

**Entwicklung Zirconocen-basierter Methoden zur
C,C-Bindungsknüpfung und
deren Anwendung in der Totalsynthese von
(+)-Guignardon A**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doktor der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

M.Sc. Stephan Werner Weidemüller

aus Marburg/Lahn

Marburg/Lahn 2023

Die vorliegende Dissertation wurde in der Zeit von Juni 2019 bis September 2023 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Paul Theo von Zezschwitz angefertigt.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg
(Hochschulkennziffer 1180) als Dissertation angenommen am:

Erstgutachter: Prof. Dr. Paul Theo von Zezschwitz

Zweitgutachter: Prof. Dr. Armin Geyer

Eingereicht am: 08.09.2023

Tag der Disputation: 18.10.2023

Für Papa

Danksagung

Ich blicke zurück auf vier Jahre Promotion, mit Höhen und Tiefen, Erfolgen und Misserfolgen. Während dieser Zeit wurde ich von vielen Menschen begleitet, die mir diese Arbeit erleichtert haben und die folgenden Zeilen möchte ich nutzen, um ihnen meinen Dank auszusprechen.

Mein Dank gilt zuerst Herrn **Prof. Dr. Paul Theo von Zezschwitz** für die Ermöglichung dieser Dissertation, die sehr guten Arbeitsbedingungen in der Gruppe und die Ratschläge aus unseren fachlichen Gesprächen. Besonders dafür, dass ich die Thematik der Arbeit mitbestimmen durfte und stets Zuspruch und Rückhalt erhalten habe, möchte ich mich bedanken. Die mir ermöglichten Freiheiten in meiner Forschung und der nahezu freundschaftliche Umgang haben für mich das Besondere an der Arbeitsgruppe ausgemacht.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens möchte ich mich bei Herrn **Prof. Dr. Armin Geyer** bedanken. Den weiteren Mitgliedern der Prüfungskommission danke ich ebenso für deren bereitwillige Teilnahme.

Susanne Schellenberg und **Martina Pfeiffer** möchte ich für die Hilfe bei jeglichen nicht-chemischen und organisatorischen Belangen danken. Ihr tragt einen großen Teil dazu bei, dass in den Arbeitskreisen alles reibungslos ablaufen kann.

Den Mitarbeitern der **NMR-Abteilung** um Frau **Dr. Xiulan Xie** und der **Massenabteilung** um Herrn **Dr. Uwe Linne** möchte ich für die Messung der schier endlosen Anzahl an Aufträgen danken. Ebenfalls danke ich den Mitarbeitern der **Chemikalien-** und **Verbrauchsmaterialausgabe** um Herrn **Harald Gockel** für die Unterstützung des Forschungsalltags.

Ein besonderer Dank geht an meine jahrelangen Laborkollegen **Juliane Gaß** und **Paul Beller**. Es war eine Freude mit euch zu arbeiten, zu lachen und sich über Reaktionen und allerlei anderes aufzuregen. Auch wenn ich bis zum heutigen Tag nicht genau weiß welche Uhrzeit „dreiviertel neun“ ist und die Kommunikation durch deinen krassen Dialekt erschwert wurde, bin ich froh mit dir, **Juliane**, das Team Zezschwitz gebildet zu haben. **Paul** möchte ich zum einen für die vielen Anregungen und Tipps fachlicher Art danken. Du bist wahrlich ein laufendes Lexikon für Namensreaktionen. Zum anderen bedanke ich mich für die beknackten Gespräche, deine Teilnahme am „Meme-der-Woche“ (ging immerhin ganze zwei Wochen) und die herrlich lautstarken „Diskussionen“ zu allerlei Themen (besonders Destillationen) die **Juliane** immer mit einem „können wir uns nicht alle liebhaben“ quittiert hat.

Komplettiert wurde unser Labor durch **Fabian „FaKo“ Kolar**. Danke für die Bombenstimmung und natürlich auch dafür, dass du meinen Vertieferabzug so gewissenhaft geölt hast. Auch wenn du von Fußball keine Ahnung hast und morgens viel zu laut bist, war es eine Freude mit dir zu arbeiten.

Allen momentanen und ehemaligen Mitgliedern des AK Koert, besonders **Timo Watzenborn, Niklas Klangwart, Eric Kerste, Caro(lin) Kalff, Peter Sušnik, Michel Blitz, Evelyn Zhang, Christoph Middel, Chun-Ho Ip, Lukas Zygalski, Matthias Tripp, Ruth Kenmogne, Oliver Czech, Theodor Peez, Veronika Schmalz, Jannik Meinecke, Philipp Hofmann, Dominik Scharf** und **Tobias Itzenhäuser** danke ich für die lustigen Mittagspausen, die entspannten Runden in der Kuchenecke und die gelegentliche Teilnahme beim Kickern. Besonderer Dank geht an **Evelyn** und **Dominik** für das Anmelden am IR-Spektrometer, euch widme ich alle IR-Spektren!

Meinen Vertiefern **Dominik Scharf, Timo Watzenborn, FaKo, Maximilian Keiß, Doris Ndoungueu Nde, Paul Moths, Luisa Schäfer** und **Nathalie Oliveira**, sowie meinem Bacheloranden **Alexander Conrad** danke ich für die motivierte und engagierte Mitarbeit an meiner Forschung.

Meinen **Freunden** außerhalb der Uni und meiner **Familie** danke ich für die Unterstützung vor, während und sicherlich auch nach meiner Promotion.

Am meisten danke ich meinen **Eltern** für den bindungslosen Rückhalt und die Ermutigung bei all meinen Entscheidungen. Ihr habt mich zu dem Menschen erzogen der ich bin und habt erheblichen Anteil an der Entstehung dieser Arbeit.

Die letzten Zeilen meiner Danksagung gelten meiner Frau **Julia**. Wir haben zusammen das Studium gepackt und du hast mich die letzten vier Jahre während der Promotion ertragen. Ich kann nur schwer in Worte fassen, wie viel Kraft du mir gibst und wie viel Last du von meinen Schultern nimmst. Ich danke dir für jeden Tag, den wir miteinander verbracht haben und freue mich auf unsere gemeinsame Zukunft.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	- 1 -
1.1 Schwerpunkte der organischen Forschung - Methodenentwicklung.....	- 2 -
1.1.1 Konjugierte Addition an α,β -ungesättigte Carbonylen.....	- 3 -
1.1.1.1 Kupfer vermittelte konjugierte Addition.....	- 5 -
1.1.1.2 Rhodium-vermittelte konjugierte Addition.....	- 11 -
1.1.2 Kreuzkupplungsreaktionen zur C,C-Bindungsknüpfung	- 18 -
1.1.2.1 Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen	- 19 -
1.1.2.2 Die NEGISHI-Kupplung	- 23 -
1.2 Schwerpunkte der organischen Forschung – Naturstoffe.....	- 25 -
2. Beiträge zur Totalsynthese von (+)-Guignardon A	- 27 -
2.1 Zielsetzung und Retrosynthese	- 33 -
2.2 Synthesedurchführung	- 37 -
2.2.1 Synthese des Dienophil-Bausteins 90 und Methodenentwicklung	- 37 -
2.2.1.1 Methodenentwicklung: Rhodium-katalysierte 1,4-Addition	- 40 -
2.2.1.2 Oxidativer Abbau der Seitenkette	- 63 -
2.2.1.3 Methodenentwicklung: Palladium-katalysierte Kreuzkupplung.....	- 69 -
2.2.2 Synthese des Dien-Bausteins 89	- 91 -
2.2.2.1 Durchführung der ROUSH-Route.....	- 92 -
2.2.2.2 Durchführung der LOU-Route.....	- 95 -
3. Semisynthese von Seconeolitsin	- 99 -
3.1 Zielsetzung.....	- 100 -
3.2 Synthesedurchführung	- 100 -
4. Zusammenfassung	- 104 -
5. Summary	- 111 -
6. Experimenteller Teil	- 118 -

6.1	Allgemeine Informationen.....	- 118 -
6.1.1	Betreute Abschlussarbeiten	- 118 -
6.1.2	Materialien und Methoden	- 118 -
6.1.2.1	Chromatographie.....	- 119 -
6.1.2.2	Physikalische Daten	- 120 -
6.1.2.3	Berechnung der Ausbeuten von Produkt-Lösungsmittel-Gemischen..	- 122 -
6.1.2.4	Berechnung der Ausbeuten mittels GC.....	- 122 -
6.1.2.5	Mikrowellen-Reaktionen	- 123 -
6.1.3	Sprache	- 123 -
6.1.4	Nummerierung	- 123 -
6.2	Literature known substances	- 124 -
6.3	Experiments	- 125 -
6.3.1	General procedures.....	- 125 -
6.3.2	Rhodium-catalyzed 1,4-Addition	- 127 -
6.3.3	Follow-up Chemistry of the Conjugate Addition.....	- 165 -
6.3.4	Syntheses of the Aryl Nonaflates	- 177 -
6.3.5	NEGISHI-type Cross Coupling Reactions.....	- 191 -
6.3.6	Synthesis of the dienophile building block 90	- 213 -
6.3.7	Synthesis of the diene building block 89	- 224 -
6.3.8	Semi-synthesis of Seconeolitsin.....	- 236 -
7.	Literatur.....	- 241 -

Abkürzungsverzeichnis

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	cat.	<i>catalyzed</i>
10-DAB	10-Deacetylbaecatin III	CC	<i>cross-coupling</i>
abs.	<i>absolute</i>	cod	Cyclooctadien
Ac	Acetyl	COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
acac	Acetylacetonat	Cp	Cyclopentadienyl
ACE-Cl	1-Chlorethylchlorformiat	Cy	Cyclohexyl
alip.	<i>aliphatic</i>	dba	Dibenzylidenaceton
APhos	(4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)-phenyl)-di- <i>tert</i> -butylphosphin	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
aq	<i>aqua</i> , in wässriger Lösung	DC	Dünnschichtchromatographie
Ar	Aryl	DET	Diethyltartrat
ar.	<i>aromatic</i>	d_f	Filmstärke
Aux	Auxiliar	DFT	Dichtefunktionaltheorie
BINAP	[2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl]	DIAD	<i>Diisopropylazodicarboxylat</i>
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol	DIBAL	<i>Diisobutylaluminiumhydrid</i>
Bn	Benzyl	DIPEA	<i>Diisopropylethylamin</i>
brsm	<i>based on recovered starting material</i>	DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
Bu	Butyl	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
Bz	Benzoyl	DMSO	Dimethylsulfoxid
bzw.	beziehungsweise	dppb	1,4-Bis(diphenylphosphino)butan
ca.	<i>circa</i>	dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
calc.	<i>calculated</i>	dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
Cat	Catechol	<i>d.r.</i>	<i>diastereomeric ratio</i>

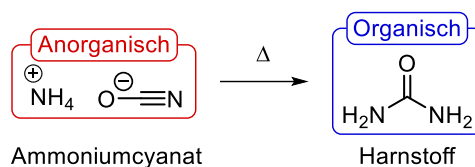
E	Elektrophil	I.D.	Innendurchmesser
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i>	i. e.	<i>id est (that is)</i>
EI	Elektronenstoßionisation	iEDDA	<i>inverse electron-demand DIELS-ALDER reaction</i>
<i>ent</i>	Enantiomer	imid	Imidazol
eq.	<i>equivalents</i>	IR	Infrarot
ESI	<i>elektrospray ionisation</i>	kat.	katalytisch, katalysierte
Et	Ethyl	KK	Kreuzkupplung
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)	L	Ligand, Lösungsmittel
FD	Felddesorption	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
FT	FOURIER-Transformation	LDA	Lithiumdiisopropylamid
GC	Gaschromatographie	LG	<i>leaving group</i>
GC/MS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie- Kopplung	LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
GP	<i>general procedure</i>	M	Metall
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>	<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
HMPA	Hexamethylphosphorsäure- triamid	Me	Methyl
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>	Mes	Mesityl (1,3,5- Trimethylphenyl)
HR	<i>high resolution</i>	MIC	<i>minimum inhibitory concentration</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>	m.p.	<i>melting point</i>
HSAB	<i>hard and soft acids and bases</i>	MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>	MS	Molsieb
IC ₅₀	<i>half maximal inhibitory concentration</i>	MTM	Methylthiomethyl

MW	Mikrowelle	TADDOL	2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenyl-dioxolan-4,5-dimethanol
<i>m/z</i>	Masse pro Ladung	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
n. d.	nicht detektiert	TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
Nf	Nonafluorbutansulfonyl	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon	Tf	Trifluormethansulfonyl
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>	THF	Tetrahydrofuran
NOESY	<i>nuclear Overhauser enhancement spectroscopy</i>	THP	Tetrahydropyranyl
Nu	Nukleophil	TLC	<i>thin layer chromatography</i>
Ph	Phenyl	TLR3	<i>toll-like receptor 3</i>
ppm	<i>parts per million</i>	TMS	Trimethylsilyl, Tetramethylsilan
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat	TON	<i>turnover number</i>
Pr	Propyl	UHP	<i>urea hydrogen peroxide</i>
Py	Pyridin, Pyridyl	üN	über Nacht
quant.	quantitativ	vgl.	vergleiche
R	Rest	X	Halogenid, Pseudohalogenid
rac	racemisch	z. B.	zum Beispiel
RCM	<i>ring-closing metathesis</i>		
R_f	Retentionsfaktor		
RT	Raumtemperatur		
r.t.	<i>room temperature</i>		
sat.	<i>saturated</i>		
SEGPPOS	5,5'-Bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol		
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl		
stb	<i>trans</i> -Stilben		

1. Einleitung

Laut dem „deutschen Universalwörterbuch“ ist die Chemie die „Naturwissenschaft, die die Eigenschaften, die Zusammensetzung u. die Umwandlung der Stoffe u. ihrer Verbindungen erforscht.“^[1] Die kürzere Fassung dieser Definition kann im „Lehrbuch der Anorganischen Chemie“ von HOLLEMAN und WIBERG gefunden werden: „Die Chemie ist die Lehre von den Stoffen und Stoffänderungen.“^[2] Diese moderne Definition der Chemie erfolgte erst im Laufe des 18. Jahrhunderts, nachdem die Erkenntnisse der Alchemie, der praktischen Chemie und der Naturphilosophie nach dem Ende des Mittelalters immer mehr miteinander verschmolzen. Die Alchemisten befassten sich mit dem Versuch, unedle Metalle in Silber und Gold umzuwandeln, ganz im Gegensatz zur praktischen Chemie, die sich mit der Erzeugung von Gütern des täglichen Lebens (z. B. Färberei, Glasherstellung oder Töpferei) befasste. Ebenfalls zu dieser Zeit etablierte sich das heutige Wort „Chemie“ aus dem Begriff „Alchemie“, dessen Herkunft in der Antike und dem griechischen Wort *chymeia* liegt, welches im Zusammenhang mit *chyma* (Metallguss) steht. Im arabischen Raum wurde daraus *kīmiyā*, bzw. *al-kīmiyā* und nach der Übernahme ins lateinische schließlich *alchemia*, also Alchemie.^[3]

Die Forschung in der modernen Chemie lässt sich in mehrere Fachgebiete unterteilen, wobei die verbreitetsten die anorganische, die organische und die physikalische Chemie sind. In den Anfängen der modernen Chemie gab es eine klare Trennung zwischen den Gebieten der Organik und Anorganik. Die Organik sei die Chemie des Lebens, bzw. der Substanzen, die von lebenden Organismen erhalten werden und die Anorganik sei die Chemie der Metalle und Substanzen, die von Mineralien erhalten werden. Die gängige Theorie war, dass die im Labor durchgeführte Herstellung und Umwandlung anorganischer Stoffe nicht auf organische übertragbar sei. Diese Theorie konnte FRIEDRICH WÖHLER 1828 durch die Umsetzung des anorganischen Salzes Ammoniumcyanat in den organischen Harnstoff widerlegen (Schema 1).^[4]



Schema 1: Von WÖHLER entdeckte Umwandlung von Ammoniumcyanat in Harnstoff.^[4]

Durch WÖHLERS Experiment wurde erkannt, dass die Trennung dem Gesamtbild der Chemie nicht gerecht wird und dass alle Substanzen, sowohl die anorganischen als auch die organischen nach denselben Prinzipien erklärt werden können.^[4]

Die heutige Sichtweise auf die organische Chemie lässt sich beschreiben, indem die anfangs genannte Definition der Chemie von HOLLEMAN und WIBERG wie folgt geändert wird: „Die organische Chemie ist die Lehre der Kohlenwasserstoffverbindungen und deren Umwandlungen.“^[5] Dementsprechend befasst sich die organische Chemie mit der Synthese von Kohlenstoff-basierten Molekülen und Materialien, wie Kunst- und Farbstoffen, oder Medikamenten (Abbildung 1).^[6]

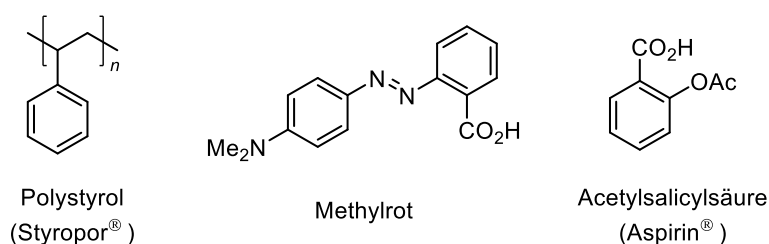


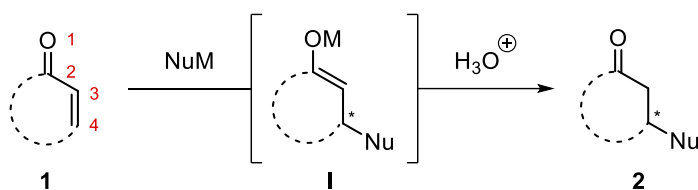
Abbildung 1: Strukturen eines organischen Kunststoffes (Polystyrol), Farbstoffs (Methylrot) und Medikaments (Acetylsalicylsäure).

1.1 Schwerpunkte der organischen Forschung - Methodenentwicklung

Ein wichtiges Feld der organischen Forschung ist die Entwicklung neuer Synthesemethoden, um selektiv neue Bindungen zu knüpfen oder bestehende Bindungen zu brechen. Häufig werden diese neuen Methoden im Rahmen einer Naturstoffsynthese eingesetzt, um zu zeigen, dass diese selektiv auch in einer komplizierten chemischen Umgebung mit verschiedenen funktionellen Gruppen gelingen. Von besonderem Interesse sind Methoden zur Knüpfung neuer C,C-Bindungen, um von einem kleinen Baustein aus das gewünschte Zielmolekül aufzubauen. Heutzutage können organische Chemiker auf eine Reihe etablierter Umsetzungen zurückgreifen, wenn sie vor eben einer solchen Aufgabenstellung stehen. Im Folgenden werden zwei dieser Reaktionsarten vorgestellt und genauer erläutert: die konjugierte Addition von Nucleophilen an α,β -ungesättigte Systeme und die Kreuzkupplung zweier Fragmente unter Metallkatalyse.

1.1.1 Konjugierte Addition an α,β -ungesättigte Carbonylen

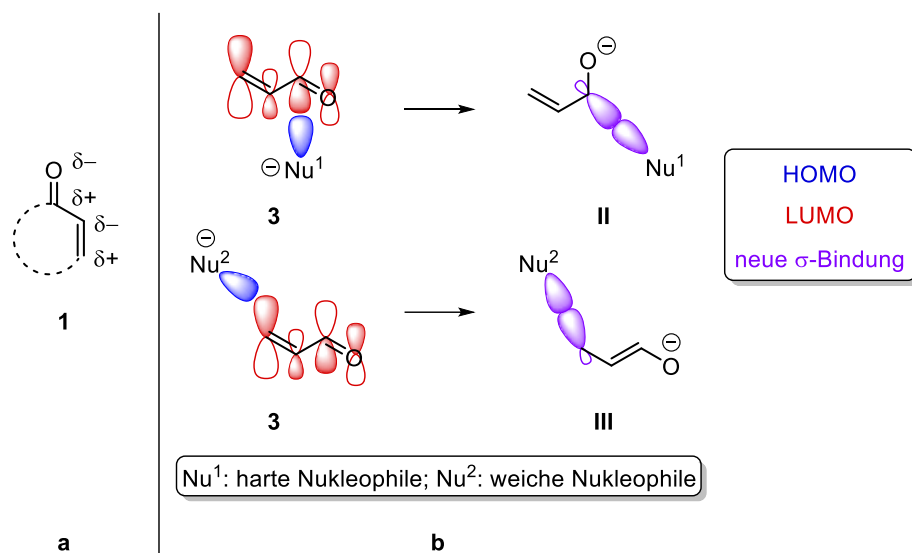
Die konjugierte Addition von Nucleophilen an α,β -ungesättigte Carbonyle **1**, auch 1,4-Addition genannt, ist die Addition eines Nucleophils in β -Stellung zum Carbonyl (Schema 2). Die Bezeichnung 1,4-Addition kann hergeleitet werden, indem die vier Atome des konjugierten Systems aufsteigend vom Sauerstoff aus nummeriert werden. So gesehen wird das Nucleophil an das Kohlenstoffatom **4** addiert und ein teilnehmendes Metall an das Sauerstoffatom **1**, sodass als Zwischenstufe das Enolat **I** entsteht. Nach wässriger Aufarbeitung wird das entsprechende Carbonyl **2** erhalten.



Schema 2: Allgemeiner Reaktionsablauf einer 1,4-Addition.

Der Erste, der genauere Untersuchungen zur konjugierten Addition von stabilisierten Anionen (z. B. Enolaten) an α,β -ungesättigte Carbonyle durchführte, war ARTHUR MICHAEL. Aufgrund seiner Forschungen zu diesem Thema, von denen er erstmals 1887 berichtete, werden konjugierte Additionen auch MICHAEL-Additionen und Enone MICHAEL-Akzeptoren genannt.^[7] Je nach Art des Nucleophils wird die normale MICHAEL-Addition (stabilisierte Kohlenstoff-Nucleophile) weiter unterteilt in oxa- (Sauerstoff-Nucleophile), aza- (Stickstoff-Nucleophile) oder thio-MICHAEL-Addition (Schwefel-Nucleophile).

Um genauer zu verstehen warum und unter welchen Bedingungen eine konjugierte Addition oder eine Addition an das Carbonyl stattfindet, müssen zunächst die elektronischen Eigenschaften und die an der Reaktion teilnehmenden Grenzorbitale betrachtet werden. Durch die Konjugation mit dem Carbonyl wird das Olefin polarisiert. Dadurch ergibt sich für Enon **1** ein System mit alternierenden Partialladungen, in dem der Kohlenstoff in β -Position ebenso wie der Carbonyl-Kohlenstoff partial positiv geladen sind und somit als Elektrophil reagieren (Schema 3a). Als Beispiel für ein Enon, welches mit einem Nucleophil reagiert, ist in Schema 3b das LUMO von Acrolein (**3**) gezeigt.



