) für 2.5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung ( $3 \times 10$  mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (P / EE = 10:1) wurde Fluorbenzodioxin **226** (34 mg, 0.14 mmol, 66 %) als gelbes Öl erhalten.

**$R_f$** : 0.30 (P / EE = 80:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -15.0^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 199.0 nm (4.598), 274.5 (2.962), 269.0 (2.999).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1598, 1497, 1315, 1054, 910, 772.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.45 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.63 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1 H, 1'-H<sub>a</sub>), 2.70 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1 H, 1'-H<sub>b</sub>), 3.67 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 4.28 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 6.60 (dt,  $J$  = 8.2, 1.6 Hz, 1 H, 8-H), 6.64 (ddd,  $J$  = 9.5, 8.2, 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.71 (dt,  $J$  = 8.2, 5.9 Hz, 1 H, 7-H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.30 (2-CH<sub>3</sub>), 40.09 (C-1'), 51.38 (OCH<sub>3</sub>), 69.84 (C-3), 73.07 (C-2), 108.1 (d, <sup>2</sup> $J_{C-F}$  = 18.2 Hz, C-6), 112.9 (d, <sup>4</sup> $J_{C-F}$  = 2.8 Hz, C-8), 120.5 (d, <sup>3</sup> $J_{C-F}$  = 9.3 Hz, C-7), 131.1 (d, <sup>2</sup> $J_{C-F}$  = 14.3 Hz, C-4a), 143.5 (d, <sup>3</sup> $J_{C-F}$  = 3.8 Hz, C-8a), 150.1 (d, <sup>1</sup> $J_{C-F}$  = 245.5 Hz, C-5), 170.0 (C=O).

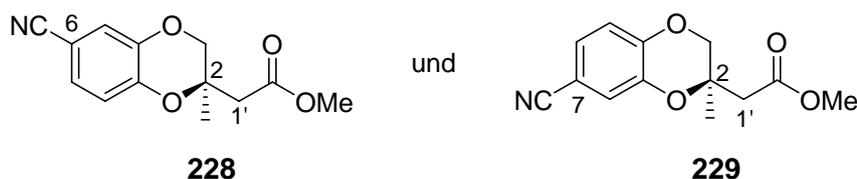
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 263.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 241.1 (27) [M+H]<sup>+</sup>.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>4</sub> (240.23)

ber.: 263.0690

gef.: 263.0693, [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

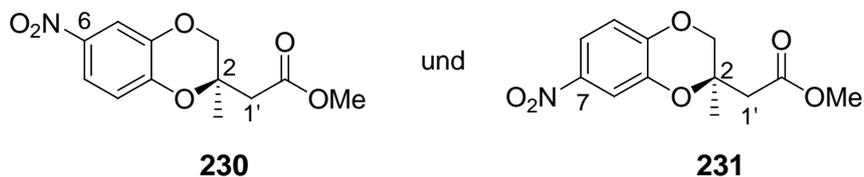
**12.12 (2R)-6-Cyano-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure-methylester (228) und (2R)-7-Cyano-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure-methylester (229)**



Das Gemisch der beiden regioisomeren Cyanophenole **213** und **214** (41 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.), (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) und *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) wurden in MeOH (1.5 mL) gelöst und unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 24 Stunden bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulen-



**12.13 (2*R*)-2-Methyl-6-Nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäuremethylester (230) und (2*R*)-2-Methyl-7-Nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäuremethylester (231)**



Das 4:1-Gemisch der Nitrophenole **215** und **216** (45 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.), (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) und *p*-Benzochinon (93 mg, 0.86 mmol, 4.0 Äq.) wurden in MeOH (1.5 mL) gelöst und unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) für 24 Stunden bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / EE = 20:1) erhielt man ein 4:1 Gemisch der beiden Nitrobenzodioxine **231** und **230** (21 mg, 78  $\mu$ mol, 37 %) als oranges Öl.

**R<sub>f</sub>**: 0.49 (P / EE = 5:2).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = -37.0^\circ$  (c = 0.2, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 214.0 nm (4.144), 242.5 (3.95), 301.0 (3.786), 329.0 (3.78).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1736, 1525, 1346, 1273, 1035, 893, 820, 743.

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 290.1 (21) [M+Na]<sup>+</sup>, 268.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub>** (267.23)

ber.: 290.0635

gef.: 290.0637, [M+Na]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

**Hauptisomer 231:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.49 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.71 (s, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.06 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 4.35 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 6.96–7.00 (m, 1 H, 5-H), 7.73–7.82 (m, 2 H, 6-H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.19 (2-CH<sub>3</sub>), 40.18 (C-1'), 51.97 (OCH<sub>3</sub>), 70.13 (C-3), 73.31 (C-2), 113.8 (C-8), 117.0, 117.4 (C-5, C-6), 141.6, 142.3 (C-4a, C-7), 147.9 (C-8a), 169.7 (C=O).

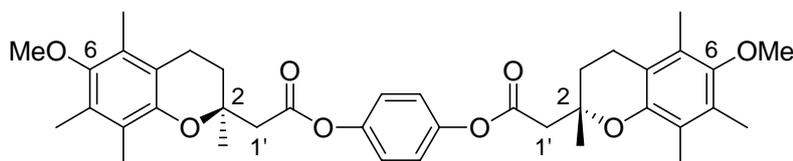
**Mindermengenisomer 230:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.50 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.73 (s, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 4.31 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 6.90–6.93 (m, 1 H, 8-H), 7.73–7.82 (m, 2 H, 5-H, 7-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.28 (2-CH<sub>3</sub>), 40.24 (C-1'), 52.04 (OCH<sub>3</sub>), 69.78, (C-3), 74.30 (C-2), 113.2 (C-5), 117.6, 118.2 (C-7, C-8), 141.6, 142.3 (C-4a, C-6), 148.0 (C-8a), 169.6 (C=O).

### 13 Untersuchungen zur Synthese von Chroman-Dimeren

#### 13.1 (2*R*)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-4-[2-(6-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-acetoxy]-phenylester (188)



*p*-Benzochinon (115 mg, 1.07 mmol, 5.0 Äq.) wurde zu einer Lösung des Methoxyphenols **122** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), Palladiumtrifluoracetat (7.1 mg, 21  $\mu$ mol, 0.1 Äq.) und (*S,S*)-Bn-BOXAX (**69**) (49 mg, 86  $\mu$ mol, 0.4 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) gegeben und die Reaktionsmischung unter einer CO-Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N NaOH-Lösung (3  $\times$  10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P / EE = 20:1) wurde das Dimer **188** (42 mg, 67  $\mu$ mol, 62 %) als weißer Feststoff erhalten. Als ein weiteres Produkt wurde auch das entsprechende Anhydrid **189** (25 mg, 47  $\mu$ mol, 18 %) als weißer Feststoff isoliert.

Analytische Daten für (2*R*)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-4-[2-(6-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-acetoxy]-phenylester (**188**):

**R<sub>f</sub>**: 0.19 (P / EE = 10:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = +11.4^\circ$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 202.0 nm (4.998), 280.0 (3.61), 286.5 (3.649).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1756, 1088.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.51 (s, 6 H, 2  $\times$  2-CH<sub>3</sub>), 1.90 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 2 H, 2  $\times$  3-H<sub>a</sub>), 2.06 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 2 H, 2  $\times$  3-H<sub>b</sub>), 2.08 2.15 2.17 (3  $\times$  s, 9 H, 2  $\times$  5-CH<sub>3</sub>, 2  $\times$  7-CH<sub>3</sub>, 2  $\times$  8-CH<sub>3</sub>), 2.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 4 H, 2  $\times$  4-H<sub>2</sub>), 2.83 (s, 4 H, 2  $\times$  1'-H<sub>2</sub>), 3.64 (s, 6 H, 2  $\times$  OCH<sub>3</sub>), 7.08 (s, 8 H, 4  $\times$  Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.68, 11.82, 12.54 (2 × 5-CH<sub>3</sub>, 2 × 7-CH<sub>3</sub>, 2 × 8-CH<sub>3</sub>), 20.47 (2 × C-4), 24.75 (2 × 2-CH<sub>3</sub>), 31.34 (2 × C-3), 44.01 (2 × C-1'), 60.38 (2 × OCH<sub>3</sub>), 73.56 (2 × C-2), 117.1 (2 × C-4a), 122.4 (4 × Ph-CH), 123.2 (2 × C-8), 125.9 (2 × C-5), 128.2 (2 × C-7), 146.9 (2 × C-8a), 148.0 (2 × Ph-C), 149.9 (2 × C-6), 169.0 (2 × C=O).

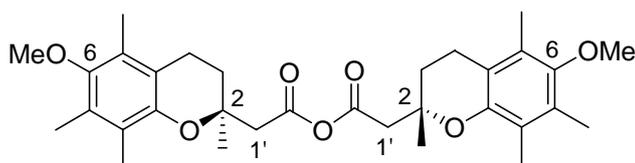
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 1278.7 (20) [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 653.3 (30) [M+Na]<sup>+</sup>, 648.4 (75) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 631.3 (69) [M+H]<sup>+</sup>.