Schema 3: **a**) Alternierende Partialladungen in Enonen (**1**) und **b**) Grenzorbital-Betrachtung einer 1,2- und einer 1,4-Addition an Acrolein (**3**).^[6]

Eine erste Erklärung, wann bei einer Addition das Alkoxid **II** und wann das Enolat **III** entsteht, liefert das HSAB-Konzept (*hard and soft acids and bases*) von RALPH PEARSON. Dieses ist eine Erweiterung der Säure-Base-Theorie nach LEWIS und klassifiziert Säuren und Basen als hart oder weich. Harte Säuren und Basen sind demnach schlecht polarisierbare kleine Ionen mit hoher Ladungsdichte und weiche Säuren und Basen sind gut polarisierbare große Ionen mit geringer Ladungsdichte. Nach PEARSON reagieren harte Säuren bevorzugt mit harten Basen und umgekehrt.^[8]

Durch die starke Polarisierung des Carbonyl-Kohlenstoffs wird dieser als harte LEWIS-Säure von harten LEWIS-Basen (Nukleophilen) in einer ladungskontrollierten Reaktion (*charge-controlled reaction*) angegriffen.^[9] Da der weniger stark polarisierte β -Kohlenstoff den größten Orbitalkoeffizienten im LUMO besitzt, wird dieser dementsprechend von weichen Nukleophilen in einer grenzorbitalkontrollierten Reaktion (*frontier-controlled reaction*) angegriffen.^[6] Die Polarisierung des Carbonyl-Kohlenstoffs ist stark abhängig von der Art seiner funktionellen Gruppe. So sind Säurechloride und Aldehyde deutlich stärker polarisiert als beispielsweise Amide.

Mittels der Härte des Nukleophils, die nach KLOPMAN berechnet werden kann,^[9] und der Reaktivität bzw. der Polarisierung des Carbonyls lässt sich die Tendenz einer Reaktion zur 1,4-Addition herleiten (Abbildung 2).

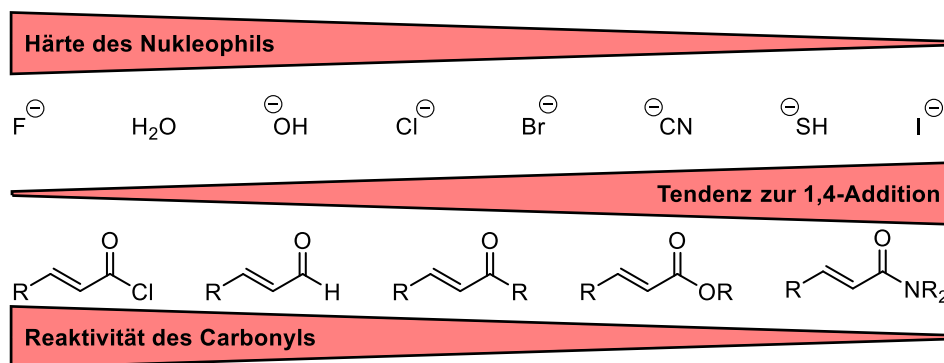


Abbildung 2: Tendenz zur 1,4-Addition in Abhängigkeit der Härte des Nucleophils und der Elektrophilie des Carbonyls.^[6,9]

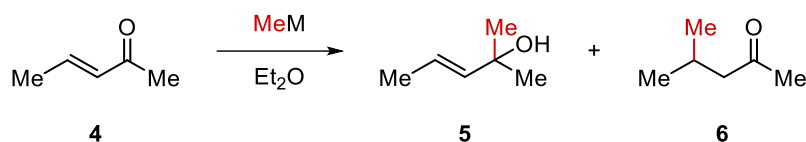
Das HSAB-Prinzip ist allerdings nur eine erste Näherung, um herauszufinden, ob eine 1,2- oder eine 1,4-Addition stattfinden wird. PEARSON beschreibt in seinen Arbeiten, dass „Fehlpaarungen“ auftreten, die mittels seines Konzepts nicht erklärbar sind und es deshalb Effekte gibt, die einen größeren Faktor als die Härte des Ions spielen können, wie z. B. Solvatationseffekte.^[10]

Weitaus wichtigere Parameter, die dazu beitragen, ob eine 1,2- oder 1,4-Addition favorisiert wird, sind solche, die organische Chemiker im Labor steuern können. Neben der bereits erwähnten Reaktivität des Enons können auch sterische Effekte am β -Kohlenstoff die Reaktion zu Gunsten einer 1,2-Addition beeinflussen. Auch die Thermodynamik der Reaktion spielt eine wichtige Rolle. Durch die höhere Polarisierung des Carbonyl-Kohlenstoffs erfolgt die 1,2-Addition schneller und benötigt weniger Aktivierungsenergie, ist also kinetisch kontrolliert. Demgegenüber wird die 1,4-Addition durch thermodynamische Kontrolle der Reaktion begünstigt.^[6] Besonders einfach ist die Differenzierung zwischen 1,2- und 1,4-Addition im Rahmen einer C,C-Bindungsknüpfung mit Metallorganylanen, da durch die Wahl des Metalls eine Steuerung der Reaktion erfolgen kann.

1.1.1.1 Kupfer vermittelte konjugierte Addition

Zur Knüpfung einer neuen C,C-Bindung mittels konjugierter Addition an ein Enon kann neben der MICHAEL-Addition eines stabilisierten Anions auch die Addition eines Metallorganyls durchgeführt werden. Dabei kann durch die Wahl des Metalls sehr gut gesteuert werden, ob das Nucleophil in einer 1,2- oder einer 1,4-Addition reagieren wird (Tabelle 1).^[11]

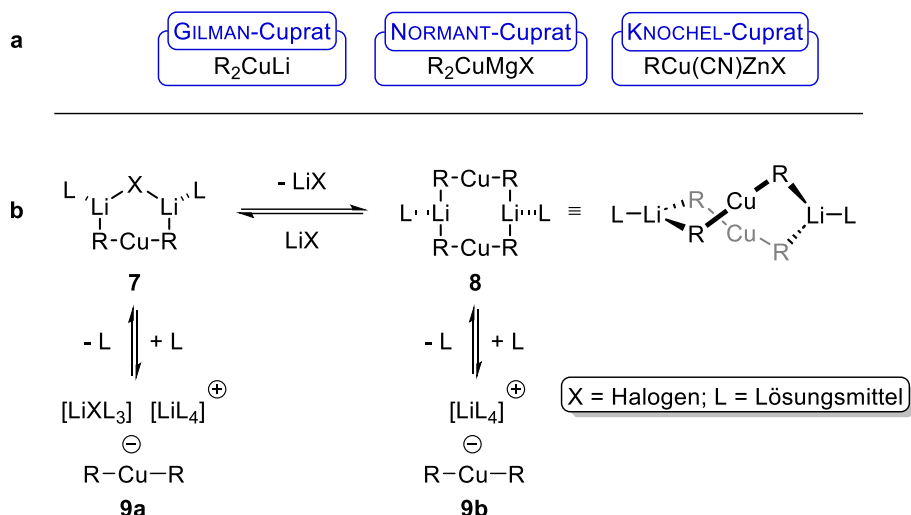
Tabelle 1: Anteil an 1,2- und 1,4-Addition bei der Addition verschiedener Metallorganyle an Enon **4**.^[11]



Eintrag	Metallorganyl MeM	Anteil 1,2-Addukt 5 [%]	Anteil 1,4-Addukt 6 [%]
1	MeLi	>99	<1
2	MeMgBr	86	14
3	Me₂CuLi	<1	>99

Als Beispiel soll hier die Addition eines Metallorganyls an das Enon **4** dienen. Wird Methyllithium addiert, kann fast ausschließlich das 1,2-Addukt **5** erhalten werden (Eintrag 1). Bei der Addition eines GRIGNARD-Reagenzes wird ein Gemisch aus **5** und **6** erhalten (Eintrag 2), wobei die 1,2-Addition präferiert abläuft und bei Verwendung des GILMAN-Cuprats wird ausschließlich das 1,4-Addukt **6** gebildet (Eintrag 3). Die gute 1,2-Selektivität der Addition von Lithiumorganylen hat mehrere Gründe. Zum einen ist der organische Rest ein hartes und starkes Nukleophil, welches nach dem HSAB-Prinzip in einer ladungskontrollierten Reaktion mit dem Carbonyl reagiert, zum anderen spielt die Struktur des Lithiumorganyls eine wichtige Rolle. Liegt es als Kontaktpaar vor, in dem eine C-Li-Bindung existiert, aktiviert das Lithium als LEWIS-Säure das Carbonyl und nur eine 1,2-Addition ist möglich. Wird das Lithium durch koordinierende Lösungsmittel solvatisiert und vom organischen Rest getrennt, sind sogar 1,4-Additionen möglich.^[12,13] Die steigende Tendenz zur 1,4-Addition hin zum Kupfer besteht zum einen, da die Ladungsdichte der Carbanionen durch die steigende Elektronegativität der Metalle (Li: 1.0, Mg: 1.2, Cu: 1.9)^[2] sinkt, diese also weicher werden, und zum anderen aufgrund der unterschiedlichen Mechanismen der Additionen.^[6,12]

Der Mechanismus der GRIGNARD-Addition ist bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt. Der Mechanismus der Addition und die Strukturen von Cupraten wurden hingegen mittels DFT-Berechnungen, NMR-Spektroskopie und Kristallstrukturanalyse weitestgehend erforscht.^[14,15] Cuprate werden aus der Addition von Metallorganylen an Kupfer(I)-Salze gewonnen. Die Unterscheidung von Cupraten erfolgt nach der Anzahl der organischen Reste, die am Kupfer gebunden sind, und dem verwendeten Metallorganyl. GILMAN-Cuprate entstehen durch die Addition von Lithiumorganylen und NORMANT-Cuprate durch die Addition von GRIGNARD-Verbindungen an ein Kupfer(I)salz. KNOCHEL-Cuprate werden durch die Addition von Zinkorganylen an Kupfercyanid erhalten (Schema 4a).^[12,16]



Schema 4: **a**) Summenformeln der drei gängigsten *lower order* Cupratarten und **b**) Gleichgewicht der beiden geschlossenen Cluster **7** und **8**.^[12,14-16]

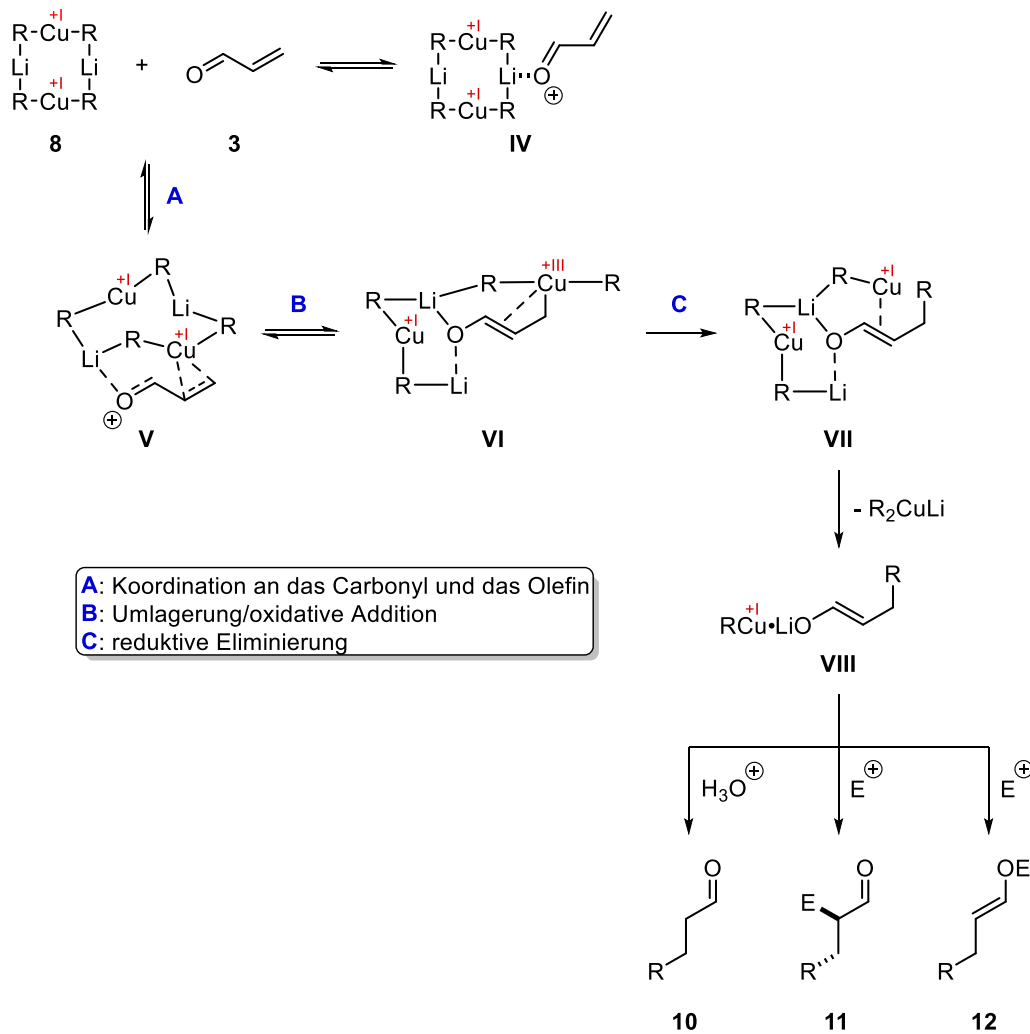
Die verschiedenen Cuprate besitzen unterschiedliche Reaktivitäten. So sind KNOCHEL-Cuprate unreaktiver als GILMAN- oder NORMANT-Cuprate und müssen deshalb für konjugierte Additionen aktiviert werden. Diese erfolgt durch die Zugabe von TMSCl oder polaren Lösungsmitteln wie HMPA.^[17]

Bei den in Schema 4a gezeigten Cupraten handelt es sich um sogenannte *lower order* Cuprate (Cuprate niedrigerer Ordnung) mit zwei anionischen Resten am Kupfer ($[R_2Cu]^-$). Sind drei anionische Reste am Kupfer gebunden ($[R_3Cu]^{2-}$) wird von Cupraten höherer Ordnung (*higher order*) gesprochen. Diese sind reaktiver und besitzen eine höhere Selektivität. Dreifach koordinierte Organocuprate konnten mittels NMR-Spektroskopie und Kristallstrukturanalyse nachgewiesen werden. Eine Ausnahme bilden *higher order* Cyanocuprate. Ein dreifach koordiniertes Cuprat mit der allgemeinen Formel $[R_2Cu(CN)]^{2-}$ gilt in Lösung als nicht stabil und der heutige Konsens ist, dass bei solchen Cupraten das Cyanid am Lithium koordiniert ist und nicht am Kupfer.^[14]

Die in Schema 4a gezeigten Summenformeln geben keinen guten Rückschluss auf die tatsächlich in Lösung vorliegende Struktur der Cuprate. Deshalb ist diese in Schema 4b dargestellt. Es wird angenommen, dass die *lower order* Cuprate in einem Gleichgewicht zwischen geschlossenen und geöffneten Clustern und monomeren $[R_2Cu]^-$ Einheiten vorliegen. Der Einfachheit halber werden in Schema 4b die Strukturen der GILMAN-Cuprate dargestellt. Durch theoretische Berechnungen und Kryoskopie wird davon ausgegangen, dass eine Cuprat-Einheit zusammen mit den bei der Reaktion entstehenden Lithiumhalogeniden den geschlossenen sechskernigen Cluster **7** bildet. Werden die Lithiumhalogenide aus der Struktur

ausgeschlossen, bilden sich die geschlossenen achtkernigen Dimer-Cluster **8**. Werden die Lithiumatome von mehr Lösungsmittelmolekülen komplexiert, bilden sich zunächst geöffnete Cluster und anschließend die linearen Monomere **9a** und **9b**. Diese Monomere liegen als durch das Lösungsmittel getrennte Ionenpaare vor und sind in den meisten Standardreaktionen von Organocupraten unreaktiv, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass diese im Mechanismus der 1,4-Addition keine Rolle spielen.^[14,15]

Im Folgenden wird der allgemeine Mechanismus der 1,4-Addition eines *lower order* Cuprats an Acrolein (**3**) beschrieben. Dieser wurde in der Literatur weitestgehend durch DFT-Berechnungen und NMR-Spektroskopie belegt.^[14,15] Wie in Schema 5 zu sehen, koordiniert zunächst der Cluster **8** an das Enon **3** (**A**), entweder nur durch Koordination eines Lithiumatoms an den Carbonyl-Sauerstoff, was zum LEWIS-Addukt **IV** führt, oder durch doppelte Koordination an den Carbonyl-Sauerstoff und das Olefin, wodurch der π -Komplex **V** erhalten wird. Die Bildung von **IV** ist nicht zielführend und kann daher vernachlässigt werden. Die Bildung von **V** hingegen führt zum Produkt und zeigt auf, weshalb Cuprate zu 1,4-Additionen neigen: Aufgrund der Aktivierung des Carbonyls durch den Cluster **8** wird das Kupferatom in räumliche Nähe mit dem Olefin gebracht. Nach der doppelten Koordination erfolgt eine Umlagerung (**B**) zum Zwischenprodukt **VI**. Diese Umlagerung ist eine oxidative Addition und kann auch als 1,4-Addition angesehen werden, in der ein Lithium- und ein Kupferatom addiert werden. Anschließend folgt der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion, die reduktive Eliminierung (**C**) zu **VII**. Wird eine Cuprat Einheit (R_2CuLi) aus dem entstandenen Komplex entfernt, wird das Lithiumenolat **VIII** erhalten, welches zu den verschiedenen Produkten **10**, **11** oder **12** umgesetzt werden kann.^[14,15]



Schema 5: Mechanismus der 1,4-Addition eines Cuprats an Acrolein (3).^[12,14,15]

Formal gesehen hat das dreifach substituierte, T-förmige Kupferatom in **VI** die Oxidationsstufe +III, aber Berechnungen legen nahe, dass das Kupferatom während der Redoxumwandlungen nahe der Oxidationsstufe +I bleibt. Die Oxidation und Reduktion erfolgt an den Alkylresten, wodurch eher eine Spezies der Art Cu^I(R)(R⁺)(R⁻) entsteht als Cu^{III}(Alkyl)₃.^[15]

Ein Nachteil von Cupraten ist, dass nur einer der Reste an das Enon addiert wird. Besonders bei Resten, die zunächst aufwendig synthetisiert werden müssen, ist es ärgerlich, wenn 50% nicht reagieren. Zur Lösung dieses Problems wurden Heterocuprate entwickelt, bei denen einer der Reste als *dummy* Ligand fungiert und somit nicht an der Reaktion teilnimmt. Funktionelle Gruppen, die sich dafür eignen sind solche, die gleichzeitig gut an Kupfer- und Lithiumatome binden, wie z. B. Alkine, Thiophenolate oder ein Cyanidion.^[18]

Eine andere Möglichkeit das Übertragungsproblem zu umgehen ist das Cuprat *in situ* aus katalytischen Mengen Kupfersalz und stöchiometrischen Mengen Metallorganyl herzustellen. Kupfer-katalysierte konjugierte Additionen können allerdings nicht mit GILMAN-Cupraten

durchgeführt werden, da die Reaktivität der Lithiumorganyle zu hoch ist und daher die 1,2-Addition als Nebenreaktion stattfinden würde.^[19]

Wie in Schema 2 bereits angedeutet, kann bei einer konjugierten Addition an ein α,β -ungesättigtes Carbonyl ein Stereozentrum erzeugt werden. Die Konfiguration dieses neuen Stereozentrums kann durch kovalent gebundene chirale Funktionen gesteuert werden, beispielsweise mittels chiraler Amide oder Ester **13** oder durch chirale Information in α - (**14**) oder β -Position (**15**) des Enons. Als Auxiliare können z. B. das MUKAIYAMA-Auxiliar (**16**), das OPPOLZER-Sultam (**17**) oder ein Zuckerderivat **18** dienen (Abbildung 3).^[19,20]

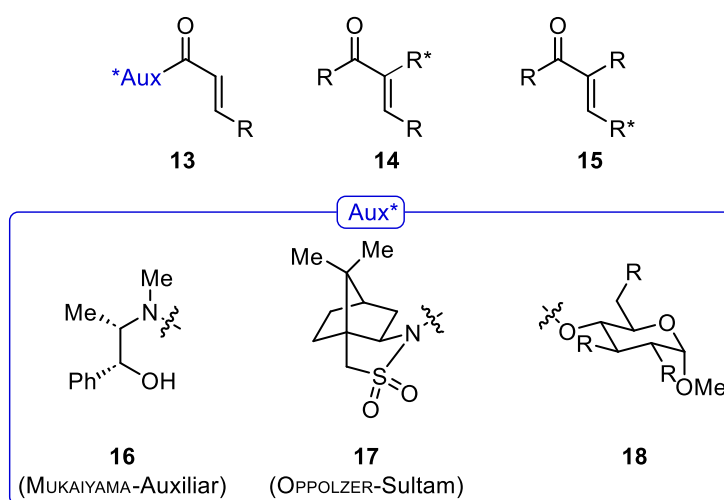
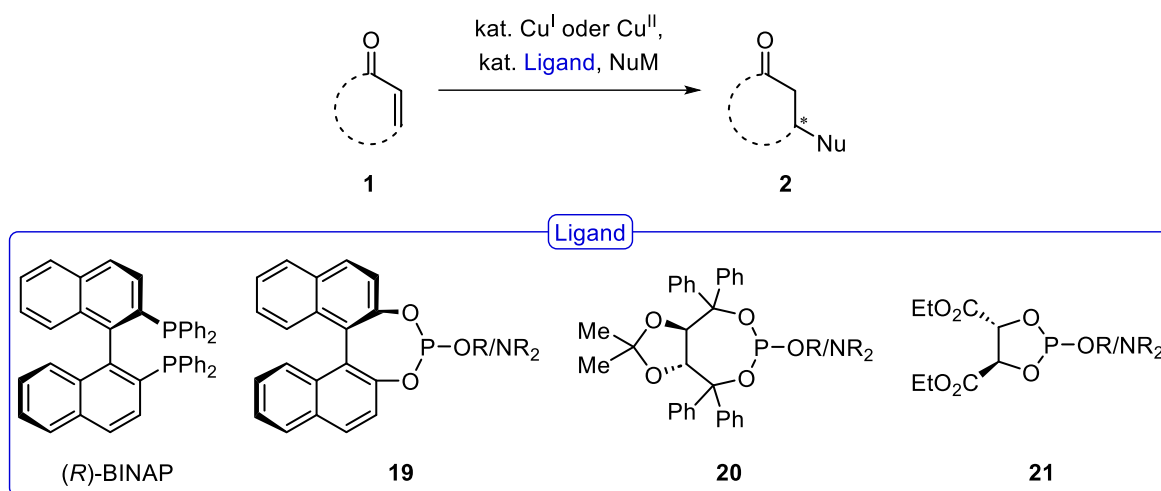


Abbildung 3: Mögliche Positionen chiraler Funktionen oder Auxiliare in Enonen **13**–**15** und die Strukturen bekannter Auxiliare **16**–**18**.^[19,20]

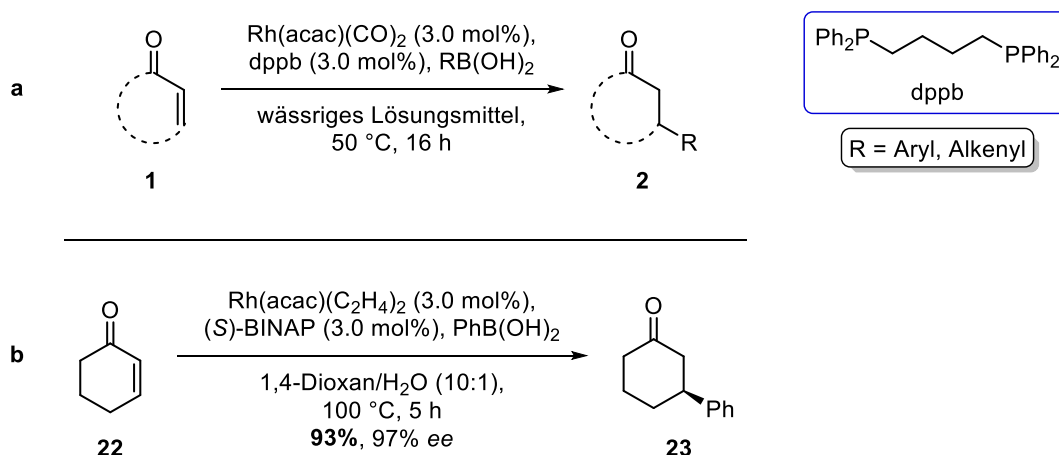
Eine weitere Möglichkeit, die Konfiguration des neuen Stereozentrums zu steuern, ist die Verwendung chiraler Liganden in der Kupfer-katalysierten konjugierten Addition (Schema 6). Dabei spielen vor allem Phosphor-basierte Liganden wie Phosphane, Phosphite und Phosphoramidite eine große Rolle, da diese auch die Geschwindigkeit der Reaktion erhöhen. Die meisten der bekannten Phosphanliganden, wie z. B. BINAP, geben oft allerdings nur geringe Enantiomerenüberschüsse, weshalb die am meisten untersuchten Liganden Phosphite und Phosphoramidite sind. Meistens wird die chirale Information dieser Liganden durch chirale Dirole oder Aminoalkohole induziert.^[19] In Schema 6 sind bekannte Strukturen solcher Liganden gezeigt. **19** basiert auf BINOL, **20** auf TADDOL und **21** auf DET.