**C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>O<sub>8</sub>** (630.77)

ber.: 669.2824

gef.: 669.2822, [M+K]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

Analytische Daten für Di[(2R)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)]-essigsäureanhydrid (**189**):



**R<sub>f</sub>**: 0.32 (P / EE = 10:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20} = +7.1^\circ$  (c = 0.35, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.43 (s, 6 H, 2 × 2-CH<sub>3</sub>), 1.89 (dt,  $J$  = 13.6, 6.8 Hz, 2 H, 2 × 3-H<sub>a</sub>), 2.02 (dt,  $J$  = 13.6, 6.8 Hz, 2 H, 2 × 3-H<sub>b</sub>), 2.03 2.11 2.14 (3 × s, 9 H, 2 × 5-CH<sub>3</sub>, 2 × 7-CH<sub>3</sub>, 2 × 8-CH<sub>3</sub>), 2.58 (m<sub>c</sub>, 4 H, 2 × 4-H<sub>2</sub>), 2.68 (s, 4 H, 2 × 1'-H<sub>2</sub>), 3.60 (s, 6 H, 2 × OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.63, 11.72, 12.48 (2 × 5-CH<sub>3</sub>, 2 × 7-CH<sub>3</sub>, 2 × 8-CH<sub>3</sub>), 20.35 (2 × C-4), 24.54 (2 × 2-CH<sub>3</sub>), 30.97 (2 × C-3), 44.46 (2 × C-1'), 60.34 (2 × OCH<sub>3</sub>), 73.31 (2 × C-2), 116.9 (2 × C-4a), 123.1 (2 × C-8), 125.9 (2 × C-5), 128.2 (2 × C-7), 146.7 (2 × C-8a), 149.9 (2 × C-6), 166.1 (2 × C=O).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 577.3 (98) [M+K]<sup>+</sup>, 561.3 (76) [M+Na]<sup>+</sup>, 556.3 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

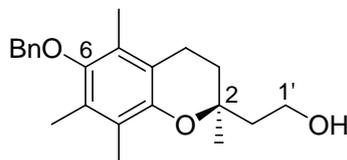
**C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>O<sub>7</sub>** (538.67)

ber.: 577.2562

gef.: 577.2562, [M+K]<sup>+</sup> (ESI-HRMS).

## 14 Formale Totalsynthese von Vitamin E

### 14.1 (*S*)-6-Benzoyloxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-ethanol (**232**)



Eine Suspension aus  $\text{LiAlH}_4$  (7.4 mg, 0.19 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.5 mL) wurde auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und langsam eine Lösung der Esters **184a** (65 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.5 mL) zugetropft. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 1 weitere Stunde bei dieser Temperatur. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (3 mL) beendet, die wässrige Phase mit EE ( $2 \times 10\text{ mL}$ ) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (P /  $\text{Et}_2\text{O}$  = 2:1) erhielt man den Alkohol **232** (63 mg, 0.18 mmol, quant.) als farblosen Feststoff.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.5^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 204.0 nm (4.741), 287.5 (3.355).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2929, 1455, 1374, 1253, 1088, 735, 698.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.33$  (s, 3 H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.76–2.05 (m, 4 H, 3- $\text{H}_2$ ), 2.13 2.21 2.26 ( $3 \times$  s, 9 H, 5- $\text{CH}_3$ , 7- $\text{CH}_3$ , 8- $\text{CH}_3$ ), 2.67 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2 H, 4- $\text{H}_2$ ), 2.71 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H, OH), 3.88 (dd,  $J = 11.1, 6.0$  Hz, 1 H, 2'- $\text{H}_a$ ), 3.97 (dd,  $J = 11.1, 6.5$  Hz, 1 H, 2'- $\text{H}_b$ ), 4.73 (s, 2 H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$ ), 7.34–7.46 (m, 3 H,  $3 \times \text{Ph-H}$ ), 7.53–7.55 (m, 2 H,  $2 \times \text{Ph-H}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.88, 11.95, 12.78$  (5- $\text{CH}_3, 7\text{-CH}_3, 8\text{-CH}_3$ ), 20.35 (C-4), 23.23 (2- $\text{CH}_3$ ), 31.61 (C-3), 41.91 (2'), 58.95 (C-1'), 74.63 ( $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$ ), 75.38 (C-2), 117.4 (C-4a), 122.6 (C-8), 126.16 (C-5), 127.6 (Ph- $\underline{\text{CH}}$ ), 127.7 (Ph- $\underline{\text{CH}}$ ), 128.1 (C-7), 128.4 (Ph- $\underline{\text{CH}}$ ), 137.7 (Ph- $\underline{\text{C}}$ ), 147.1 (C-6), 149.1 (C-8a).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 341.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 363.2 (53)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 703.4 (25)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3$**  (340.56)

ber.: 358.2377

gef.: 258.2375,  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  (ESI-HRMS).

## ANHANG

### 1 Hochdruckzelle

Die verwendete Hochdruckzelle ist bis zu Drücken von 3500 bar und Temperaturen von 350 °C einsetzbar.<sup>94</sup>

#### 1.1 Aufbau

Der hohlzylindrische Zellkörper (Werkstoff RGT 601, Werkstoffnr. 2.4668, Arbed Saarstahl) hat eine Länge von 100 mm, einen Außendurchmesser von 80 mm und einen Innendurchmesser von 22 mm. Die Dichtung erfolgt durch konische Stempel (4) (Werkstoff RGT 12, Werkstoffnr. 2.4969, Arbed Saarstahl), die durch Flansche (2) (Werkstoffnr. 2.4668) mit sechs Schrauben (1) (Werkstoffnr. 2.4969) an den Zellkörper gepresst werden. Die Öffnungswinkel der Konen betragen 78°, die der Stempel 75°, so dass die Innenkante des Zellkörpers gegen die Fläche des Stempels dichtet. Die Länge der verwendeten Stempel bestimmt die Länge des Probenraumes. Zum Anschluss von Hochdruckkapillaren (Außendurchmesser 1/4 Zoll, Nova Swiss) und zur Einführung eines Thermoelements MT bis an die Messschicht stehen vier Bohrungen (1.5 mm Durchmesser) zur Verfügung.

#### 1.2 Temperaturerzeugung

Zur Temperaturmessung wird ein Thermoelement (5) (Nickel-Chrom gegen Nickel-Chromel-Alumel, CIA S250, CGE Alsthom) über eine Bohrungen direkt bis an die optische Meßschicht eingeführt. Nicht benötigte Kapillarbohrungen werden durch Blindstopfen verschlossen. Die Heizung der Hochdruckzelle erfolgt elektrisch mit Mantelheizleitern (3) (Pyrolyn-M, 16  $\Omega$  m<sup>-1</sup>, Les Cables de Lyon), die in einer über die Zelle geschobenen Messingmatrix eingelassen sind. Die Temperatur wird während eines Experiments über einen PID-Regler (Eurotherm 820) auf  $\pm 0.3$  K konstant gehalten.

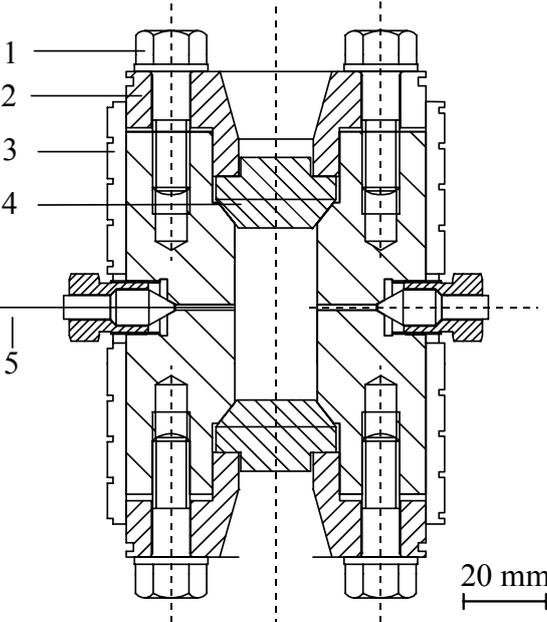


Abbildung 122. Schnittbild durch die Hochdruckzelle.

## 2 Abkürzungen und Akronyme

Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalente
AIBN	$\alpha,\alpha'$ -Azoisobutyronitril
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
COSY	Correlated Spectroscopy
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	Direkte Chemische Ionisation
DDQ	Dichlordicyano- <i>p</i> -benzoquinon
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>Ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EE	Essigsäureethylester
ESI	Elektronen-Spray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
<i>i</i>	iso
<i>i</i> -Pr	Isopropyl
IR	Infrarot-Spektrometrie
<i>m</i>	meta
kat.	katalytische Mengen
konz.	konzentriert
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie

---

MW	Mikrowellenreaktor
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
PE	Petrolether des Siedebereiches 40-80 °C
Ph	Phenyl
pyr	Pyridin
R <sub>f</sub>	Retentionswert für DC
R <sub>t</sub>	Retentionszeit für HPLC
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
<i>tert</i>	tertiär
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
UV	Ultraviolett-Spektrometrie

### 3 Literatur

<sup>1</sup> <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1909/ostwald-bio.html>.