Schema 6: Allgemeine Reaktionsgleichung einer enantioselektiven Kupfer-katalysierten 1,4-Addition und die Strukturen verschiedener chiraler Liganden **19–21**.^[19,20]

1.1.1.2 Rhodium-vermittelte konjugierte Addition

Ein weiteres Metall, welches stereoselektiv konjugierte Additionen katalysieren kann, ist Rhodium. Im Gegensatz zu Kupfer, mit dem hauptsächlich primäre Alkylgruppen enantioselektiv addiert werden können, ist es mit Rhodium deutlich einfacher sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffe wie Aryl- oder Alkenylreste selektiv zu übertragen.^[21,22] Die ersten Publikationen zur Rhodium(I)-katalysierten 1,4-Addition wurden Ende der 1990er Jahre von japanischen Arbeitsgruppen um NORIO MIYAUURA und TAMIO HAYASHI veröffentlicht.^[23,24] Im Jahr 1997 entwickelte MIYAUURA eine racemische Rhodium-katalysierte konjugierte Addition von Organoboronsäuren sowohl an cyclische wie auch an acyclische Enone **1** (Schema 7a).^[23]

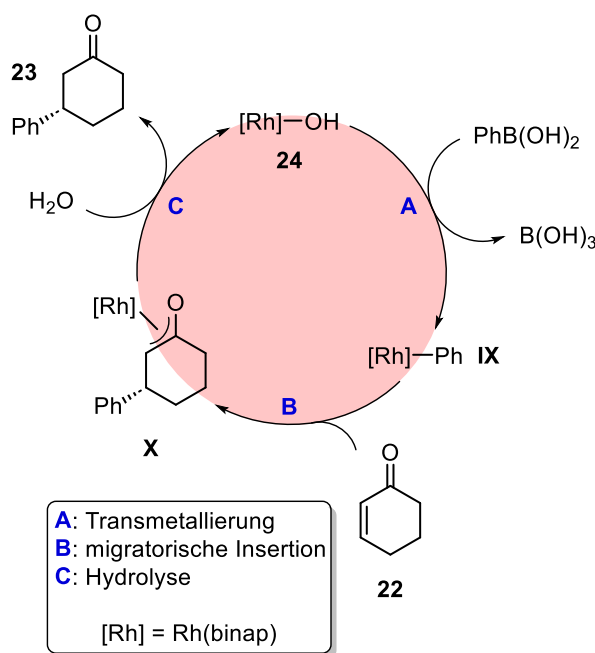


Schema 7: **a**) Allgemeine Reaktionsgleichung der von MIYAUURA entwickelten racemischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition und **b**) asymmetrische Variante dieser Reaktion an Cyclohexenon (**22**).^[23,24]

Allerdings waren die Ausbeuten an cyclischen Enonen deutlich geringer. Dieser Nachteil wurde behoben, als MIYAURA gemeinsam mit HAYASHI seine Methode verbesserte. Durch die Verwendung eines anderen Rhodium-Katalysators, (*S*)-BINAP als Liganden und der Erhöhung der Reaktionstemperatur war es nun möglich, Aryl- und Alkenylreste stereoselektiv in guten Ausbeuten an verschiedene Enone zu addieren. Beispielhaft ist in Schema 7b die Reaktion von Cyclohexenon (**22**) mit Phenylboronsäure gezeigt, durch die das Keton **23** in sehr guter Ausbeute und exzellentem Enantiomerenüberschuss erhalten werden konnte.^[24]

Die Reaktion besitzt einige Vorteile gegenüber der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Metallorganen. So sind die eingesetzten Boronsäuren unempfindlich gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit, wodurch Arbeiten in wässriger Lösung möglich, aber auch nötig ist. Des Weiteren ist die Reaktivität der Boronsäuren gegenüber Enonen niedrig, weshalb keine 1,2-Addition stattfindet.^[24]

Der Mechanismus der Reaktion ist exemplarisch an Cyclohexenon (**22**) in Schema 8 gezeigt und konnte 2002 von HAYASHI mittels NMR-Spektroskopie belegt werden.^[25]

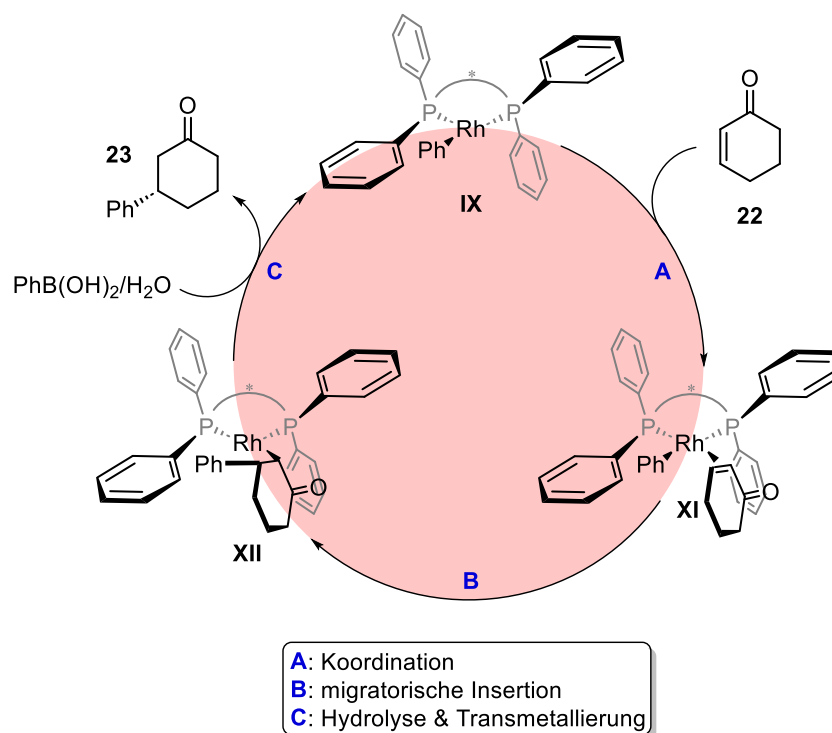


Schema 8: Mechanismus der HAYASHI-MIYAURA-Reaktion.^[25]

Der Mechanismus startet mit der katalytisch aktiven Spezies **24**, die entweder durch Hydrolyse eines Präkatalysators entsteht, oder bei Verwendung von $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{binap})]_2$ als Katalysator direkt verfügbar ist. Zunächst erfolgt die Transmetallierung (**A**) eines Phenylrests auf das Rhodium, wodurch die Phenylrhodium-Spezies **IX** erhalten wird. Diese inseriert (**B**) danach

in das Enon **22** und bildet den Oxa- π -allylrhodium-Komplex **X**, welcher anschließend durch Hydrolyse (**C**) in das Produkt **23** und den Hydroxorhodium-Komplex **24** gespalten wird.^[25]

Da die Struktur der Übergangsmetall-BINAP-Komplexe gut bekannt ist, kann die Stereoselektivität der Reaktion anhand des Katalysezyklus in Schema 9 erklärt werden. Der Übersichtlichkeit halber wird die Binaphthyl-Einheit des BINAP-Liganden nur angedeutet.



Schema 9: Betrachtung der Stereoselektivität der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion.^[25]

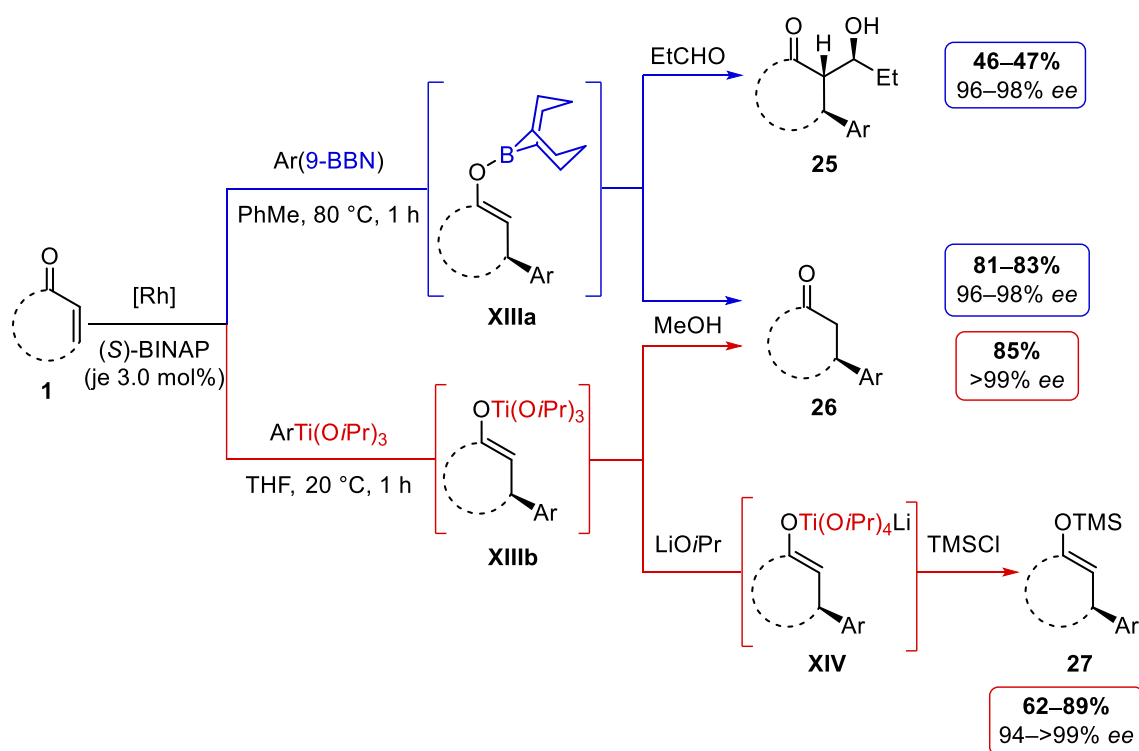
Durch die schiefe dreidimensionale Struktur der Phenylrhodium-Spezies **IX** ergibt sich nur eine mögliche Koordinationsstelle für Cyclohexanon (**22**). Die in den vorderen Halbraum zeigenden Phenylreste des BINAP-Liganden blockieren diesen so, dass das Enon **22** nur über seine *si*-Seite koordinieren (**A**) kann, wie in der Zwischenstufe **XI** zu sehen. Aus dieser Zwischenstufe heraus erfolgt die migratorische Insertion (**B**) zu **XII**, welche ein Tautomer des Oxa- π -allylrhodium-Komplex **X** ist und dementsprechend im Hydrolyseschritt (**C**) gespalten wird.^[25]

Die Reaktion wurde in den Jahren nach ihrer Entdeckung weiter verbessert und erweitert. So können beispielsweise Vinylgruppen durch den Einsatz der entsprechenden Kaliumtetrafluorborate addiert werden. Aufgrund der Instabilität der Vinylboronsäure unter den Reaktionsbedingungen war diese Übertragung vorher nicht möglich.^[21,26] Außerdem wurde

der Einsatz verschiedener weiterer α,β -ungesättigter Carbonyle, wie z. B. Ester und Amide,^[27-30] sowie anderer MICHAEL-Akzeptoren, wie z. B. Nitroalkene,^[31] ermöglicht.

Die nach ihren Entdeckern benannte HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion war der Startschuss zur Entwicklung verschiedener weiterer Rhodium-katalysierter 1,4-Additionen mit unterschiedlichen Metallorganyle. So wurden Anfang der 2000er Jahre Rhodium-katalysierte konjugierte Additionsreaktionen mit Titan-,^[32] Silicium-,^[33] Zirconium-,^[34] Zink-^[35] und Zinnorganyle^[36] entwickelt.

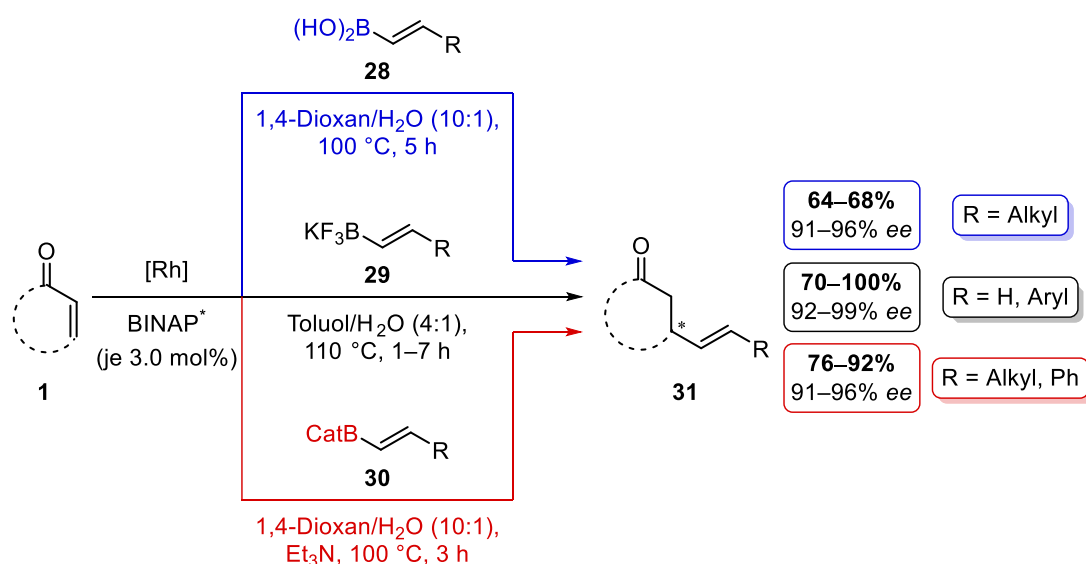
Ein wichtiger Schritt bei der Addition von Boronsäuren ist die Hydrolyse des Oxa- π -allylrhodium-Komplexes **X** zur Regenerierung der Hydroxorhodium-Spezies **24** unter Verwendung von wässrigen Lösungsmitteln. Der Nachteil dieses Schrittes ist, dass die intermediären Enolate ebenfalls hydrolysiert werden und deshalb nur die entsprechenden Carbonyle als Produkt erhalten werden können. Um mit den Enolaten weiterarbeiten zu können, muss der Hydrolyseschritt des Mechanismus übersprungen werden und die Transmetallierung direkt mit dem Oxa- π -allylrhodium-Komplex **X** stattfinden. HAYASHI *et al.* entwickelten schnell verschiedene Methoden zur Lösung dieses Problems: z. B. die Verwendung von Zinkorganyle,^[35] oder, wie in Schema 10 dargestellt, die Verwendung von Titanorganyle und von 9-BBN substituierten Aromaten.^[32,37]



Schema 10: Von HAYASHI *et al.* entwickelte 1,4-Additionen verschiedener Metallorganyle mit anschließender Derivatisierung der intermediären Enolate **XIII**.^[32,37]

Wird die 1,4-Addition mit den 9-BBN substituierten Aromaten durchgeführt, werden die Borenolate **XIIIa** erhalten, welche diastereoselektiv mit Aldehyden zu den β -Hydroxyketonen **25** umgesetzt werden können.^[37] Wenn die Reaktion allerdings mit Titanorganyle durchgeführt wird, werden die Titanenolate **XIIIb** erhalten. Diese sind zu unreaktiv, um direkt mit Elektrophilen zu reagieren, weshalb sie zunächst durch Zugabe von Lithiumisopropoxid zu den Titanaten **XIV** aktiviert werden müssen. Anschließende Silylierung mit TMSCl führt zum Silylenolether **27**.^[32] Die intermediären Enolate **XIII** können auch mit Methanol zum Keton **26** hydrolysiert werden.^[32,37] In Schema 10 sind der Übersichtlichkeit halber nur die Derivatisierungen gezeigt, die für das jeweilige Enolat **XIII** einzigartig sind.

Die bisher beschriebenen Varianten der HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion beschränken sich auf die Übertragung von aromatischen Resten. Um Alkenylreste in hoher Enantiomerenreinheit zu addieren, können verschiedene Arten von Bororganyle verwendet werden (Schema 11).



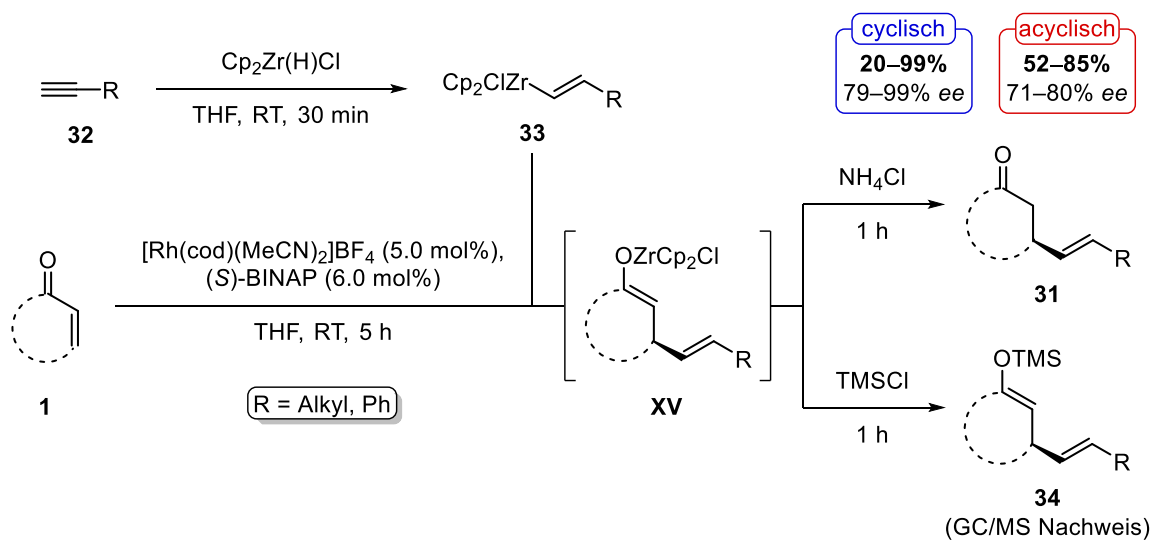
Schema 11: Verschiedene Methoden zur Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Alkenylbor-Verbindungen **28–30**.^[24,26,38]

In einer klassischen HAYASHI-MIYAUURA-Reaktion können Alkenylboronsäuren **28** verwendet werden.^[24] Wie bereits erwähnt, können ebenfalls die stabileren Kaliumtetrafluoroborate **29** eingesetzt werden, um verschiedene Alkenylreste zu addieren.^[26] Außerdem konnte HAYASHI bereits früh zeigen, dass Catecholborane **30** in sehr guten Ausbeuten und ausgezeichneter Enantiomerenreinheit die entsprechenden Ketone **31** liefern. Der Vorteil dieser Variante ist, dass die Borsäureester **30** sehr einfach aus den entsprechenden Alkinen und Catecholboran in einer Hydroborierung dargestellt werden können. Ein kleiner Nachteil der Methode ist allerdings, dass zehn Äquivalente an Triethylamin zugegeben werden müssen, um die sauren

Hydrolyseprodukte der Reaktion zu neutralisieren.^[38] Wie in Schema 11 zu sehen, benötigen alle drei Varianten wässriges Lösungsmittel und lassen sich deshalb, wie oben bereits diskutiert, nicht für Folgereaktionen der Enolate eingesetzt. Selbiges gilt für die Methoden, welche Siliciumorganyle verwenden.^[21,22,33]

Somit bleiben noch zwei Arten von Metallorganylen übrig, die in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Alkenylresten kein wässriges Reaktionsmedium benötigen: Zinn- und Zirconiumorganyle. Da die konjugierte Addition von Zinnorganylen bisher nur in Einzelfällen zufriedenstellende Enantiomerenüberschüsse erzeugen kann,^[21,22,36] wird im Folgenden nur auf die Addition von Alkenylzirconocenen eingegangen.