<sup>2</sup> <http://www.catalysis.de/Forschung.6.0.html>.

<sup>3</sup> J. M. Thomas, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 963–989.

<sup>4</sup> a) S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1–22; b) A. M. Klivanov, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 114–120.

<sup>5</sup> B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.

<sup>6</sup> a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 4; 304–322; c) L. F. Tietze, F. Haunert in: *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Fögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 40; d) L. F. Tietze, *Nachr. Chem. Lab.* **1997**, *45*, 1181–1187; e) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; f) L. F. Tietze, *Chem. Ind.* **1995**, 453–457; g) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170.

<sup>7</sup> a) L. F. Tietze, N. Rackelmann, I. Müller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2722–2731; b) L. F. Tietze, N. Rackelmann, *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **2004**, 468–477; c) L. F. Tietze, N. Rackelmann in: *Multicomponent Reactions* (Hrsg.: J. Zhu, O. Binaymé), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 121–168; d) L. F. Tietze, Y. Zhou, E. Töpken, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2247–2252; e) L. F. Tietze, Y. Zhou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2076–2078; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2045–2047; f) L. F. Tietze, J. Bachmann, J. Wichmann, Y. Zhou, T. Raschke, *Liebigs Ann./Receuil* **1997**, 881–886; g) L. F. Tietze, J. Bachmann, J. Wichmann, O. Burkhardt, *Synthesis*, **1994**, 1185–1194; h) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Org. Synth.* **1992**, *71*, 167–174; i) L. F. Tietze, U. Beifuss, M. Ruther, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3120–3129; j) L. F. Tietze, J. Bachmann, W. Schul, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 983–985.

<sup>8</sup> H. M. Evans, K. S. Bishop, *Science* **1929**, *56*, 650–651.

<sup>9</sup> M. K. Horwitt, *Am. J. Clin. Nutr.* **1986**, *44*, 973–985.

<sup>10</sup> T. Netscher, *Chimia* **1996**, *50*, 563–567.

<sup>11</sup> <http://www.gesundheit.com>.

<sup>12</sup> a) J. E. Packer, *Nature* **1979**, *278*, 737–738; b) G. Vatassary, *Lipids* **1989**, *24*, 1043–1047.

- <sup>13</sup> K. U. Baldenius, L. von dem Bussche-Hünnefeld, E. Hilgemann, P. Hoppe, R. Stürmer, *Ullmans Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1996**, Band A 27, S. 478.
- <sup>14</sup> H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 650–671.
- <sup>15</sup> E. Mizugushi, T. Suzuki, K. Achiwa, *Synlett* **1994**, 929–930.
- <sup>16</sup> V. N. Odinokov, A. Yu. Spivak, G. A. Emel'yanova, G. D. Gamalevich, E. P. Serebryakov, *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 2121–2129.
- <sup>17</sup> R. Barner, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2384–2399.
- <sup>18</sup> L. F. Tietze, K. Schiemann, C. Wegener, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5851–5852.
- <sup>19</sup> T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2121–2124.
- <sup>20</sup> L. F. Tietze, J. Görlitzer, *Synlett* **1997**, *9*, 1049–1050.
- <sup>21</sup> L. F. Tietze, J. Görlitzer, *Synlett* **1996**, *11*, 1041–1042.
- <sup>22</sup> K. Sonogashira, Y. Thoda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- <sup>23</sup> B. M. Trost, D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9074–9075.
- <sup>24</sup> B. M. Trost, N. Asakawa, *Synthesis* **1999**, 1491–1494.
- <sup>25</sup> H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2934.
- <sup>26</sup> K. Takabe, K. Okisaka, Y. Uchiyama, T. Katagiri, H. Yoda, *Chem. Lett.* **1985**, 561–562.
- <sup>27</sup> a) D. R. Threlfall, *Vit. Horm.* **1971**, *29*, 153–200; b) D. R. Threlfall, G. R. Whitstane in *Methods in Enzymology* (Hrsg.: S. P. Colowick, N. O. Kaplan), *Part C, Vol. 18*, Academic Press, New York, London, **1971**, S. 369–396.
- <sup>28</sup> W. Janiszowska, J. F. Pennock, *Vit. Horm.* **1976**, *34*, 77–105.
- <sup>29</sup> J. Soll, G. Schulz, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1979**, *91*, 715–720.
- <sup>30</sup> a) A. Stocker, H. Fretz, H. Frick, A. Rüttimann, W.-D. Woggon, *Bioorg. & Med. Chem.* **1996**, *4*, 1129–1134; b) A. Stocker, A. Rüttimann, W. D. Woggon, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1729–1738.
- <sup>31</sup> Übersichten: a) F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; b) L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim, **1995**; c) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1995**; d) L. S. Hegedus in *Organometallics in Synthesis – A Manual* (Hrsg.: M.

- Schlosser), John Wiley and Sons Ltd, New York, **1994**, Chapter 5; e) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1985**.
- <sup>32</sup> R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526.
- <sup>33</sup> Übersichten: a) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; b) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; c) J.-L. Malleron, J.-C. Fiaud, J.-Y. Legros, *Handbook of Palladium-Catalyzed Organic Reactions*, Academic Press, San Diego, **1997**; d) P. J. Stang, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**; e) T. Jeffery, *Adv. Met. Org. Chem.* **1996**, *5*, 153–260; f) E. Negishi, C. Coperet, S. Ma, S.-Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365–393; g) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2–7; h) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**; i) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473–2506; j) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1985**.
- <sup>34</sup> B. M. Trost, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143–1145.
- <sup>35</sup> R. McCrindle, G. Ferguson, G. J. Arsenault, A. J. McAlees, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 571–572.
- <sup>36</sup> a) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009–3013; b) T. Hayashi, A. Kubo, F. Ozawa, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 421–427; c) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, 2177–2180.
- <sup>37</sup> a) W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C.-P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23–41; b) M. Beller, T. H. Riermeier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 29–36; c) W. A. Herrmann, C. Broßmer, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, K. Öfele, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357–1364; d) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Broßmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992–1993; e) W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989–1992.
- <sup>38</sup> W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2–7.
- <sup>39</sup> a) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417–1419; b) W. Cabri, I. Candiani, S. De Bernardinis, F. Francalanci, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796–5800.
- <sup>40</sup> G. P. C. M. Dekker, C. J. Elsevier, K. Vrieze, P. W. N. M. Leuwen, *Organometallics* **1992**, *11*, 1598–1603.

- 41 T. Sugihara, C. Coperet, Z. Owczarczyk, L. S. Harring, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7923–7924.
- 42 L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971–8977.
- 43 L. F. Tietze, K. Thede, *Synlett* **2000**, *10*, 1470–1472.
- 44 a) K. Weissermel, H.-J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1993**; b) J. Schmidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176–182.
- 45 Ch. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallchemie*, Teubner Studienbücher Chemie, Stuttgart, **1993**.
- 46 M. F. Semmelhack, W. R. Epa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7205–7208.
- 47 I. I. Moiseev, M. N. Vargaftik, Y. K. Syrkin, *Chem. Abstr.* **1960**, *54*, 24350.
- 48 M. F. Semmelhack, C. R. Kim, W. Dobler, M. Meier, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4925–4928.
- 49 M. Roussel, H. Mimoun, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5387–5390.
- 50 T. Hosokawa, S. I. Murahashi, *Heterocycles* **1992**, *33*, 1079–1100.
- 51 Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5063–5064.
- 52 a) E. J. Corey, S. C. Vergil, D. R. Liu, S. Sarshar, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1524–1527; b) E. J. Corey, P. R. Ortiz de Montellano, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4750–4751.
- 53 a) L. F. Tietze, G. Schulz, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 523–529; b) D. J. Chadwick, K. Ackrill, *Biosynthesis of the Tetrapyrrolo-pigments* (Series: Ciba Foundation Symposia), **1994**, *180*.
- 54 E. J. Corey, S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8765–8766.
- 55 L. F. Tietze, J. Wichmann, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1091–1092; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1079–1080.
- 56 L. F. Tietze, K. M. Sommer, J. Zinngrebe, F. Stecker, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 262–264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 257–259.
- 57 L. F. Tietze, U. Beifuss, J. Antel, G.M. Sheldrick, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 739–741.
- 58 L. F. Tietze, N. Rackelmann, G. Sekar, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4386–4389; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4254–4257.
- 59 H. Alper, N. Hamel, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2803–2804.
- 60 P. Cao, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7708–7709.