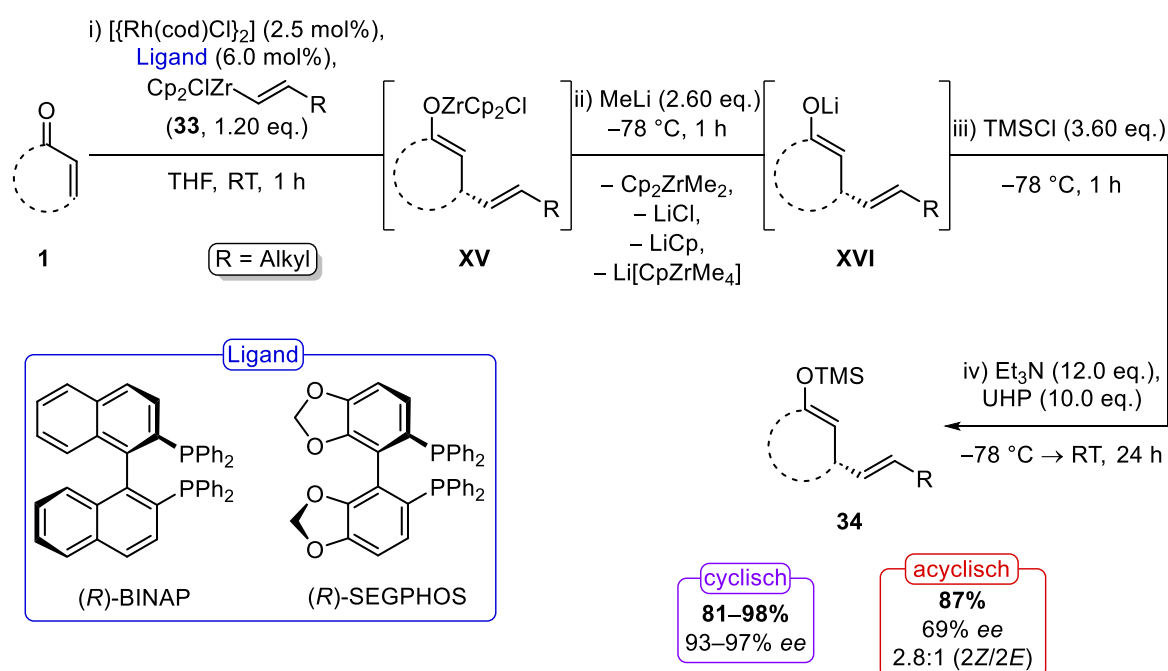
Die erste Erwähnung einer Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen erfolgte 2004 von OI und INOUE (Schema 12).^[34] Wie auch die Catecholborane **30** werden die Alkenylzirconocene **33** mittels Hydrometallierung aus den entsprechenden Alkinen **32** dargestellt. Als Zirconocenquelle wird hier das sogenannte SCHWARTZ-Reagenz ($\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$) verwendet, welches bereits seit den 1970er Jahren zuverlässig die Hydrozirconierung ermöglicht.^[39] Nachdem **33** *in situ* hergestellt ist, erfolgt die Rhodium-Katalyse bereits bei Raumtemperatur.



Schema 12: Von OI und INOUE entwickelte 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen **33** und Derivatisierung der Zirconocenolate **XV**.^[34]

Nach der konjugierten Addition wird das Zirconocenolat **XV** erhalten, das anschließend zu den entsprechenden Ketonen **31** hydrolysiert wird. Wenn anstelle einer Protonenquelle TMSCl der Lösung zugegeben wurde, konnten die Autoren die Bildung des Silylenolethers **34** mittels GC/MS beobachten, diesen jedoch nicht isolieren.

Aufbauend auf dieser Arbeit und den Erkenntnissen von EVANS^[40] und GIACOBBE^[41] zur Aktivierung von Zirconocenolenaten wurde in der Arbeitsgruppe VON ZEZSCHWITZ eine Methode entwickelt, um die Silylenolether **34** ausgehend von den Zirconocenolenaten **XV** herzustellen und zu isolieren.^[42] Der erste Schritt der Reaktion, die stereoselektive 1,4-Addition zum Zirconocenolat **XV**, erfolgt entsprechend der Methode von IO und INOUE. Durch Veränderung der chiralen Liganden (je nach Ringgröße) konnte die Reaktionszeit reduziert und die Enantiomerenreinheit der Produkte mit Cyclopentan-Grundgerüst deutlich erhöht werden (Schema 13).^[42]



Schema 13: Von VON ZEZSCHWITZ *et al.* etablierte Weiterentwicklung der Methode von IO und INOUE zur Lithiierung der Zirconocenolate **XV**.^[42]

Anschließend muss das unreaktive Zirconocenolat **XV** durch Zugabe von Methyllithium zunächst aktiviert werden, bevor es silyliert werden kann. Das Zircon wird nukleophil angegriffen, wobei das erste Äquivalent Methyllithium Chlorid substituiert und somit ein zweites Äquivalent notwendig ist, um das Lithiumenolat **XVI** zu generieren. Mittels NMR-Spektroskopie wurde festgestellt, dass neben den erwarteten Produkten Dimethylzirconocen und Lithiumchlorid ebenfalls $\text{Li}[\text{CpZrMe}_4]$ während der Substitution entsteht. Durch Kontrollexperimente (Umsatz von Cp_2ZrCl_2 mit vier Äquivalenten Methyllithium) wurde die fast ausschließliche Bildung des Zirconats bestätigt.^[42] Abschließend wird das Lithiumenolat **XVI** mit einem Überschuss an TMSCl silyliert. Dabei zeigte sich, dass das *in situ* gebildete Dimethylzirconocen mit dem TMSCl reagiert und somit $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{SiMe}_3)_2$ als

Nebenprodukt entsteht. Dieses muss danach oxidativ mittels Wasserstoffperoxid abgebaut werden, damit der Silylenolether **34** in >90% Reinheit erhalten werden kann.^[42]

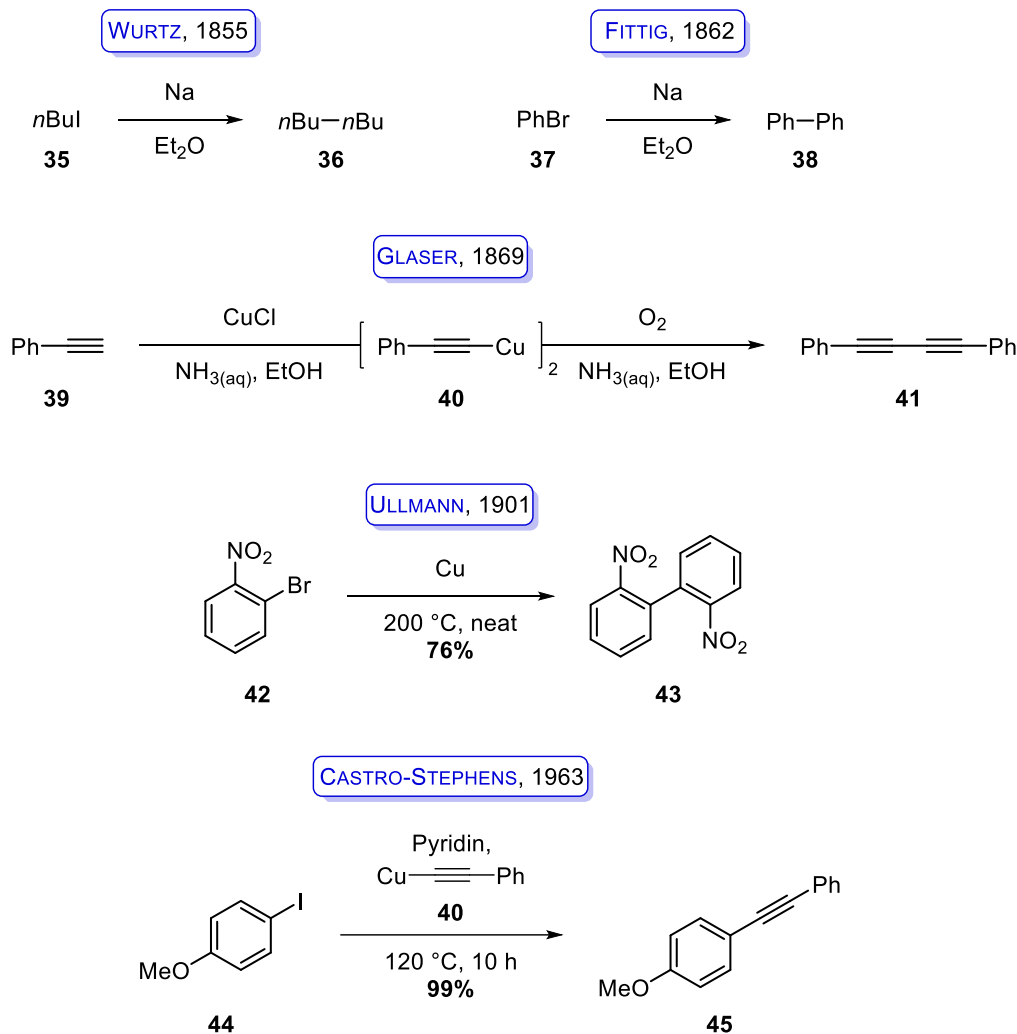
1.1.2 Kreuzkupplungsreaktionen zur C,C-Bindungsknüpfung

Kreuzkupplungsreaktionen gehören zu den wichtigsten Werkzeugen organischer Chemiker, um neue C,C-Bindungen zu knüpfen. Als Kreuzkupplung wird die Verknüpfung zweier verschiedener Fragmente unter Übergangsmetallkatalyse verstanden. TAMAO und MIYAJIMA schrieben dazu: „*The cross-coupling reaction of organometallic reagents with organic electrophiles in the presence of group 8–10 metal catalysts, notably nickel and palladium complexes, is the method of choice for a wide range of C-C, C-H, C-N, C-O, C-S, C-P or C-M bond-forming processes. These reactions, now accessible with a variety of organometallic reagents and electrophiles, provide a common class of synthetic transformations, commonly referred to as “cross-coupling reactions”.*“^[43] Historisch betrachtet wurden die ersten Forschungserfolge auf diesem Feld von WURTZ,^[44] FITTIG^[45] und GLASER^[46] Mitte des 19. Jahrhunderts erreicht und gipfelten in der Verleihung des Nobelpreises an RICHARD F. HECK, EI-ICHI NEGISHI^[47] und AKIRA SUZUKI^[48] im Jahr 2010.

Zwischen 1855 und Mitte der 1970er Jahre wurden viele verschiedene Methoden zur Homo- und Heterokupplung organischer Moleküle entwickelt. Der Übersichtlichkeit halber soll im Folgenden nur auf einige Eckpunkte dieser über hundertjährigen Entwicklung eingegangen werden.

Bei den ersten Kupplungsreaktionen gaben WURTZ und FITTIG zu verschiedenen Alkyl- **35** und Arylhalogeniden **37** Alkalimetalle, um so in einer Homokupplung die entsprechenden Dimere **36** und **38** zu erhalten.^[44,45] Kurze Zeit später im Jahr 1869 entdeckte GLASER die erste Kupfervermittelte Homokupplung von Alkinen **39**. Durch Zugabe stöchiometrischer Mengen von CuCl generierte er zunächst das Kupferacetylid **40**, welches durch Oxidation mittels Sauerstoffs in einer Homokupplung zum Diin **41** reagiert. Sowohl **40** als auch **41** ließen sich problemlos isolieren.^[46] Ein weiterer Meilenstein war die Entwicklung der ULLMANN-Kupplung im Jahr 1901. Diese Homokupplung von Arylhalogeniden **42** erfolgt durch starkes Erhitzen mit elementarem Kupfer und ergibt in guter Ausbeute die Biphenyle **43**.^[49] Die bis hierher gezeigten Methoden waren zweifellos für ihre Zeit wichtige Erkenntnisse, allerdings handelt es sich ausschließlich um Homokupplungen, wodurch der synthetische Nutzen dieser Methoden eingeschränkt ist. Als Beispiel für eine Heterokupplung soll daher die CASTRO-STEPHENS-Reaktion dienen, welche als direkter Vorläufer der SONOGASHIRA-Kupplung zu

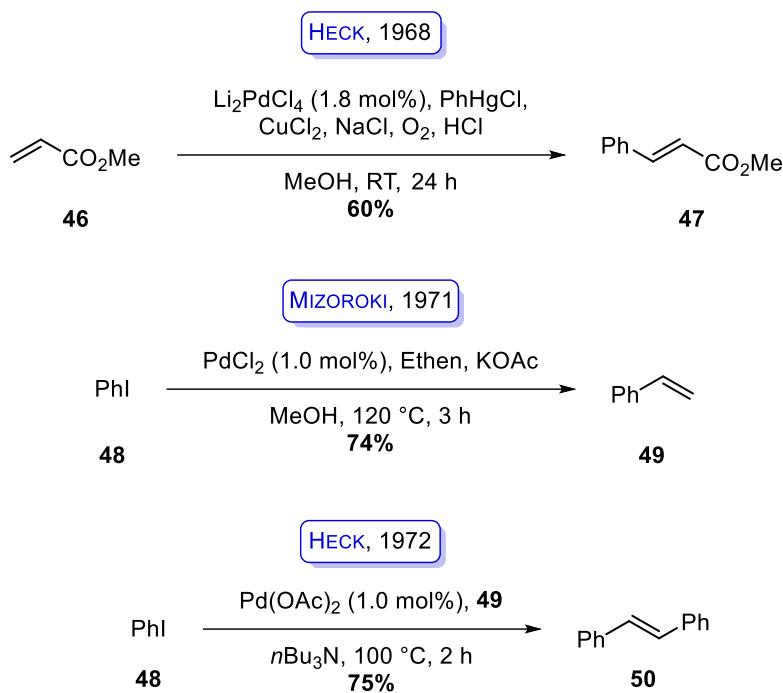
verstehen ist. Im Jahr 1963 konnten sie die Kupplung eines Arylhalogenids **44** mit einem Kupferacetylid **40** präsentieren, welche in ausgezeichneter Ausbeute das Alkin **45** lieferte (Schema 14).^[50]



Schema 14: Erste Forschungsergebnisse zur WURTZ-, FITTIG-, GLASER-, ULLMANN- und CASTRO-STEPHENS-Kupplung.^[44-46,49-51]

1.1.2.1 Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen

Ab der Mitte des 20. Jahrhunderts wurden die Bemühungen intensiviert, die Kupplungsreaktionen durch Übergangsmetalle zu katalysieren. Erste Erfolge erzielten dabei MEERWEIN^[52] und KHARASCH^[53,54] mit Kupfer- und Kobalt-katalysierten Kupplungen. Der erste große Durchbruch gelang jedoch HECK, der, inspiriert durch den WACKER-Prozess, Palladium als Übergangsmetall-Katalysator wählte (Schema 15).^[55]

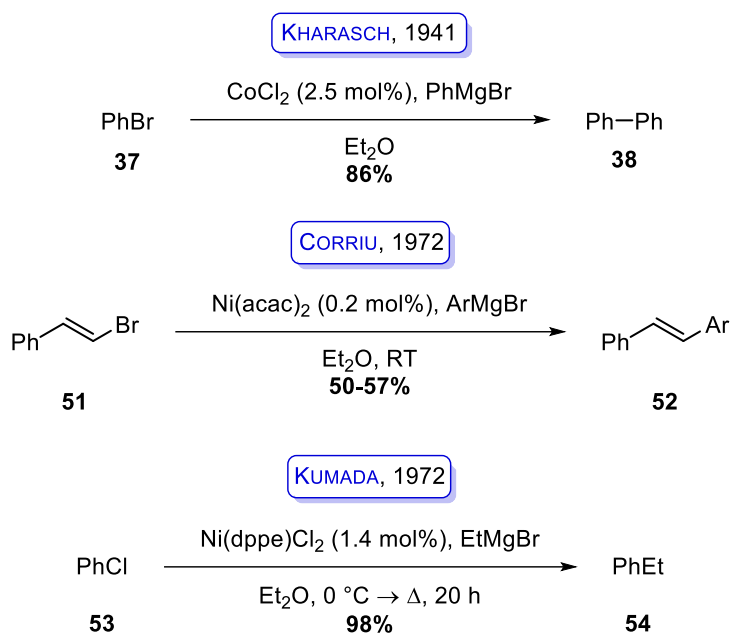


Schema 15: Erste Forschungsergebnisse zur Palladium-katalysierten Kreuzkupplung von HECK und MIZOROKI.^[51,55–57]

HECK entwickelte zunächst eine Methode, nach der Quecksilberorganyle mit Acrylaten **46** unter Einsatz von 1.8 mol% eines anionischen Palladium-Katalysators zu den β -substituierten Acrylaten **47** gekuppelt werden können.^[55] Ein genauerer Blick auf die Reaktionsbedingungen zeigt die Anlehnung an den WACKER-Prozess. Drei Jahre später publizierten MIZOROKI *et al.* die Palladium-katalysierte Kupplung eines Arylhalogenids **48** mit Ethen, um Styrolerivate **49** in guter Ausbeute zu erhalten.^[56] In 1972 veröffentlichten HECK *et al.* eine ähnliche Methode, bei der Arylhalogenide **48** mit Styrolen **49** zu Stilbenen **50** gekuppelt wurden.^[57] Aufbauend auf diesen Ergebnissen erfolgten noch viele weitere Studien von HECK und deshalb wird die Arylierung, bzw. Alkenylierung von Olefinen unter Palladium-Katalyse als HECK-Kupplung bezeichnet.

Die erste Kupplung eines Arylhalogenids **37** mit einem Metallorganyl (GRIGNARD-Reagenz) unter Übergangsmetall-Katalyse wurde wie bereits erwähnt von KHARASCH im Jahr 1941 entwickelt.^[53] Diese Ergebnisse wurden später unabhängig voneinander von CORRIU *et al.*^[58] und KUMADA *et al.*^[59] aufgegriffen und weiterentwickelt, da bei einer Hetero-KHARASCH-Kupplung Selektivitätsprobleme auftreten.^[51] Während CORRIU *et al.* bei der Kreuzkupplung von GRIGNARD-Reagenzien mit Alkenylhalogeniden **51** unter Nickel-Katalyse lediglich mäßige Ausbeuten der Stilbene **52** erzielen konnten, gelang es KUMADA *et*

al. durch den Einsatz von Nickel-Phosphin-Komplexen Chlorbenzol (**53**) in ausgezeichneter Ausbeute in Ethylbenzol (**54**) zu überführen (Schema 16).

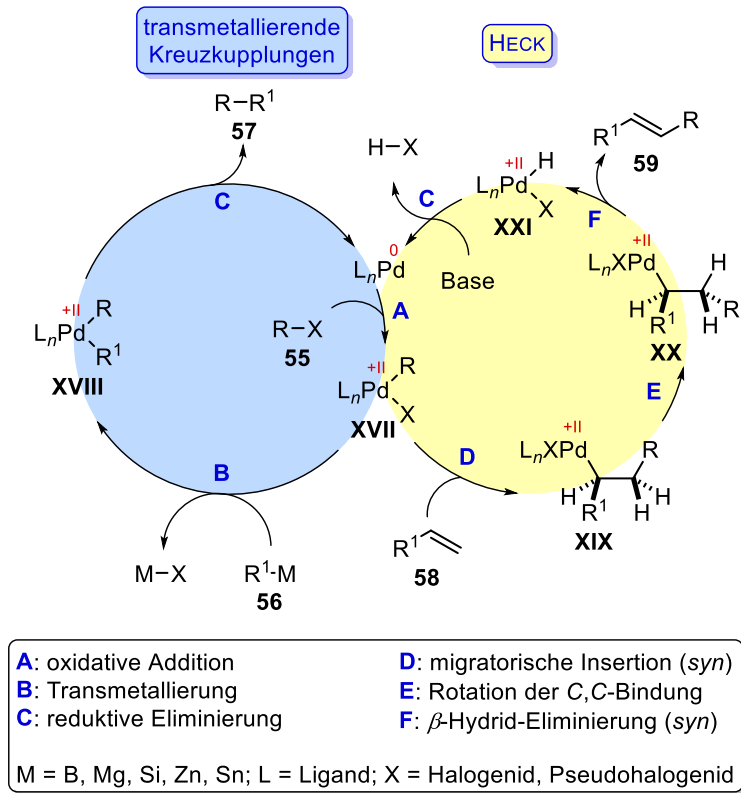


Schema 16: Erste Forschungsergebnisse zur Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplung mit GRIGNARD-Reagenzien (KUMADA-Kupplung).^[51,53,58,59]

In den darauffolgenden Jahren wurde die Reaktion von verschiedenen Arbeitsgruppen aufgegriffen und weiterentwickelt. Beispielhaft dafür soll hier MURAHASHI genannt werden.^[60] Als Ergebnis dieser Forschung konnte nun ebenfalls Palladium als Katalysator eingesetzt werden. Der Vorteil von Palladium- gegenüber Nickel-Katalysatoren ist, dass diese eine größere Substratbreite von Metallorganen und einen höheren Erhalt der Doppelbindungskonfiguration ermöglichen.^[51]

Der große Nachteil der nach KUMADA benannten Kreuzkupplung ist, dass die eingesetzten GRIGNARD-Reagenzien sehr reaktiv sind und deshalb keine große Bandbreite an funktionellen Gruppen tolerieren. Aufgrund der positiven Erkenntnisse zur Palladium-katalysierten Kreuzkupplung, die während der Entwicklung der KUMADA- und SONOGASHIRA-Kupplung^[61] gemacht wurden, wurde in den folgenden Jahrzehnten das Metall der nukleophilen organischen Komponente variiert und somit konnten neue transmetallierende Kreuzkupplungen entwickelt werden.