- 61 K. Kato, M. Tanaka, Y. Yamamoto, H. Akita, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1511–1513.
- 62 C. Frost, J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2015–2018.
- 63 E. Macedo, C. Moberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 549–558.
- 64 a) Kai Thede, *Dissertation*, Göttingen **2001**; b) L. F. Tietze, K. Thede, F. Sannicoló, *Chem. Commun.* **2000**, 583–584.
- 65 a) J. Zinngrebe, *Diplomarbeit*, Göttingen **2003**; b) F. Stecker, *Diplomarbeit*, Göttingen **2004**.
- 66 J. Scott, F. T. Bizarro, D. R. Parrish, G. Saucy, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 290–306.
- 67 a) J. Seibel, *Dissertation*, Göttingen **2000**; b) J. Görlitzer, *Dissertation*, Göttingen **1997**; c) E. Mizuguchi, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1209.
- 68 L. Lombardo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4293–4296.
- 69 a) Y. Uozumi, H. Kyota, E. Kishi, K. Kitayama, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 1603–1606; b) T. D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655–2658.
- 70 K. Sommer, *Dissertation*, Göttingen **2002**.
- 71 M. B. Andrus, D. Asgari, J. A. Sclafani, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9365–9368.
- 72 J.-I. Kim, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9309–9317.
- 73 a) E. Weber, I. Csöreg, B. Stensland, M. Czugler, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3297–3306; b) D. M. Hall, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1242.
- 74 a) G. A. Kraus, M. Taschner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175–1176; b) O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888–890.
- 75 a) J. K. Lohmann, *Dissertation*, Göttingen **2003**; b) L. F. Tietze, J. K. Lohmann, C. Stadler, *Synlett* **2004**, 1113–1116.
- 76 S. Takano, Y. Shimazaki, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3619–3622:  $[\alpha]_D^{20} = -15.99$  (c = 1.15, CHCl<sub>3</sub>).
- 77 K. Zhao, G. Stork, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173–2174.
- 78 L. A. Paquette, Q. Zeng, H.-C. Tsui, J. N. Johnston, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8491–8509.
- 79 S. Bell, B. Wüstenberg, S. Kaiser, F. Menges, T. Netscher, A. Pfaltz, *Science* **2006**, *311*, 642–644.
- 80 C. Stadler, *Diplomarbeit*, Göttingen **2002**.
- 81 T. P. Sura, D. W. H. MacDowell, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4360–4369.

- 82 R. Hong, R. Hoen, J. Zhang, G. Lin, *Synlett* **2001**, 10, 1527–1530.
- 83 T. Benincori, E. Brenna, F. Sannicolò, L. Trimarco, P. Antognazza, E. Cesarotti, F. Demartin, T. Pilati, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6244–6251.
- 84 L. F. Tietze, J. M. Wiegand, C. A. Vock, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4107–4112.
- 85 V. Bocchi, G. Palla, *Synthesis* **1982**, 1096–1097.
- 86 a) H. Braun, *Dissertation*, Göttingen **2006**; b) J. M. Wiegand, *Dissertation*, Göttingen **2003**.
- 87 N. F. K. Kaiser, A. Hallberg, M. Larhed, *J. Comb. Chem.* **2002**, 4 (2), 109–111.
- 88 M. F. Semmelhack, C. Budrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1496–1498.
- 89 Die Autorin dankt Dr. Stefan Jauer für den Aufbau der Hochdruckapparatur.
- 90 a) K. F. Wilckens, *Diplomarbeit* **2006**, Göttingen; b) L. F. Tietze, K. F. Wilckens, S. Yilmaz, F. Stecker, J. Zinngrebe, *Heterocycles* **2006**, 70, 309–319.
- 91 Die Autorin dankt K. F. Wilckens für die Überlassung einiger Allyloxyphenolproben.
- 92 K.-K. Chan, N. Cohen, J. P. De Noble, A. C. Specian, Jr., G. Saucy, *J. Org. Chem.* **1976**, 3497–3515.
- 93 D. D. Perrin, W. L. F. Arnarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Ed., Pergamon Press, Oxford, **1988**.
- 94 M. Buback, C. Hinton in: *High-pressure Techniques in Chemistry and Physics – A practical approach* (Hrsg.: B. W. Holzäpfel and N. S. Isaacs), Oxford University Press: Oxford, **1997**.

## 4 Danksagung

*An dieser Stelle...*

möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der analytischen Abteilungen des Instituts für Organische und Biomolekulare Chemie bedanken die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben: bei Herrn U. Leonhardt, Herrn R. Machinek, Frau C. Siebert, Herrn M. Weitemeyer und Frau C. Zolke von der NMR-Abteilung unseres Instituts für die Aufnahme zahlreicher Kernresonanzspektren und Frau G. Udvarnoki und Herrn Dr. H. Frauendorf danke ich für die gewissenhafte Aufnahme der Massenspektren. Weiterhin danke ich Frau E. Pfeil für das Messen zahlreicher Drehwerte, UV- und IR-Spektren sowie Herrn F. Hambloch für die Messung der Elementaranalysen.

Ich möchte mich auch bei unseren Hausmeistern Wolfram Matthies und Frank Peters bedanken, die mir so einige Pakete auf meinen Schreibtisch gelegt und sich nie über diese "Sondereinsätze" beschwert haben. Ich danke ihnen auch dafür, dass Sie unseren "Denkraum" renoviert und den Doktorwagen restauriert haben. Vielen Dank!

Des Weiteren danke ich den Mitarbeitern der Chemikalienausgabe Herrn H. Tucholla und Herrn R. Schrommek sowie allen Mitarbeitern der Werkstätten.

Ein herzliches Dankeschön geht an alle Mitglieder der Abteilung Tietze für das freundliche Arbeitsklima, ihre Hilfsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit. Den Ansprechpersonen bei Computerfragen, Martina Pretor, Dr. Sascha Hellkamp und Tom Kinzel danke ich für ihre schnelle Hilfe bei EDV-Problemen und Tom ganz besonders für das spitzenmäßige Analytik-Makro, das mir beim Zusammenschreiben sehr viel Zeit gespart hat. Danke! Frau Sabine Schacht danke ich dafür, dass Sie immer ein offenes Ohr für Angelegenheiten jeglicher Art hatte und stets die Übersicht behalten hat.

Des Weiteren bedanke ich mich bei der Arbeitsgruppe Buback vom Institut für Physikalische Chemie unserer Fakultät für die Bereitstellung der Infrastruktur für meine Hochdruckexperimente. Hierbei gilt mein ganz besonderer Dank Herrn Dr. Stephan Jauer, der mich durch seinen unermüdlichen Einsatz und seinen Optimismus immer unterstützt hat.

Meine fleißigen und gewissenhaften Korrekturleser Alexander Grube, Tom Kinzel, Dr. Felix Major, Christian Raith, Thomas Redert, Florian Stecker und Nina Tölle haben sich ebenfalls ein ganz großes Dankeschön verdient.

Der "Buchgruppe", zu der Nina, Felix, Florian, Christian, Tom und Thomas gehören, möchte ich sagen, dass mir das gemeinsame Projekt mit Ihnen sehr viel Spaß gemacht hat. Ihnen, sowie Katja, Anja und Alex danke ich außerdem für die morgendlichen Kaffeerunden, Diskussionen chemischer sowie nicht-chemischer Art und für die vielen Aktivitäten außerhalb des Labors. Dies und vieles mehr werde ich sehr vermissen.

Katja möchte ich auch dafür danken, dass sie mich durch die zahlreichen Aufarbeitungen und Säulen in den letzten Wochen meiner Promotion tatkräftig unterstützt hat.

Schließlich danke ich meinen Eltern und Großeltern, die meinen Wunsch Chemie zu studieren in vielerlei Hinsicht ermöglicht haben. Danke!

Zuletzt gilt mein größter Dank Felix, der in den letzten acht Jahren immer für mich da war und mich durch seine Liebe und sein Verständnis stets unterstützt hat. Danke, dass Du immer an mich geglaubt hast!

Meine akademischen Lehrer waren u. a. die folgenden Professoren und Dozenten:

G. Beuermann, L. Fitjer, U. Klingebiel, W. Knepel, H. Lackner, J. Magull, A. Meller, E. Puschmann, U. Ritter, H. W. Roesky, C. Schneider, J. Schroeder, G. M. Sheldrick, M. Suhm, L. F. Tietze, D. Trzeciok, J. Troe und A. Zeeck

## 5 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Julia Zinngrebe  
Geburtstag: 09.06.1979  
Geburtsort: Eschwege  
Eltern: Willi Zinngrebe und Elke Zinngrebe, geb. Hieronimus  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig

### Schulbildung

1985–1989 Grundschule, Abterode  
1989–1995 Friedrich-Wilhelm-Schule, Eschwege  
1995–1998 Oberstufengymnasium, Eschwege  
24.06.1998 Allgemeine Hochschulreife

### Studium

10/1998 Beginn des Studiums der Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen  
27.04.2001 Diplomvorprüfung  
04/2002–07/2002 Forschungsprojekt am Department of Chemistry der University of Manchester unter der Leitung von Prof. Dr. J. P. Clayden über "*Stereochemical Relays in Alkyl Benzenes*"  
01/2003–07/2003 Diplomarbeit am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h. c. Lutz F. Tietze über die "*Enantioselektive Palladium-katalysierte Synthese von Vitamin E*"  
08.09.2003 Diplomprüfung  
11/2003–10/2006 Dissertation am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h. c. Lutz F. Tietze über die "*Enantioselektive Totalsynthese von Vitamin E und Entwicklung neuartiger stereoselektiver Domino-Reaktionen*"  
16.01.2007 Rigorosum