Diesen Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen liegt allen derselbe Mechanismus zugrunde (Schema 17, blau markiert).^[51,62]



Schema 17: Allgemein anerkannte Katalysezyklen zu transmetallierenden Kreuzkupplungen und zur HECK-Kupplung.^[51,62]

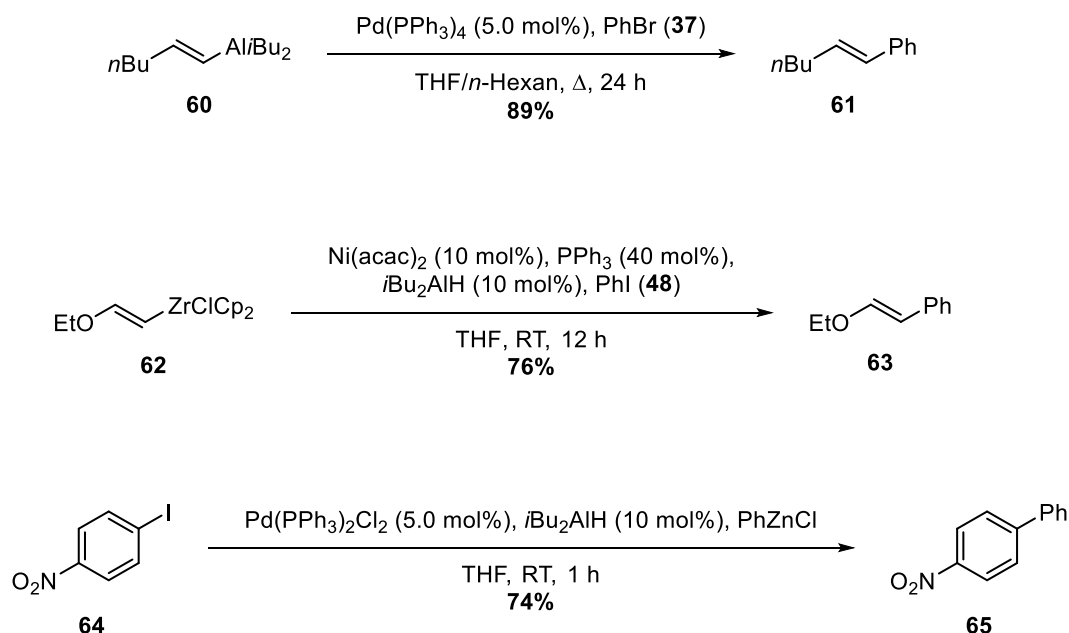
Der allgemein anerkannte Mechanismus beginnt mit der oxidativen Addition (**A**) eines (Pseudo-)Halogenids **55** an die katalytisch aktive Palladium(0)-Spezies. Diese kann direkt in die Reaktion gegeben oder *in situ* aus einem Palladium(II)-Präkatalysator erhalten werden. Die so erhaltene Palladium(II)-Zwischenstufe **XVII** kann anschließend mit dem entsprechendem Metallorganyl transmetallieren (**B**). Ausgehend von **XVIII** wird schließlich in einer reduktiven Eliminierung (**C**) aus einer *syn*-Stellung der organischen Reste am Palladium heraus das Kupplungsprodukt **57** und die katalytisch aktive Palladium(0)-Spezies freigesetzt.

Der allgemein anerkannte Mechanismus der HECK-Kupplung unterscheidet sich von dem bereits beschriebenen Mechanismus in einigen wichtigen Punkten. So beginnt der Mechanismus ebenfalls mit der oxidativen Addition (**A**), anschließend erfolgt aber keine Transmetallierung, sondern das entsprechende Olefin **58** koordiniert zunächst an die Palladium(II)-Spezies **XVII** gefolgt von einer migratorischen *syn*-Insertion (**D**) in die Pd,C-Bindung. Die so erhaltene Zwischenstufe **XIX** muss zunächst durch Rotation (**E**) der C,C-Bindung in **XX** überführt werden, bevor eine β -Hydrid-Eliminierung (**F**) aus einer *syn*-Stellung heraus erfolgen kann. Die organischen Reste ordnen sich dabei so an, dass möglichst keine sterische Spannung entstehen kann. Daher wird die (*E*)-Konfiguration der

entstehenden Doppelbindung im Produkt **59** bevorzugt. Um die katalytisch aktive Palladium(0)-Spezies zu regenerieren, erfolgt unter basischen Bedingungen die reduktive Eliminierung (C) von $[L_nPd(H)(X)]$ **XXI** (Schema 17, gelb markiert).^[51,62]

1.1.2.2 Die NEGISHI-Kupplung

Die bekanntesten transmetallierenden Kreuzkupplungen neben der KUMADA-Kupplung sind die NEGISHI- (M = Zn), die STILLE- (M = Sn) und die SUZUKI-Kupplung (M = B). Der erste der drei, der wichtige Beiträge zur Erforschung der Kreuzkupplungschemie lieferte, war NEGISHI (Schema 18). Im Jahr 1976 beschrieb er als Erster die Nickel- oder Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Aluminiumorganylen **60** und Halogeniden **37**, die in sehr guter Ausbeute Styrolderivate **61** liefert.^[63] Bereits ein Jahr später folgte die Methode zur Kupplung von Alkenylzirconocenen **62** mit Halogeniden **48**.^[64] Auch mittels dieser Methode können Styrolderivate **63** erhalten werden. Der Nachteil der beiden Methoden ist, dass sich nur disubstituierte Alkene in guter Ausbeute und Selektivität bilden lassen. Die Lösung dieses Problems konnte NEGISHI selbst liefern: durch die Zugabe von Zinkchlorid erfolgt zunächst die Transmetallierung auf Zink und anschließend auf das katalytisch aktive Metall. Diese Methodik hat NEGISHI *double metal catalysis* genannt.^[65]

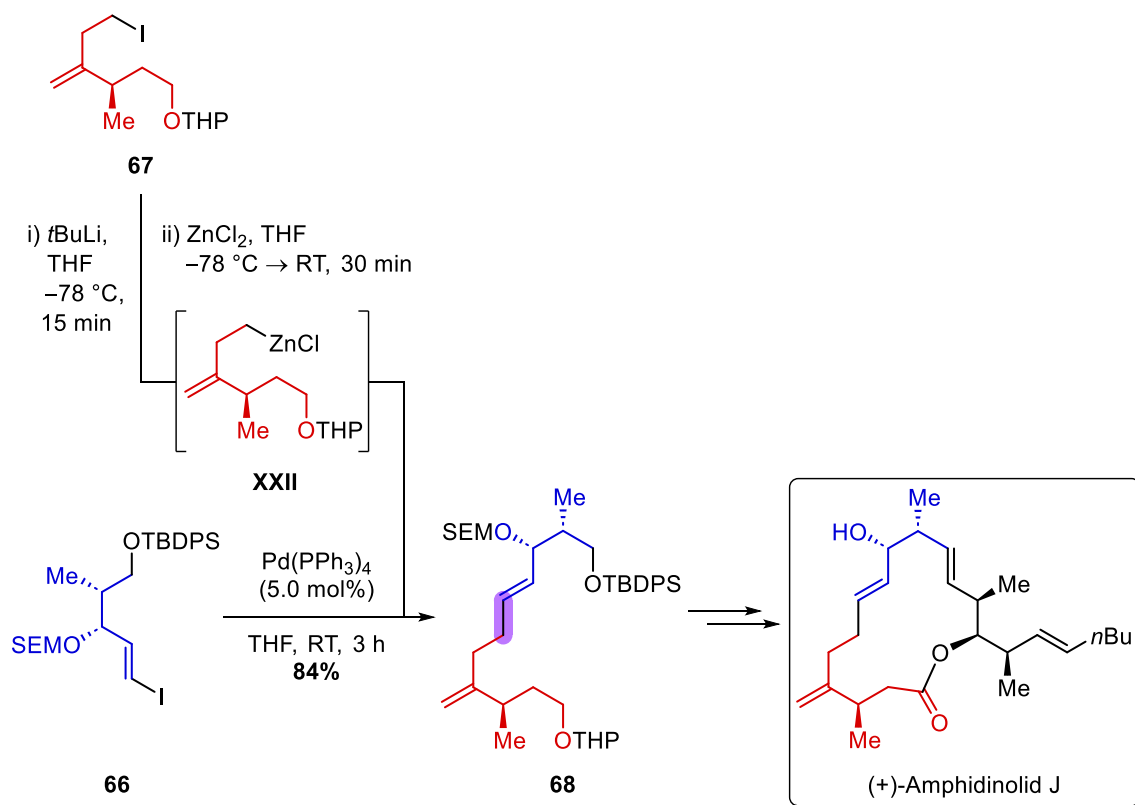


Schema 18: Erste von NEGISHI entwickelte Kreuzkupplungen mit Aluminium-, Zircon- und Zinkorganylen (1976/77).^[63,64,66]

Die erste Erwähnung einer direkten Kreuzkupplung mit Zinkorganylen erfolgte 1977.^[66] Mit Hilfe dieser Methode können Diaryle **65** aus den entsprechenden Arylhalogeniden **64** und Phenylzinkchlorid gewonnen werden. Die Katalyse erfolgt durch den *in situ* hergestellten Palladium(0)-Katalysator.^[66]

Im Vergleich mit den anderen transmetallierenden Kreuzkupplungen hat die NEGISHI-Kupplung einige Vorteile. Da die Zinkorganyle unreaktiver sind als die GRIGNARD-Verbindungen der KUMADA-Kupplung, erlaubt die NEGISHI-Kupplung ein weiteres Feld an funktionellen Gruppen. Andererseits sind die Zinkorganyle reaktiver als die Bor- und Zinnorganyle der SUZUKI- und STILLE-Kupplung, sodass keine Aktivierung durch Additive notwendig ist. Des Weiteren zeichnet sich die NEGISHI-Kupplung dadurch aus, dass nur wenige Nebenreaktionen auftreten, die Zinkorganyle nahezu keinerlei Toxizität besitzen und neben der sp^2 - sp^2 -Kupplung ebenfalls sp^2 - sp ^[67] und sp^2 - sp^3 -Kupplungen bekannt sind.^[62]

Aufgrund der genannten Vorteile gilt die NEGISHI-Kupplung als eine gute Wahl, wenn es darum geht, hochfunktionalisierte Moleküle miteinander zu verknüpfen. Anwendung findet dies dementsprechend auch in Naturstoffsynthesen, dem zweiten großen Feld der organischen Synthesechemie. Als Beispiel hierfür soll die Totalsynthese von (+)-Amphidinolid J von WILLIAMS *et al.* aus dem Jahr 1998 gezeigt werden (Schema 19).^[68]



Schema 19: Totalsynthese von (+)-Amphidinolid J von WILLIAMS mit NEGISHI-Kupplung als Schlüsselschritt.^[68]

In der gezeigten Synthese wurden zwei der drei Bausteine mittels einer NEGISHI-Kupplung verknüpft, zum einen das Iodid **66** und zum anderen das Zinkorganyl **XXII** welches *in situ* mittels Lithiierung und anschließender Transmetallierung aus dem Iodid **67** dargestellt wird. Das 1,5-Dien **68** wird in einer guten Ausbeute von 84% mittels dieser sp^2 - sp^3 -Kupplung erhalten.^[68]

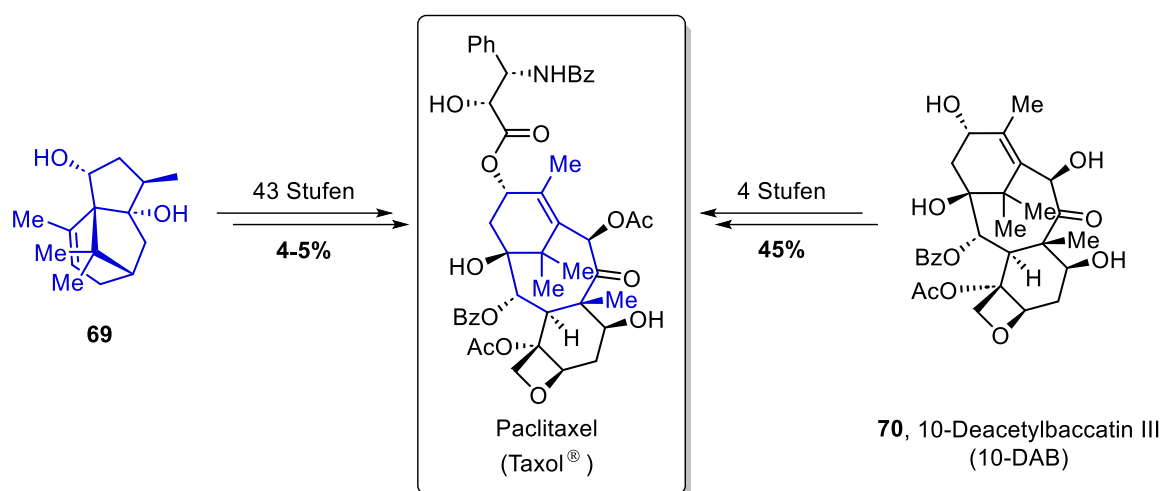
1.2 Schwerpunkte der organischen Forschung – Naturstoffe

Auch heute noch spielen Substanzen aus lebendigen Organismen eine wichtige Rolle in der organischen Forschung. Die Isolierung neuer sogenannter „Naturstoffe“ und die Erforschung von Derivaten dieser Moleküle sind eine große, wenn nicht die größte Quelle der heutzutage verwendeten Medikamente. Jedoch wird nicht jedes in der Natur vorkommende Molekül in der organischen Chemie als Naturstoff bezeichnet. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Sekundärmetabolite, welche bei komplexen Schutz-, Signal- und Regulationsmechanismen eine Rolle spielen und nicht um beispielsweise Aminosäuren, Zucker oder Lipide.^[69]

Die Totalsynthese, also der Aufbau eines komplexen Naturstoffs ausgehend von einfachen Grundchemikalien aus, kann aus verschiedenen Gründen erfolgen: um die biologischen Eigenschaften des Moleküls und seiner Derivate zu untersuchen, eine eigens (weiter-) entwickelte Methode in einem komplexen System zu testen, oder aus trivialeren Gründen, wie z. B. um der Herausforderung willen ein eben solch komplexes System im Labor herzustellen. Ein weiterer Grund ist die geringe Bioverfügbarkeit vieler Naturstoffe. Um diese zu umgehen, kann wie bereits erwähnt ein vollsynthetischer Ansatz verfolgt werden. Eine weitere Möglichkeit ist es, unter Zuhilfenahme der Biosynthese der Natur einen komplizierten Teil des Molekülgerüsts aus biologischen Quellen zu isolieren und anschließend im Labor mittels organischer Synthese zu vervollständigen. Hierbei handelt es sich um die sogenannte „Semisynthese“.^[69]

Ein Beispiel für einen wichtigen Naturstoff, dessen Zugang sowohl in mehreren Total- als auch in einigen Semisynthesen erforscht wurde, ist Paclitaxel. Auch bekannt unter dem Namen Taxol[®], wird es als wichtiger Wirkstoff gegen diverse Krebsarten eingesetzt. In der Natur kommt Paclitaxel in einer geringen Menge (ca. 0.014 m%) in der Rinde der pazifischen Eibe vor. Bei einer Dosis von 2.5–3 g, die einem Krebspatienten normalerweise verabreicht wird, müssten ungefähr acht 100 Jahre alte Eiben gefällt werden, um die benötigte Menge an Paclitaxel zu erhalten.^[69,70] Um das Medikament in größeren Mengen bereitstellen zu können, erarbeiteten verschiedene Arbeitsgruppen, unter anderem HOLTON und NICOLAOU, und Firmen

wie BRISTOL-MYERS-SQIBB ab Ende der 1980er Jahre verschiedene synthetische Zugänge zu Paclitaxel (Schema 20).^[70-73]



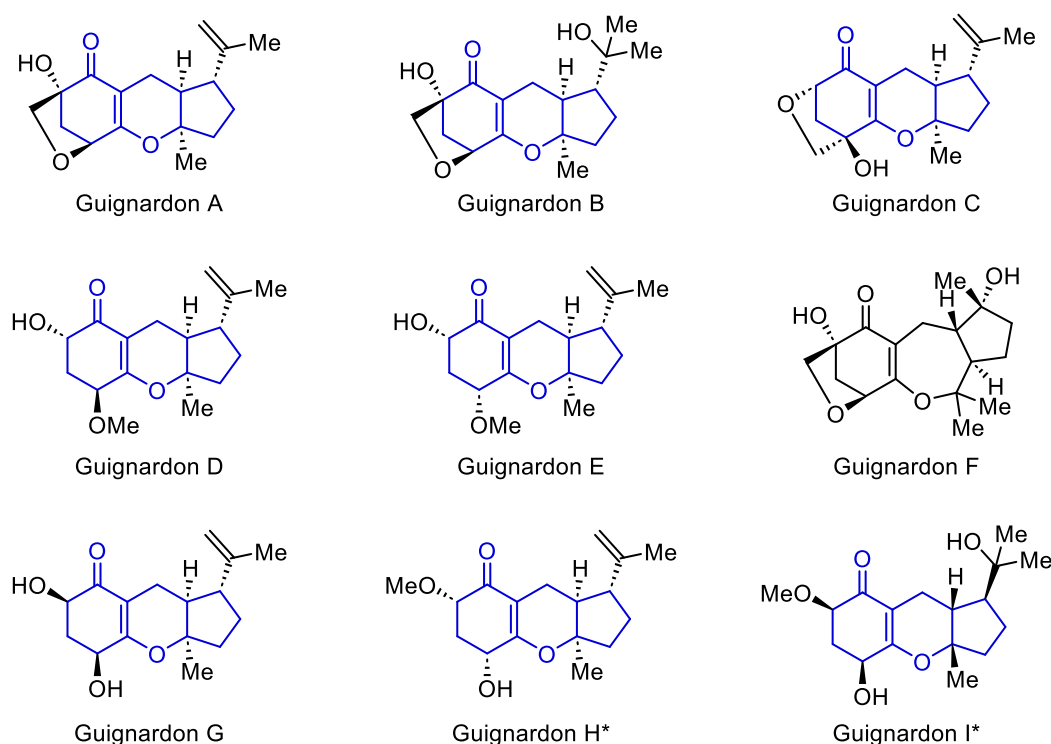
Schema 20: Total- und semisynthetischer Zugang zu Paclitaxel.^[70-73]

Die erste Totalsynthese von Paclitaxel konnten HOLTON *et al.* 1994 publizieren. Ausgehend von Diol **69** wurde es in einer Gesamtausbeute von 4–5% über eine lineare Sequenz von 43 Stufen synthetisiert. Im Vergleich dazu benötigen Semisynthesen ausgehend von 10-Deacetylbaccatin III (**70**, 10-DAB), welches in den Nadeln der europäischen Eibe vorkommt, lediglich 4 lineare Stufen. Die Synthese von GREENE *et al.* aus 1988 lieferte Paclitaxel in einer Gesamtausbeute von 45%.^[70,73] In diesem Fall ist die Semisynthese also deutlich kürzer und die Isolierung von 10-DAB **70** erfordert nicht die Zerstörung der Eiben.

Auch heute fast 30 Jahre nach der ersten Totalsynthese von HOLTON *et al.* besteht weiterhin ein wissenschaftliches Interesse an Paclitaxel und neue Synthesewege und Strategien werden weiterhin publiziert, wie beispielsweise zuletzt 2022 von CHIDA *et al.*^[74]

2. Beiträge zur Totalsynthese von (+)-Guignardon A

Die Guignardone sind eine Klasse von Naturstoffen, die zu den Meroterpenen gehören und sich alle, bis auf Guignardon F, durch ein Tricycloalternaren-Grundgerüst (in blau markiert) auszeichnen. Die ersten gefundenen Vertreter dieser Naturstoffe, Guignardon A–C (Abbildung 4), wurden im Jahr 2010 von TAN *et al.* aus dem Pilz *Guignardia mangiferae* isoliert, welcher die Blätter der chinesischen Stechpalme (*Ilex cornuta*) befallen hatte.^[75] Bis heute wurden insgesamt 23 Vertreter der Guignardone aus verschiedenen endophytischen Pilzen isoliert.^[75–80]



* = revidierte Strukturen

Abbildung 4: Postulierte und revidierte Strukturen der Guignardone A–I.^[75–83]

Die Isolierung der Guignardone kann in zwei Wellen unterteilt werden. In der ersten Welle wurden die Guignardone A–I (Abbildung 4) zwischen 2010 und 2012 isoliert.^[75–77] In der zweiten Welle wurden die Guignardone J–S isoliert. Da alle Publikationen der zweiten Welle im Jahr 2015 erfolgten, kam es dazu, dass zwei verschiedene Arbeitsgruppen den Guignardonen J–M unterschiedliche Strukturen zugewiesen haben.^[78,79] Um Verwirrung zu vermeiden, wurden die in Abbildung 5 gezeigten Strukturen der Guignardone J–M jeweils in *a*

und *b* eingeteilt, wobei die Guignardone *J_a*–*M_a* zur zeitlich früheren Publikation von LIU *et al.* gehören.^[78]

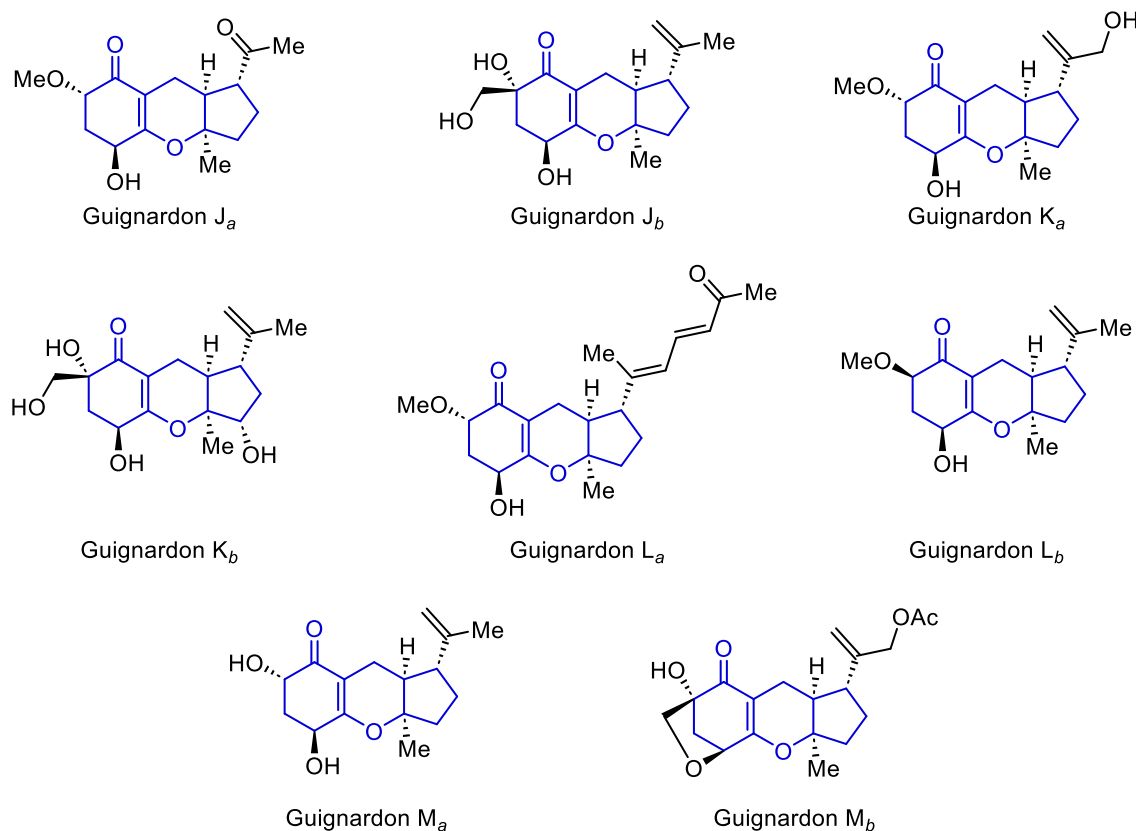


Abbildung 5: Postulierte Strukturen der Guignardone *J*–*M*.^[78,79,81]

Neben dem Tricycloalternaren-Grundgerüst, das fast alle Guignardone miteinander verbindet, besitzen die Guignardone *A*–*C*, *F* und *M_b*–*Q* (Abbildung 6) alle einen 6-Oxabicyclo[3.2.1]octan-Baustein. Dadurch handelt es sich bei diesen um tetracyclische Guignardone mit einem interessanten quartären Stereozentrum.

Die Strukturen der Guignardone wurden mittels Spektroskopie, Röntgenstrukturanalyse, sowie theoretischen Berechnungen und der MOSHER-Methode bestimmt. Jedoch konnten die Strukturen der Guignardone *H* und *I* bereits durch eine Totalsynthese der Arbeitsgruppe von ITO revidiert werden.^[81] Durch weitere Totalsynthesen von YANG und GONG,^[82] sowie von LOU *et al.*^[83] konnten die postulierten Strukturen der Guignardone *A*–*C* bestätigt werden.

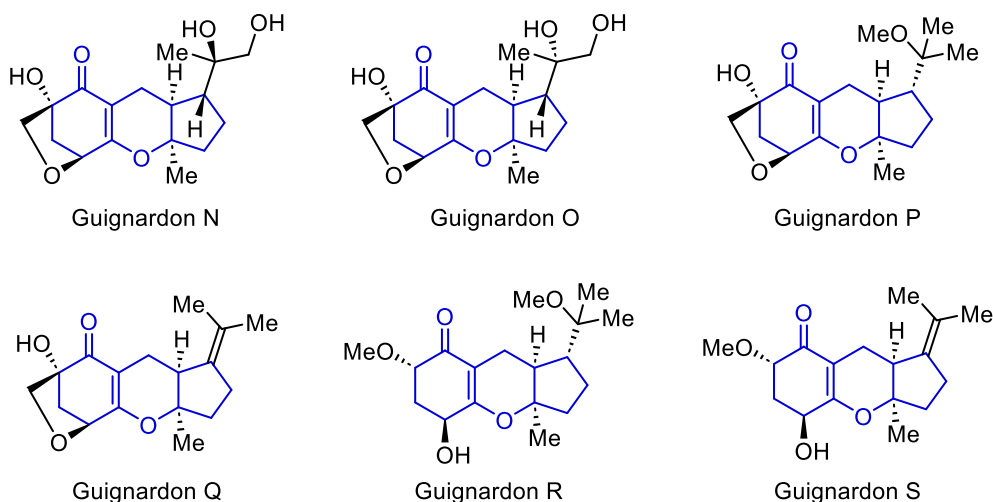


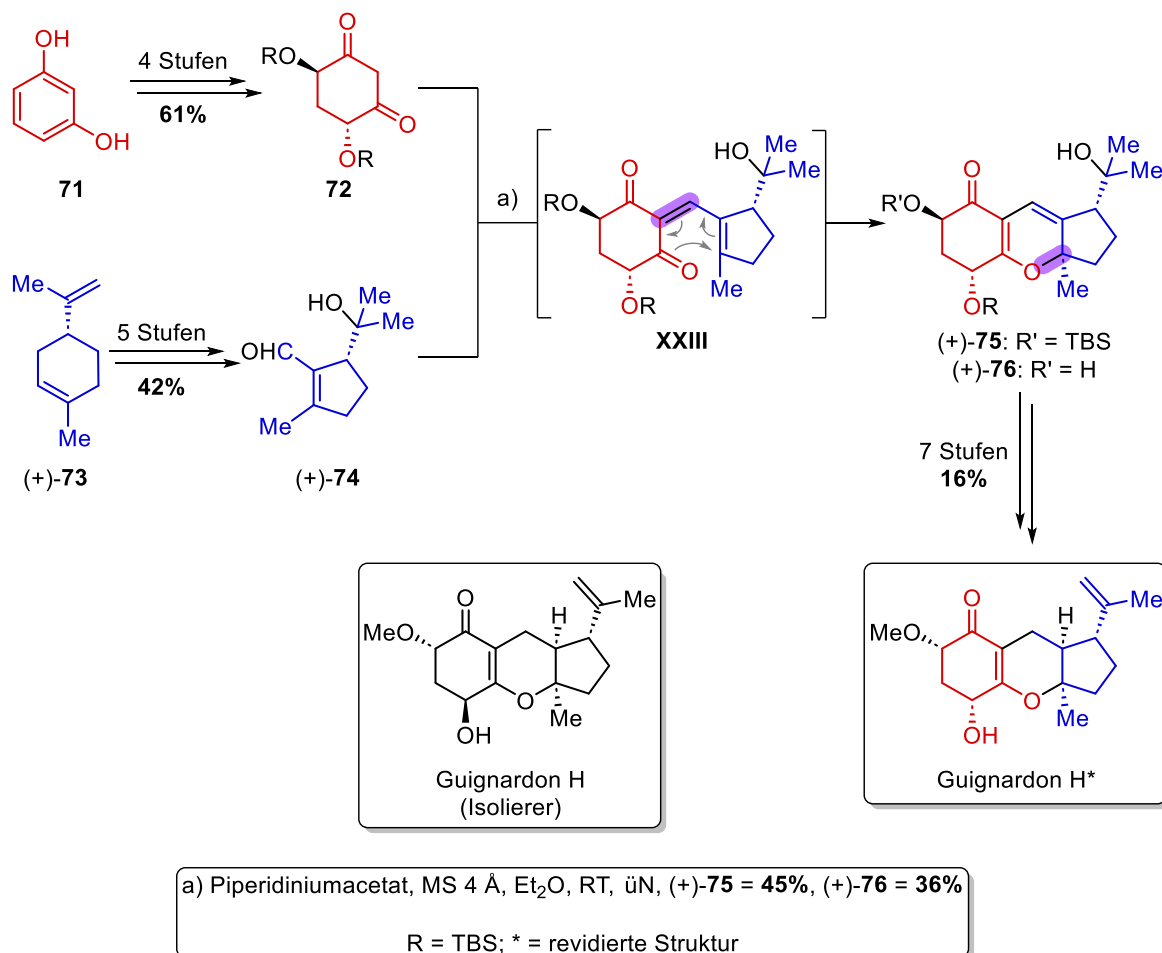
Abbildung 6: Postulierte Strukturen der Guignardone N–S.^[79–82]

Für mehrere Mitglieder der Naturstofffamilie konnten bereits biologische Aktivitäten nachgewiesen werden, darunter Wirksamkeit gegen verschiedene Bakterienstämme, Regulierung des *toll-like receptors 3* (TLR3) und Zytotoxizität gegenüber der Brustkrebs-Zelllinie MCF-7.^[77,79,80] Besonders hervorzuheben sind die inhibierenden Eigenschaften von Guignardon B und I gegenüber Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). Der Agardiffusionstest ergab bei einer Konzentration von 65 μM eine Inhibierungszone von 8 mm (B) und 9 mm (I) Durchmesser.^[77] Guignardon B besitzt zudem eine inhibierende Wirkung auf das Wachstum des Pilzes *Candida albicans* (MIC = 15.5 $\mu\text{g/mL}$).^[79]

Aufgrund dieser interessanten biologischen Aktivitäten waren schon mehrere Guignardone das Ziel von Totalsynthesen, welche im Folgenden kurz vorgestellt werden.

Die erste Totalsynthese von Mitgliedern der Guignardon-Familie wurde wie bereits erwähnt 2019 von der japanischen Arbeitsgruppe um HISANAKA ITO durchgeführt. Ziel dieser Synthese waren die Guignardone H und I, aufgrund der bereits genannten Eigenschaften von Guignardon I gegen MRSA. Eine Übersicht über die Synthese von Guignardon H ist in Schema 21 dargestellt. Das Diketon **72** wurde in vier Stufen ausgehend von Resorcinol (**71**) und das Enal **74** in fünf Stufen ausgehend von Limonen (**73**) hergestellt. Der Schlüsselschritt der Synthese ist eine 6π -Elektrocyclisierung des Dienons **XXIII**, die durch eine KNOEVENAGEL-Kondensation der beiden Bausteine **72** und **74** eingeleitet wird. Danach folgen sieben weitere Stufen bis zum fertigen Naturstoff. Während der Untersuchungen zu dieser Totalsynthese konnten ITO *et al.* die von den Isolierern postulierte Struktur von Guignardon H (Schema 21) revidieren. Interessanterweise wurden alle von den Isolierern postulierten Strukturen in der Publikation von ITO als deren Enantiomere angegeben, was zur Folge hatte,

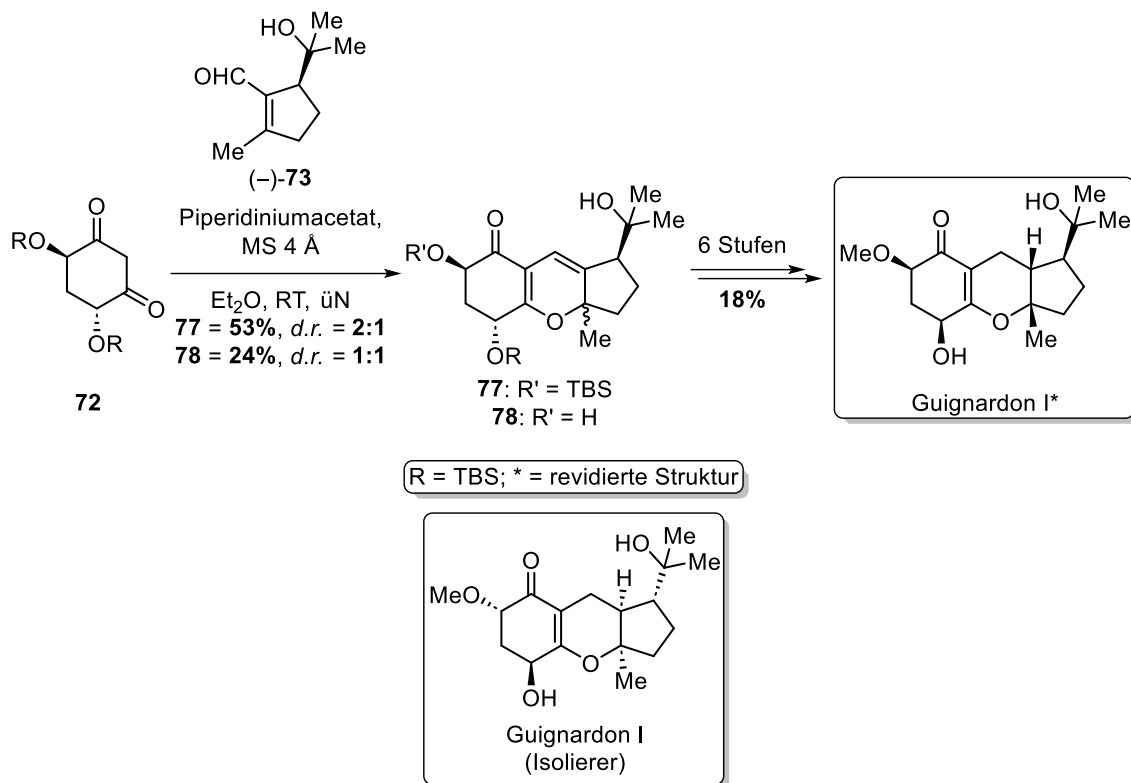
dass zunächst (–)-Guignardon H synthetisiert wurde und der Fehler erst beim Vergleich der Drehwerte auffiel.^[81]



Schema 21: Totalsynthese und Revidierung der Struktur von Guignardon H durch ITO *et al.* aus 2019.^[81]

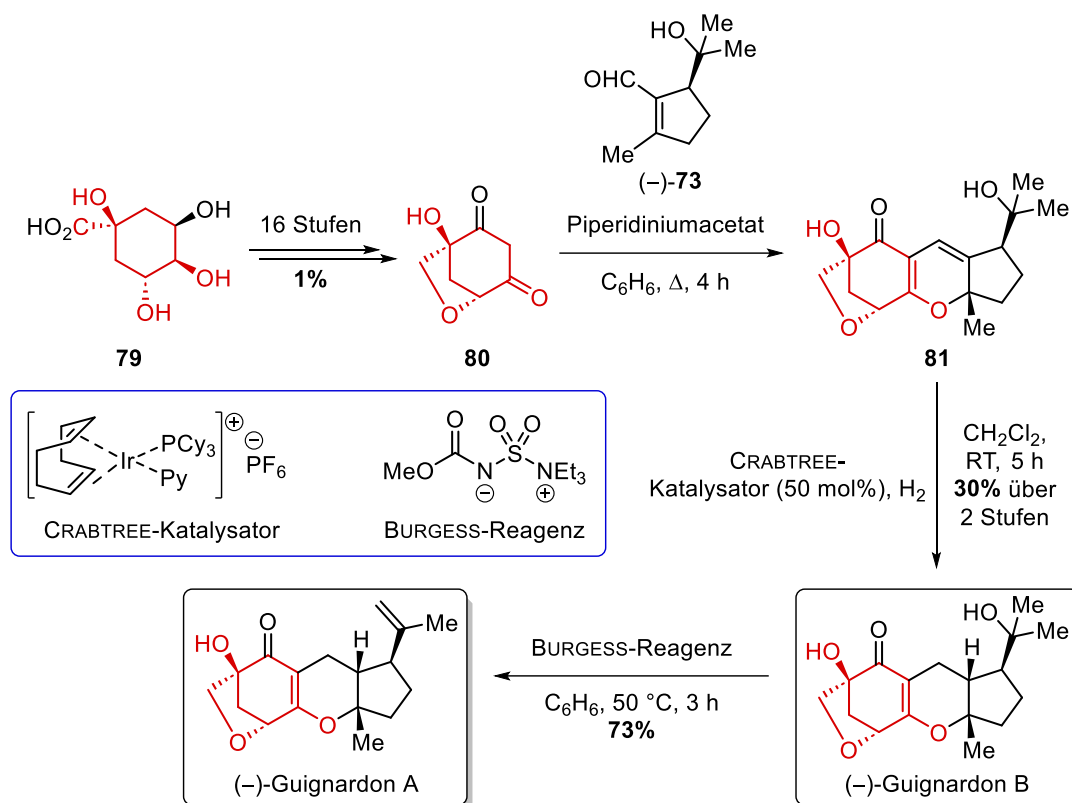
Die Totalsynthese von Guignardon I erfolgte analog der Synthese von Guignardon H und ist in Schema 22 abgebildet. In dieser Synthese wurde das Enantiomer von Baustein **73** eingesetzt, dadurch erfolgte der Schlüsselschritt der Synthese jedoch nicht diastereomerenrein. Es stellte sich allerdings heraus, dass die diastereomeren Formen des Diens **78** in der anschließenden Hydrierung in einem Gleichgewicht miteinander vorliegen und nur das gewünschte Diastereomer reagiert. Auch bei dieser Synthese konnten ITO *et al.* die postulierte Struktur der Isolierer revidieren und die bereits erwähnte fehlerhafte Darstellung der Strukturen fiel hier nicht ins Gewicht, da vier der fünf angegebenen Stereozentren im Vorschlag der Isolierer (Schema 22) inkorrekt waren.^[77,81]

Da die Strukturvorschläge der Guignardone J_a-L_a, R und S auf den postulierten Strukturen von H und I basieren, ist anzunehmen, dass auch bei diesen die Konfiguration der Stereozentren am Cyclohexenonring fehlerhaft sein könnte.^[78,80,81]



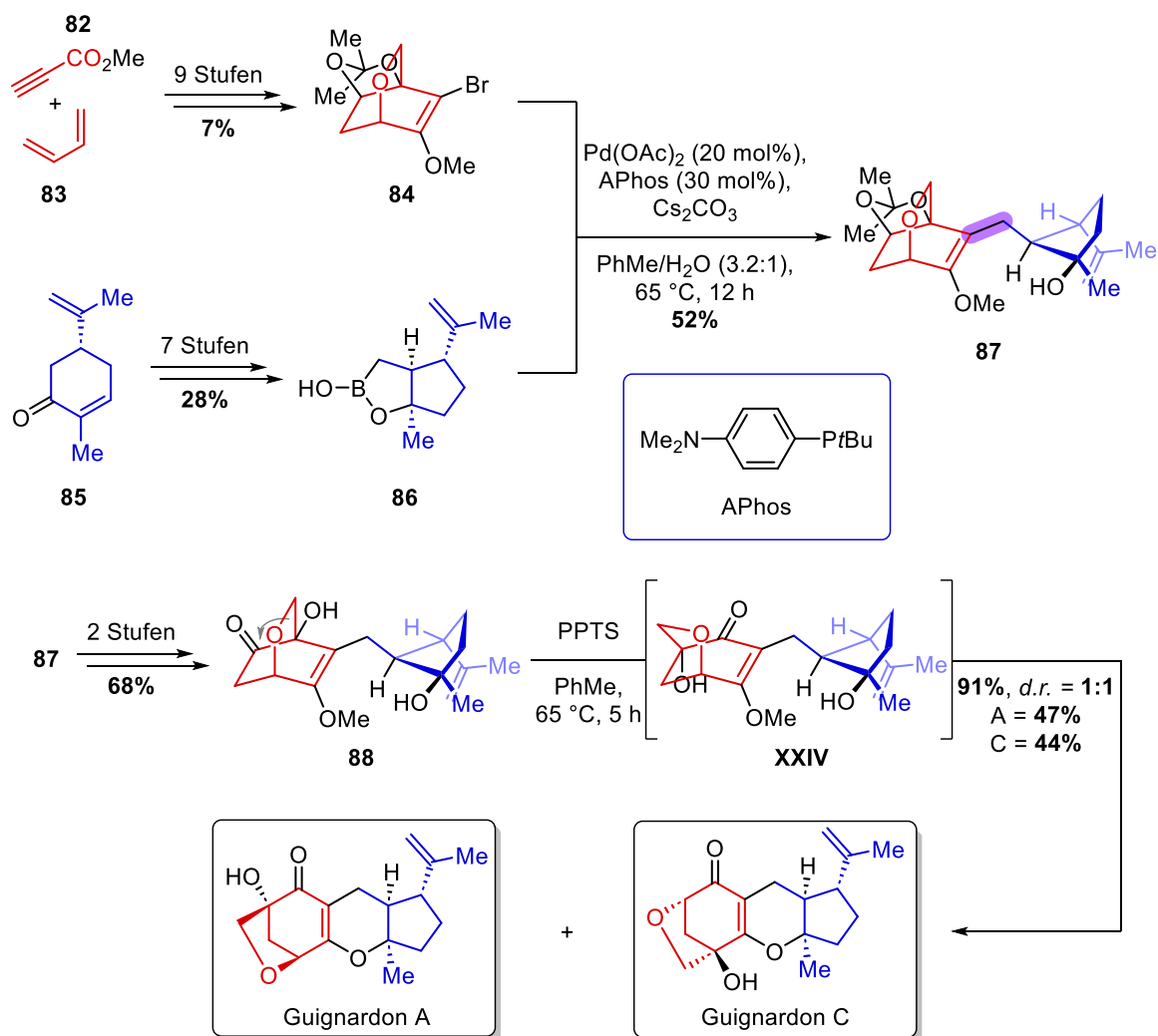
Schema 22: Totalsynthese und Revidierung der Struktur von Guignardon I durch ITO *et al.* aus 2019.^[81]

Mit diesen beiden Synthesen legten ITO *et al.* den Grundstein für die Totalsynthese von (–)-Guignardon A und B durch YANG *et al.* aus 2020 (Schema 23). Für die Totalsynthese der beiden tetracyclischen Guignardone wurde das bereits bekannte Enal **73** verwendet. Als zweiter Baustein sollte das Diketon **80** dienen, welches über 16 Stufen in einer Gesamtausbeute von 1% ausgehend von D-Chinasäure (**79**) hergestellt wurde. Als Schlüsselschritt der Synthese wurde ebenfalls auf die von ITO etablierte Sequenz aus KNOEVENAGEL-Kondensation und 6 π -Elektrocyclisierung zurückgegriffen. Anschließende gelenkte Hydrierung des Diens **81** mit dem CRABTREE-Katalysator lieferte (–)-Guignardon B und durch Dehydratisierung mittels BURGESS-Reagenz wurde (–)-Guignardon A hergestellt. Dass es sich hierbei um die nicht natürlichen Enantiomere der isolierten Naturstoffe handelte, wurde durch den Vergleich der Drehwerte bestätigt.^[82] Warum YANG *et al.* die Synthese der Enantiomere planten und nicht der postulierten Strukturen, ist aus der Publikation nicht ersichtlich. Die Vermutung liegt jedoch nahe, dass die Revidierung der Strukturen von Guignardon H und I durch ITO hierbei eine Rolle gespielt haben könnte.



Schema 23: Totalsynthese von (-)-Guignardon A und B durch YANG *et al.* aus 2020.^[82]

Nach der Totalsynthese von *ent*-Guignardon A und B folgte in 2021 die Totalsynthese von (+)-Guignardon A und C von LOU *et al.* (Schema 24). Im Gegensatz zu den bis dahin veröffentlichten Synthesen der Guignardone ist der Schlüsselschritt dieser Synthese nicht eine 6 π -Elektrocyclisierung, sondern eine Semipinacol-Umlagerung. Zunächst wurden die beiden Bausteine **84** und **86** hergestellt, **84** über neun Stufen ausgehend von dem Alkin **82** und Butadien (**83**) und **86** über sieben Stufen ausgehend von (*R*)-Carvon (**85**). Die beiden Bausteine wurden mittels einer SUZUKI-Kupplung zum Enolether **87** verknüpft und über zwei Stufen zum Keton **88** umgesetzt. Durch Erhitzen mit PPTS wurde **88** in der erwähnten Semipinacol-Umlagerung zum vinylogenen Ester **XXIV** transformiert, welcher direkt weiter in einer Umesterung die beiden Guignardone A und C in einem 1:1 Verhältnis lieferte. Die Autoren geben an, dass durch Erhitzen von **88** mit Kieselgel anstelle von PPTS **XXIV** auch isoliert werden kann, allerdings könne es nicht lange gelagert werden, da es zur Zersetzung neigt.^[83]



Schema 24: Totalsynthese von Guignardon A und C durch LOU *et al.* aus 2021.^[83]

2.1 Zielsetzung und Retrosynthese

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die enantioselektive Totalsynthese von Guignardon A (Abbildung 7). Aufgrund der oben genannten interessanten biologischen Eigenschaften von Guignardon B^[77,79] sollte dieses ebenfalls in die Synthese eingebunden werden.

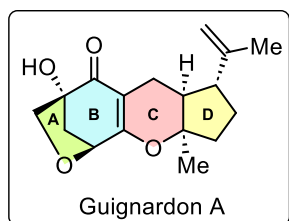
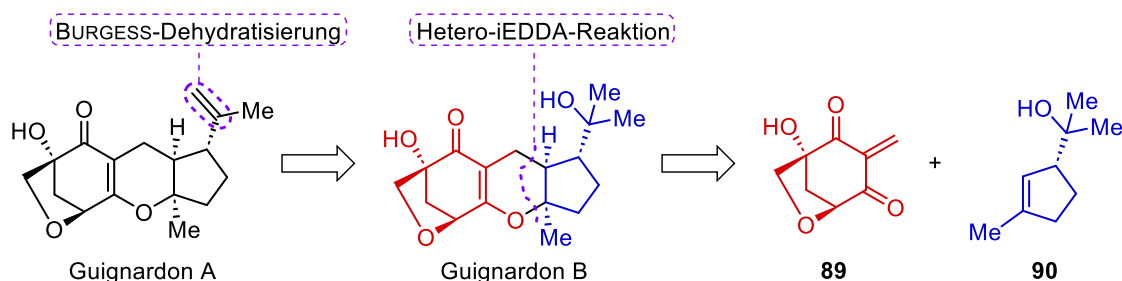


Abbildung 7: Struktur von Guignardon A mit Unterscheidung der vier Ringe A-D.

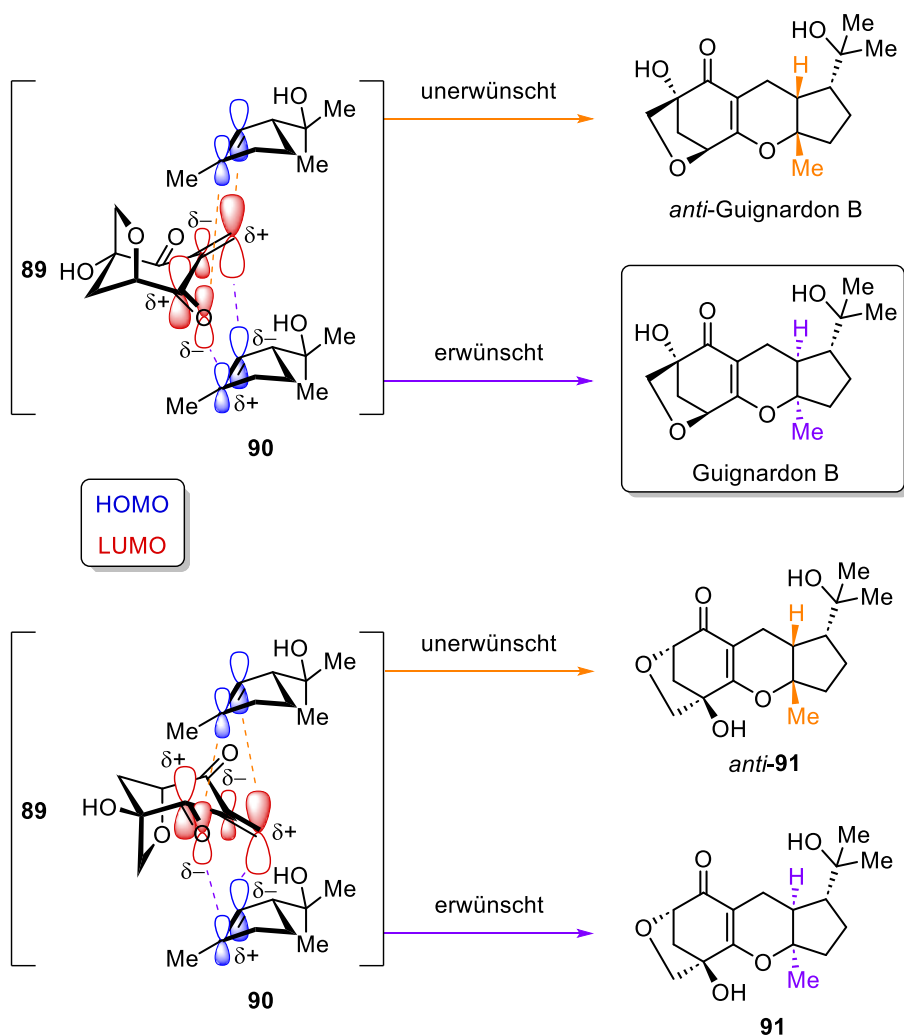
Zu Beginn dieser Arbeit war bereits die Totalsynthese von Guignardon I und H durch ITO *et al.*^[81] bekannt, daher war es ein zusätzliches Ziel einen, weiteren synthetischen Zugang zum Tricycloalternaren-Grundgerüst neben der 6 π -Elektrocyclisierung zu finden und zu etablieren.

Die retrosynthetische Analyse begann demnach mit der Frage, welches der beiden Guignardone als Vorläufer für das andere dienen sollte. Mittels Eliminierung des Alkohols in der Seitenkette des **D**-Rings wäre ein Zugang zu **A** ausgehend von **B** möglich, die andere Möglichkeit wäre diesen Alkohol ausgehend von **A** mittels einer MUKAYAMA-Hydratisierung zu erhalten. Durch die Arbeiten von ITO *et al.*^[81] war bereits bekannt, dass eine BURGESS-Dehydratisierung in der Seitenkette der Guignardone möglich ist, deshalb fiel in der vorliegenden Retrosynthese die Entscheidung, dieses Wissen zu nutzen und Guignardon A aus **B** herzustellen (Schema 25).



Schema 25: Retrosynthese von Guignardon A.

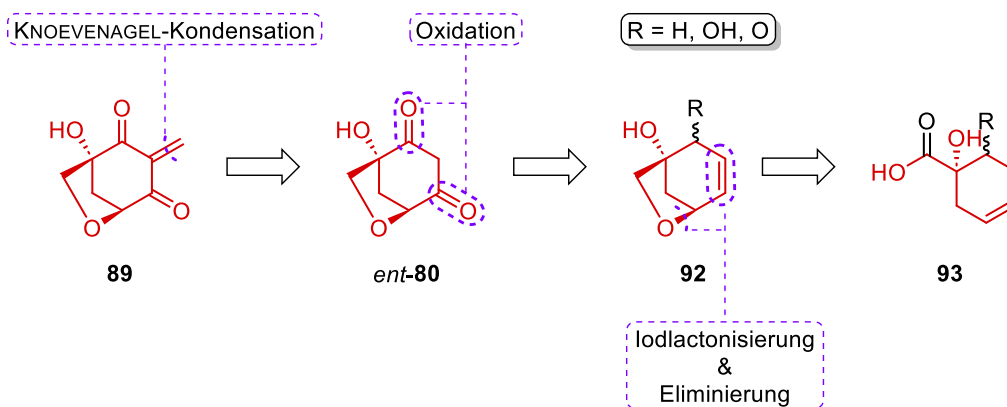
Als Schlüsselschritt der Synthese wurde eine Hetero-DIELS-ALDER-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (iEDDA) gewählt, um den **C**-Ring aufzubauen. In Schema 26 sind die möglichen Übergangszustände der Reaktion gezeigt. Das sehr elektronenarme Dien **89** reagiert mit seinem LUMO und das elektronenreiche Dienophil **90** mit seinem HOMO. Durch den negativ-mesomeren Effekt ($-M$ -Effekt) der Carbonylgruppen in **89** entsteht eine Verzerrung des LUMOs, wodurch das Orbital in β -Position zum Carbonyl den größten Orbitalkoeffizienten besitzt. Das HOMO von **90** ist durch den positiv-induktiven Effekt ($+I$ -Effekt) ebenfalls verzerrt, den größeren Orbitalkoeffizienten besitzt das Orbital des tertiären Kohlenstoffs der Doppelbindung.^[6] Somit wird wahrscheinlich nur die in Schema 26 gezeigte Regioselektivität auftreten. Durch die geringe sterische Abschirmung des Diens **89** kann sich **90** allerdings sowohl aus dem oberen wie auch aus dem unterem Halbraum annähern, wodurch Guignardon B und *anti*-Guignardon B entstehen können. Hier wird wahrscheinlich eine externe Abschirmung durch eine sterisch anspruchsvolle LEWIS-Säure von Nöten sein, um die Diastereoselektivität der Reaktion zu lenken. Eine Annäherung des Dienophils **90** in einem *endo*-Übergangszustand ist aufgrund der fehlenden sekundären Orbitalwechselwirkungen sehr unwahrscheinlich und deswegen in Schema 26 nicht gezeigt.



Schema 26: Grenzorbital-Betrachtung der Übergangszustände der iEDDA und vier der möglichen Produkte.

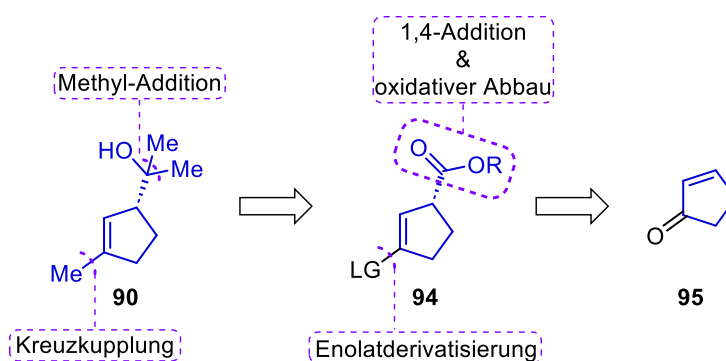
Allerdings kann sich das Dienophil **90** auf zwei Weisen an **89** annähern, da es sich dabei um ein Dienon handelt. Die Möglichkeit besteht somit, dass das Regioisomer **91** von Guignardon B entsteht, wobei dies kein Problem darstellen würde, da es sich hierbei um den direkten Vorläufer von Guignardon C handelt.

Wird Baustein **89** genauer betrachtet, ist es offensichtlich, dass das Alken zuletzt in einer KNOEVENAGEL-Kondensation eingeführt werden sollte, ausgehend von *ent*-**80**. Die Carbonylgruppen sollten über Oxidationsreaktionen etabliert werden können, womit sich für das Cyclohexen **92** mehrere Möglichkeiten ergeben, zum einen die einfache Oxidation eines Allylalkohols, eine Oxidation in Allylposition, wie z. B. die RILEY-Oxidation, oder die Verwendung von Chromtrioxid oder Mangan(III)-acetat. Die C,C-Doppelbindung und der A-Ring in **92** könnten durch eine Iodlactonisierung mit anschließender Eliminierung aufgebaut werden. Dadurch ergibt sich die α -Hydroxysäure **93** als Ausgangspunkt für die Synthese des Dien-Bausteins **89** (Schema 27).



Schema 27: Retrosynthese des Dien-Bausteins **89** ausgehend vom Cyclohexen **93**.

Für den Aufbau des Dienophils **90** ergeben sich zwei retrosynthetische Schnitte: die Alkoholfunktion könnte durch Addition von Methyl-Nucleophilen aus einem Carbonsäure-Derivat hergestellt und die Methylgruppe der trisubstituierten C,C-Doppelbindung durch eine Kreuzkupplung installiert werden. Zuletzt sollte der Alkohol aufgebaut werden, damit dieser keinen störenden Einfluss während der Kreuzkupplung haben kann. Als Vorläufer ergibt sich somit das Cyclopenten **94**, welches eine Abgangsgruppe am Ring und eine Carbonsäurefunktion in der Seitenkette tragen müsste. Das Carbonsäure-Derivat könnte durch den oxidativen Abbau einer C,C-Doppelbindung entstehen, womit das Stereozentrum, die Position der Doppelbindung und die Abgangsgruppe selektiv in einer Stufe mittels einer asymmetrischen 1,4-Addition etabliert werden könnten (Schema 28).



Schema 28: Retrosynthese des Dienophil-Bausteins **90** ausgehend von Cyclopentenon (**95**).

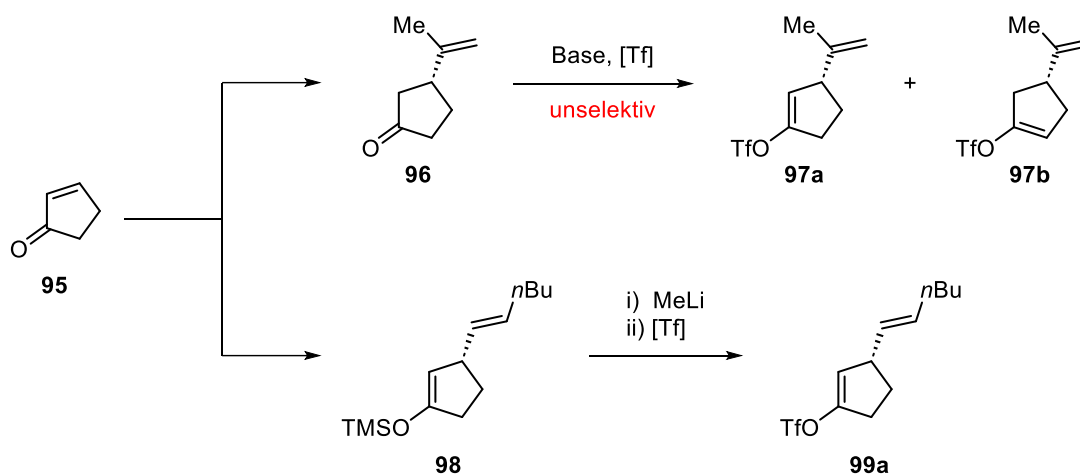
Das Startmaterial dieser Synthese wäre dementsprechend Cyclopentenon (**95**), wodurch das Grundgerüst des **D**-Rings bereits vorhanden wäre.

2.2 Synthesedurchführung

2.2.1 Synthese des Dienophil-Bausteins **90** und Methodenentwicklung

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag zunächst auf der Synthese des Dienophils **90**, da trotz der geringen Anzahl an geplanten Schritten sich schnell mehrere zu lösende Aufgaben ergaben. Es musste eine Methode gefunden werden, mit der eine enantioselektive 1,4-Addition eines Alkenylrests an Cyclopentenon (**95**) mit anschließender Enolatderivatisierung in sehr guter Ausbeute und Selektivität in einem möglichst großen Maßstab durchgeführt werden kann. Außerdem musste eine Möglichkeit gefunden werden, die beiden C,C-Doppelbindungen während des oxidativen Abbaus zu unterscheiden. Des Weiteren musste eine Kreuzkupplung gefunden werden, die eine Methylgruppe überträgt, deren Metallorganyl aber nicht zu basisch sein durfte, da sonst das Stereozentrum racemisieren könnte.

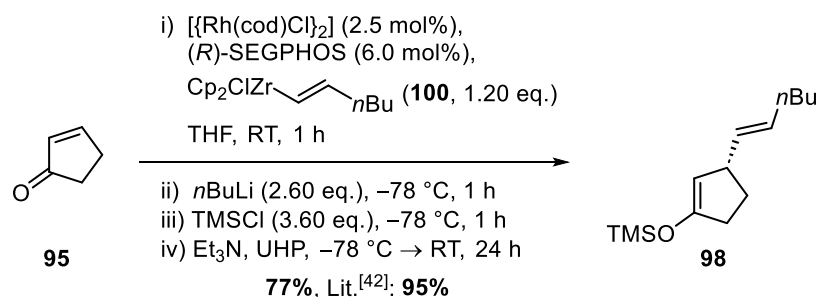
Zunächst musste dementsprechend eine Methodik für die konjugierte Addition gewählt werden. Dafür musste geklärt werden, ob die Addition eines Cuprats oder die Rhodium-katalysierte Addition eines anderen Metallorganyls durchgeführt werden sollte. Für die Struktur der Seitenkette von **90** würde es sich anbieten, direkt eine *iso*-Propenyl-Einheit zu addieren. In der Literatur gibt es einige Beispiele für die enantioselektive 1,4-Addition von *iso*-Propenylgruppen an Cyclopentenon (**95**), so z. B. die Kupfer-katalysierte Addition von *iso*-Propenylmagnesiumbromid von SCHMALZ *et al.*,^[84] oder die Rhodium-katalysierte Addition des *iso*-Propenylkaliumtetrafluorborats von COREY *et al.*^[85] Die 1,4-Addition wäre also einfach realisierbar, die weitere Umsetzung des Cyclopentanons **96** in das Vinyltriflat **97a** ist allerdings nicht regioselektiv durchführbar (Schema 29).



Schema 29: Entwickelter Synthesepfad zur Umgehung des Regioselektivitätsproblems.

Die Deprotonierung von **96** und Derivatisierung des entstehenden Enolats führt zu einem Gemisch der beiden Vinyltriflate **97a** und **97b**, wie in ähnlichen Fällen bereits literaturbekannt ist.^[86] Zur Umgehung dieses Problems musste das intermediäre Enolat der gewählten 1,4-Addition mittels Derivatisierung in einen Enoether oder Enolester abgefangen werden. Mehrere Beispiele zeigen, dass die direkte Derivatisierung in ein Vinyltriflat nach einer Kupfer-vermittelten 1,4-Addition zwar möglich ist, aber entweder wurden in diesen Beispielen keine Alkenylgruppen übertragen,^[87,88] oder die Addition war racemisch.^[89] Die Bildung eines Vinyltriflats *in situ* nach einer Rhodium-katalysierten 1,4-Addition eines Metallorganyls war zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt, weshalb die Entscheidung fiel, auf das Wissen der Arbeitsgruppe VON ZEZSCHWITZ zurückzugreifen und die in Schema 13 vorgestellte Methode zu verwenden. Damit sollte die Synthese des Silylenolethers **98** problemlos durchgeführt werden können. Für die folgende Stufe wurde geplant, **98** in das Lithiumenolat zu überführen und dieses mit Hilfe eines Triflierungsmittels, wie z. B. Triflatanhydrid oder dem COMINS-Reagenz, in **99a** zu überführen (Schema 29).

Somit wurde zunächst die in der Arbeitsgruppe entwickelte Rhodium-katalysierte 1,4-Addition mit Cyclopentenon (**95**) und dem mittels Hydrozirconierung *in situ* hergestelltem Alkenylzirconocen **100** durchgeführt (Schema 30).

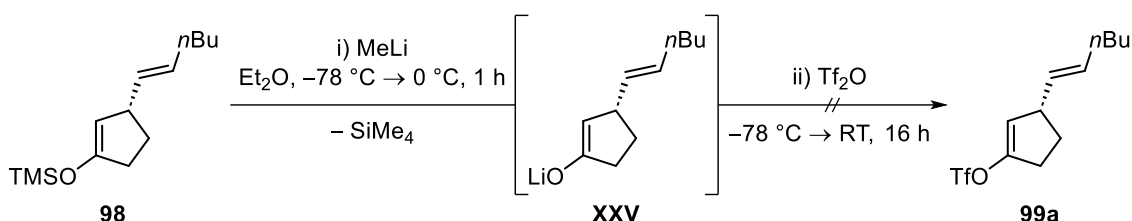


Schema 30: Durchführung der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition nach VON ZEZSCHWITZ *et al.*^[42]

Der Silylenolether **98** konnte in einer Ausbeute von 77% erhalten werden, welche deutlich unter der in der Literatur beschriebenen Ausbeute lag. Im Laufe dieser Arbeit stellte sich jedoch heraus, dass bereits ein kleiner Überschuss an SCHWARTZ-Reagenz zu reduzierter Ausbeute führt, besonders mit steigendem Alter des Reagenzes. Aus den Vorarbeiten im Arbeitskreis war zudem bekannt, dass die Quelle des Reagenzes Einfluss auf die Reaktion haben kann. So wurden die besten Ergebnisse erzielt, wenn das Reagenz von ACROS ORGANICS bezogen wurde. Daraus lässt sich schließen, dass im kommerziell erhältlichen SCHWARTZ-Reagenz eine reaktionshemmende Verunreinigung enthalten ist, deren Anteil sich mit dem Altern des

Reagenzes erhöht. Die verringerte Ausbeute der Reaktion lässt demnach darauf schließen, dass zu viel SCHWARTZ-Reagenz in der Hydrozirconierung eingesetzt wurde.

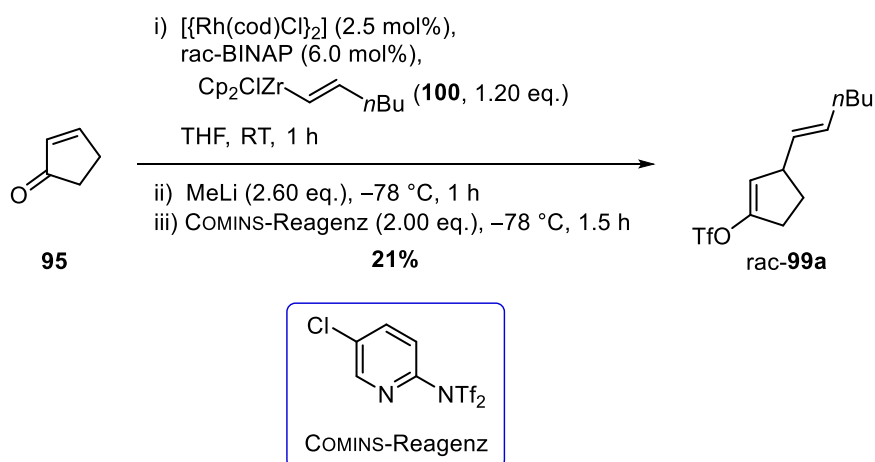
Anschließend wurde versucht, den erhaltenen Silylenolether **98** durch Umsetzung mit Methylithium in das entsprechende Lithiumenolat **XXV** zu überführen und dieses mittels Triflatanhydrid zu triflieren (Schema 31).



Schema 31: Umsetzung von **98** zum Lithiumenolat **XXV** und Versuch der Triflierung mit Tf₂O.

Es konnte jedoch weder Produkt **99a**, Edukt **98** noch ein Hydrolyseprodukt isoliert werden. Zunächst wurde davon ausgegangen, dass unter den gegebenen Bedingungen das Startmaterial zersetzt wurde; da sich allerdings später herausstellte, dass die in dieser Arbeit hergestellten Vinyltriflate flüchtig sind, ist davon auszugehen, dass möglicherweise entstandenes Produkt beim Entfernen der Lösungsmittel verloren wurde.

Nach diesem ersten Fehlschlag wurde zunächst geplant, geeignete Bedingungen und Triflierungsmittel für die Lithiierungs-Triflierungs-Sequenz mittels *Screening* zu ermitteln. Doch zuerst wurde ein Versuch durchgeführt, diese Sequenz in einer *one-pot* Reaktion zu vereinen (Schema), da wie in Schema 13 zu sehen, das Lithiumenolat **XXV** bereits nach der Aktivierung des Zirconocenolats auftritt.



Schema 32: Erster Versuch einer Rhodium-katalysierten 1,4-Addition mit *in situ* Triflierung des intermediären Lithiumenolats **XXV**.

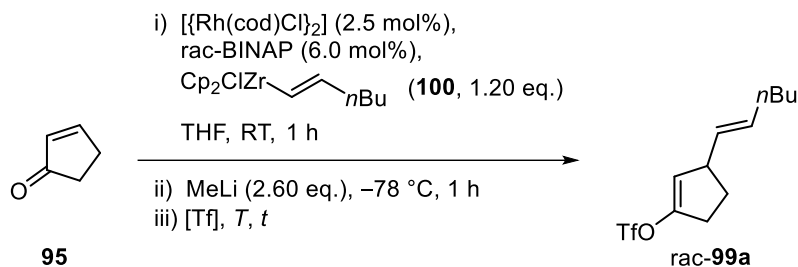
Dieser erste Versuch lieferte das gewünschte Vinyltriflat **99a** zwar nur in einer schlechten Ausbeute von 21%, diente aber als *proof of principle*, dass die intermediären Lithiumenolate **XXV** mit verschiedensten Elektrophilen derivatisiert werden können. Diese *one-pot* Reaktion besitzt außerdem einen sehr großen Vorteil gegenüber der zweistufigen Variante: so konnte das entstandene Vinyltriflat **99a** ohne Probleme säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt werden, wodurch eine sehr hohe Reinheit des Produkts gewährleistet werden kann und der langwierige oxidative Abbau der Zirconocen-Nebenprodukte mittels UHP musste nicht mehr durchgeführt werden. Zudem war die Reaktion zum Zeitpunkt der Durchführung das erste Beispiel einer Rhodium-katalysierten 1,4-Addition eines Metallalkenyls mit anschließender Triflierung des entstehenden Enolats.

2.2.1.1 Methodenentwicklung: Rhodium-katalysierte 1,4-Addition

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der *one-pot* Reaktion wurde der zweistufige Zugang verworfen. Um die Reaktion zu optimieren, sollten verschiedene Triflylquellen, sowie die Reaktionstemperatur und -zeit des Triflierungsschritts genauer untersucht werden. Die ersten Optimierungsversuche wurden von DOMINIK SCHARF während eines Vertiefungspraktikums im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt und sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Zunächst wurde die Menge des Triflierungsreagenzes auf 3.00 eq. erhöht und neben dem COMINS-Reagenz wurden PhNTf₂ und PyNTf₂ getestet (Einträge 1–3). Dabei zeigte sich, dass sowohl PhNTf₂ als auch PyNTf₂ ungeeignet sind. Unter den Bedingungen in Eintrag 1 wurde kein vollständiger Umsatz der Triflierung festgestellt, weshalb davon ausgegangen wurde, dass die Reaktivität von PhNTf₂ unter den gegebenen Bedingungen zu gering ist. Von dem Mangel an Reaktivität von PhNTf₂ bei tiefen Temperaturen berichtete bereits COMINS im Jahr 1992.^[90] Mit PyNTf₂ als Triflylquelle zeigte sich ein weiteres Problem. Kurz nach der Zugabe des Reagenzes begann dieses aus der Reaktionslösung auszufallen und selbst die Zugabe von NMP als Cosolvens und die Erhöhung der Reaktionstemperatur konnte dieses Problem nicht vollends beseitigen.

Tabelle 2: Optimierung der Reaktionsbedingungen der Rh-katalysierten 1,4-Addition mit anschließender Triflierung.



Eintrag	Triflylquelle [Tf]	Temperatur T	Reaktionszeit t [h]	Ausbeute 99a [%]
1	PhNTf ₂ (3.00 eq.)	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	18	5 ^a
2	PyNTf ₂ (3.00 eq.) ^b	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	18	12
3	COMINS-Reagenz (3.00 eq.)	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	1.5	6
4	COMINS-Reagenz (3.60 eq.)	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	18	19
5	COMINS-Reagenz (3.60 eq.)	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	1.5	54
6	COMINS-Reagenz (3.60 eq.)	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	0.5	70

^a Kein vollständiger Umsatz des Enolats zum Vinyltriflat **99a**.

^b PyNTf₂ fiel nach der Zugabe aus. NMP als Cosolvenz und Erwärmen der Suspension erhöhten die Löslichkeit nicht signifikant.

Somit konnte schnell das COMINS-Reagenz als Triflylquelle der Wahl verifiziert werden. Die folgenden Optimierungsversuche (Einträge 3–6) wurden dementsprechend mit diesem Reagenz durchgeführt. Eine Erhöhung der Menge des Reagenzes auf 3.60 eq. wie in der ursprünglichen Vorschrift der Silylierung lieferte nochmals verbesserte Ergebnisse. Deshalb wurde zu diesem Zeitpunkt vermutet, dass das *in situ* generierte Cp_2ZrMe_2 , wie bereits von WESTMEIER im Falle der Silylierung beschrieben, mit dem Elektrophil reagiert und deswegen eine erhöhte Menge notwendig ist.^[91] Diese Vermutung konnte später widerlegt werden. Die wichtigsten Erkenntnisse der Optimierungsversuche sind in den Einträgen 5 und 6 zu sehen: Die besten Ergebnisse wurden erzielt, wenn die Reaktionsdauer möglichst kurz und die Reaktionstemperatur bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gehalten wird. Daraus wurde geschlossen, dass sich das Vinyltriflat **99a** bei längerer Reaktionsdauer und erhöhter Temperatur unter den gegebenen Bedingungen entweder zersetzt oder in einer Nebenreaktion abreagiert.

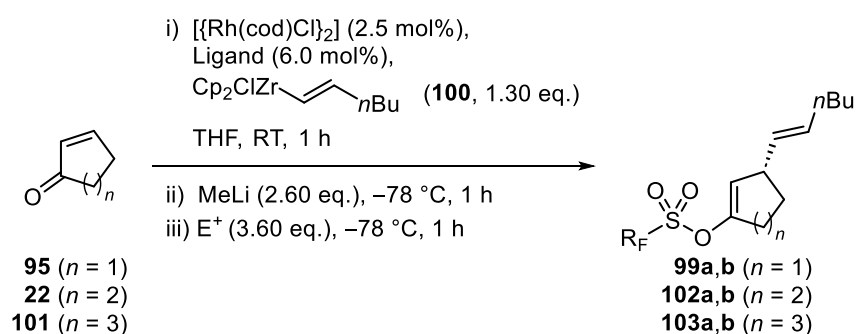
Die Ergebnisse aus Tabelle 2 können leider nur als eine erste Tendenz der Optimierung gesehen werden, da im Laufe der Versuche entdeckt wurde, dass das Vinyltriflat **99a** flüchtig ist und bereits beim vollständigen Entfernen der niedrig siedenden Lösungsmittel *n*-Pentan und Diethylether Substanz verloren wurde. Um dieses Problem zu umgehen, wurden ab diesem Zeitpunkt alle durch diese Reaktion hergestellten Substanzen unter besonderer Vorsicht isoliert. Dazu gehörte auch, etwaige Lösungsmittelreste nicht vollständig zu entfernen, sondern deren Anteil und somit die Ausbeute der Reaktion durch NMR-Spektroskopie zu messen und zu berechnen. Die exakte Vorgehensweise ist im experimentellen Teil dieser Arbeit genauer beschrieben. Außerdem zeigte sich, dass sich das Vinyltriflat **99a** schon wenige Minuten nach der Isolierung verfärbte, von farblos über grün zu schwarz. Diese Verfärbung konnte als Zersetzung des Produktes mittels Dünnschichtchromatographie bestätigt werden. Aufgrund dieser Instabilität mussten die in dieser Arbeit hergestellten Vinyltriflate und -nonaflate entweder direkt umgesetzt werden oder bei tiefen Temperaturen unter Argon gelagert werden. Allerdings wurde durch den Austausch der Atmosphäre auf Argon auch immer etwas Substanz verloren.

Aufbauend auf den Ergebnissen aus Tabelle 2 und den Erkenntnissen der ursprünglichen Reaktion^[42] wurden weitere Optimierungen unternommen, die folgend kurz zusammengefasst werden sollen. Damit möglichst kein störendes SCHWARTZ-Reagenz in der Reaktionslösung vorhanden ist, wurde in der Hydrozirconierung die Menge an Alkin **32** der Menge an SCHWARTZ-Reagenz angepasst (1.20 eq. → 1.30 eq.). Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass die Reaktionstemperatur während der Derivatisierung des Enolats **XXV** $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht überschritt und die Reaktion nach möglichst kurzer Zeit bei dieser Temperatur durch Zugabe von verdünnter Salzsäure beendet wurde. Dadurch war es möglich, das Vinyltriflat **99a** im Durchschnitt in einer guten Ausbeute von 82% zu erhalten. Allerdings waren die Ausbeuten immer noch inkonsistent aufgrund der Flüchtigkeit des Produkts. Um diese etwas zu umgehen, wurde ebenfalls das Vinylnonaflat **99b** hergestellt, durch dessen höhere Masse die Isolierung etwas vereinfacht wurde. Die genauen Bedingungen der Synthesen sowie deren Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Um die Anwendbarkeit der Reaktion zu demonstrieren, wurde die Triflierung bzw. Nonaflierung im Anschluss der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition an Cyclopentenon (**95**, Einträge 1 und 2), Cyclohexenon (**22**, Einträge 3 und 4) und Cycloheptenon (**101**, Einträge 5 und 6) durchgeführt. Die Synthese der Produkte **99a** und **99b** erfolgte analog der ursprünglichen Reaktion mit (*R*)-SEGPPOS als Liganden, die anderen Synthesen mit (*R*)-BINAP.^[42]

Die Reaktionen wurden alle in einem 0.50 mmol Maßstab durchgeführt, wobei die Synthese von **99b** auch in einem 5.00 mmol Maßstab durchgeführt wurde und dadurch 1.95 g (85%) des Nonaflats hergestellt werden konnten. Alle Produkte konnten in guten (72%) bis sehr guten (87%) Ausbeuten erhalten werden, wobei der Trend dahin geht, dass je größer das Ringsystem ist, desto geringer die Ausbeuten werden. Zudem wurde festgestellt, dass die Vinyltriflate und -nonaflate mit sechs- (**102a,b**, Einträge 3 und 4) und siebengliedrigem Ring (**103a,b**, Einträge 5 und 6) weniger flüchtig und deutlich stabiler sind, als die Derivate mit fünfgliedrigem Ring (**99a,b**, Einträge 1 und 2).

Tabelle 3: Synthese der Perfluoralkylsulfonsäureester **99a,b**, **102a,b** und **103a,b**.

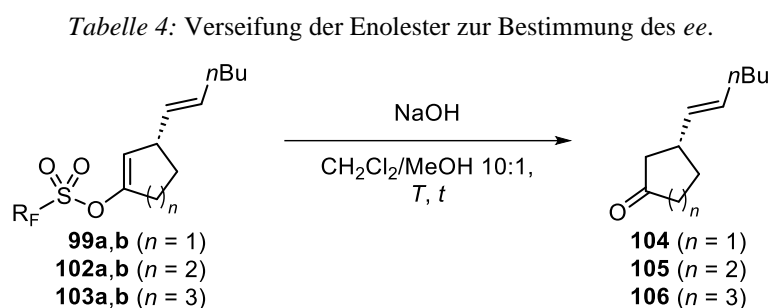


Eintrag	Ligand	Elektrophil E^+	Rest R_F	Produkt	Ausbeute [%] ^a
1	(<i>R</i>)-SEGPPOS	COMINS-Reagenz	CF_3	99a	82
2	(<i>R</i>)-SEGPPOS	NfF	C_4F_9	99b	87
3	(<i>R</i>)-BINAP	COMINS-Reagenz	CF_3	102a	72
4	(<i>R</i>)-BINAP	NfF	C_4F_9	102b	86
5	(<i>R</i>)-BINAP	COMINS-Reagenz	CF_3	103a	79
6	(<i>R</i>)-BINAP	NfF	C_4F_9	103b	75

^a Die Ausbeuten sind inkonsistent aufgrund der Flüchtigkeit der Produkte, deswegen wurden diese mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt.

Um den *ee* der Verbindungen zu messen, sollten die Enantiomere mittels chiraler Gaschromatographie getrennt werden. Die absolute Konfiguration des aufgebauten Stereozentrums wurde nicht überprüft, da dies bereits in den Vorarbeiten getan wurde und an der 1,4-Addition keine tiefgreifenden Veränderungen durchgeführt wurden.^[34,42] Eine erste Überprüfung des *ee* wurde durchgeführt, indem ein Aliquot der Reaktionslösung nach der 1,4-Addition durch Filtration über Kieselgel hydrolysiert und anschließend mittels GC vermessen wurde. Dadurch wurde zwar gezeigt, dass die 1,4-Addition mit sehr gutem *ee*

reproduziert werden konnte, jedoch sollte noch überprüft werden, ob durch die Derivatisierung der Enolate **XXV** das Stereozentrum einer anteiligen Racemisierung unterlag. Da die synthetisierten Enolester **99a,b**, **102a,b** und **103a,b** alle mehr oder weniger zur Zersetzung neigten, sollten diese nicht direkt auf die GC-Säule aufgetragen werden, um diese zu schonen. Deswegen sollte der *ee* wie bereits in den Vorarbeiten durch die Hydrolyse der Produkte zu den entsprechenden Ketonen **104-106** und deren Vermessung mittels GC bestimmt werden. Eine gängige Methode zur Hydrolyse der perfluorierten Sulfonsäureester konnte in der Literatur nicht gefunden werden; dieses Resultat ist jedoch nicht verwunderlich, da diese nicht als Schutzgruppen für Enole dienen, sondern als gute Abgangsgruppen. Folglich musste eine Methode entwickelt werden, um die Enolester zu hydrolysieren. Da es sich bei den Vinyltriflaten und -nonaflaten um Sulfonsäureester handelt, sollte zunächst versucht werden diese unter Verseifungsbedingungen zu hydrolysieren. Es konnten schnell geeignete Bedingungen gefunden werden, deren Ergebnisse in Tabelle 4 zusammengefasst sind.



Eintrag	Edukt	Temperatur <i>T</i>	Reaktionszeit <i>t</i>	Produkt	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%] ^a
1	99a	30 °C	1 d	104	78	96
2	99b	RT	7 d	104	76	96
3	102a	30 °C	16 h	105	89	97
4	102b	30 °C	16 h	105	54	98
5	103a	30 °C	3 d	106	71	97
6	103b	30 °C	1 d	106	61 (71) ^b	98

^a Mittels GC bestimmt.

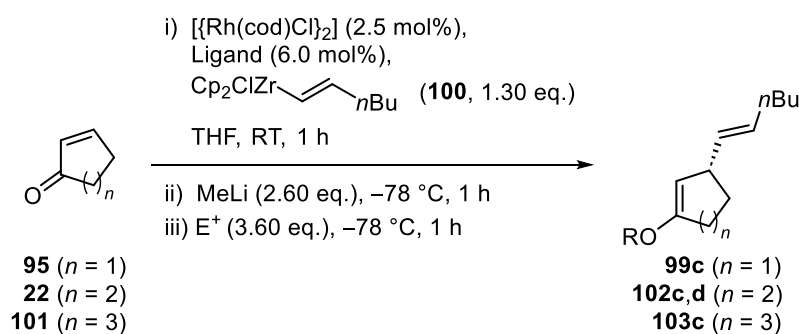
^b brsm.

Wie zu sehen, konnte nur die Hydrolyse des Vinyltriflats **102a** in einer sehr guten Ausbeute das entsprechende Keton **105** liefern (Eintrag 3), die restlichen durchgeführten Hydrolysen lieferten nur befriedigende bis gute Ausbeuten. Die erste Reaktion wurde mit Vinylnonaflat **99b**

bei Raumtemperatur durchgeführt (Eintrag 2), allerdings konnte erst nach einer Woche vollständiger Umsatz detektiert werden, weshalb die anschließenden Reaktionen bei leicht erhöhter Temperatur von 30 °C durchgeführt wurden. Eine genauere Optimierung dieser Hydrolyse musste nicht durchgeführt werden, da der Zweck dieser Reaktion lediglich darin bestand die Ketone **104-106** zur Vermessung mittels GC zu erhalten. Die Vermessung der Ketone ergab, dass die Derivatisierung der Enolate wie erwartet das Stereozentrum nicht betrifft und zudem konnte gezeigt werden, dass der *ee* der dargestellten perfluorierten Sulfonsäureester auch unter den stark basischen Bedingungen der Hydrolyse unverändert ist. Für den *ee* ergab sich ein Trend, der sich genau entgegengesetzt zu den Ausbeuten der 1,4-Addition verhält: Je größer das Ringsystem, umso größer der *ee*. Allerdings konnten alle Produkte in sehr gutem (96%) bis exzellentem (98%) *ee* dargestellt werden.

Anschließend wurde versucht, die Substratbreite der Derivatisierung der Enolate **XXV** zu erhöhen. Bisher konnte gezeigt werden, dass die Reaktion einen selektiven Zugang zu dem Silylenolether **98** und den Vinyltriflaten und -nonaflaten **99a,b**, **102a,b** und **103a,b** ermöglicht. Durch Zugabe von Essigsäureanhydrid und Diethylchlorphosphat als Elektrophil sollte die Synthese verschiedener Vinylacetate und -phosphate ermöglicht werden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Darstellung der Vinylacetate **99c**, **102c** und **103c**, sowie des Vinylphosphats **102d**.

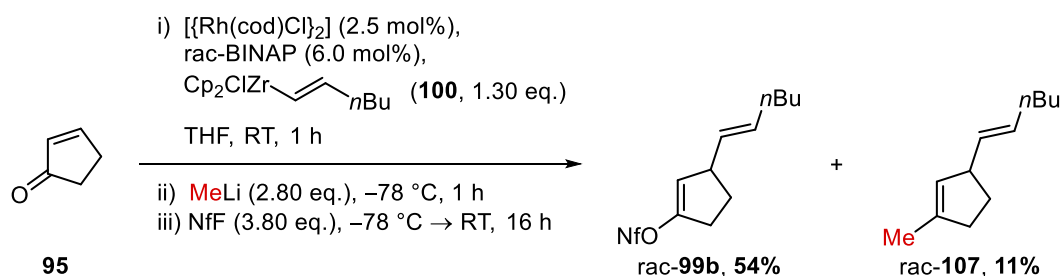


Eintrag	Ligand	Elektrophil E^+	Rest R	Produkt	Ausbeute [%]
1	(<i>R</i>)-SEGPPOS	Ac_2O	Ac	99c	87
2	(<i>R</i>)-BINAP	Ac_2O	Ac	102c	83
3	(<i>R</i>)-BINAP	$\text{ClPO}(\text{OEt})_2$	$\text{PO}(\text{OEt})_2$	102d	75
4	(<i>R</i>)-BINAP	Ac_2O	Ac	103c	69

Wie in den Einträgen 1, 2 und 4 zu sehen, gelang die Synthese der Vinylacetate **99c**, **102c** und **103c** in befriedigenden bis guten Ausbeuten. Auch bei diesen Ergebnissen sind die Ausbeuten

umso geringer, je größer das Ringsystem ist. Da in der ursprünglichen Reaktion dieser Trend nicht zu beobachten ist, können die niedrigeren Ausbeuten nicht mit der 1,4-Addition im Zusammenhang stehen, sondern müssen von der Derivatisierung der Enolate **XXV** abhängig sein. Die erhaltenen Enolacetate wiesen eine geringere Flüchtigkeit auf als die perfluorierten Sulfonsäureester, überraschenderweise zeigten sie jedoch eine geringere Stabilität. Konnten die Vinyltriflate und -nonaflate auch nach anteiliger Zersetzung noch in Folgereaktionen eingesetzt werden, veränderte sich der Habitus der Vinylacetate, besonders von **99c**, nach mehrtägiger Lagerung. Aus den leicht gelblichen Ölen wurden orange Harze, was auf eine Polymerisation der Produkte hindeutet. Neben den Vinylacetaten wurde ebenfalls das Vinylphosphat **102d** in einer Ausbeute von 75% erfolgreich hergestellt. Der Versuch ein Vinylphosphat ausgehend von Cyclopentenon (**95**) herzustellen lieferte zwar das gewünschte Produkt, allerdings scheiterte die Isolierung an der Instabilität des Produkts und daran, dass die bei der Aufarbeitung entstandene Diethylphosphorsäure nicht abgetrennt werden konnte. Daher wurde beschlossen bei den in Tabelle 5 gezeigten Reaktionen die wässrige Aufarbeitung der Reaktion im leicht basischen Milieu durchzuführen, um so etwaige durch Hydrolyse entstehende Säuren abzufangen. Da mit den Ergebnissen aus Tabelle 4 schon hinreichend gezeigt wurde, dass das Stereozentrum der Produkte stabil ist und nach der 1,4-Addition nicht racemisiert, wurde auf die Hydrolyse und Vermessung der Vinylacetate **99c**, **102c** und **103c** und des Enolphosphats **102d** verzichtet.

DOMINIK SCHARF konnte anhand der Ergebnisse aus Tabelle 2 zeigen, dass eine kurze Reaktionsdauer der *O*-Derivatisierung bei niedriger Temperatur essenziell ist, um eine möglichst hohe Ausbeute zu gewährleisten. Während der eigenen Optimierungsversuche der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition mit anschließender Nonaflierung konnte das Methylcyclopenten **107** in einer Ausbeute von 11% isoliert werden (Schema 33).

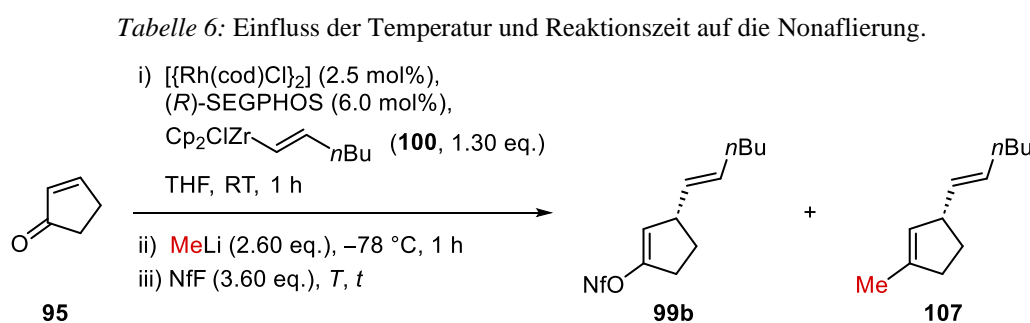


Schema 33: Erste Isolierung des Kreuzkupplung-Nebenprodukts **107**.

Mit der Isolierung und Charakterisierung von **107** war nun ein stichhaltiger Beweis geliefert, warum eine geringere Ausbeute erhalten wird, wenn die Reaktionstemperatur zu hoch ist: Die Vinyltriflate bzw. -nonaflate reagieren in einer Rhodium-vermittelten Kreuzkupplung mit dem

in situ erzeugtem Cp_2ZrMe_2 weiter. Das Auftreten dieser offenbar Rhodium-katalysierten Kreuzkupplung verwunderte insofern nicht, da bereits Erwähnungen von Rhodium-katalysierten Kreuzkupplungen in der Literatur vorhanden sind, so z. B. die Kreuzkupplung von Bororganyle^[92] oder die von JOHANNES WESTMEIER durchgeführte Kreuzkupplung mit Trimethylaluminium.^[91] Ab diesem Zeitpunkt konnte nun auch davon ausgegangen werden, dass die eingesetzten Elektrophile, im Gegensatz zu TMSCl , nicht mit dem Cp_2ZrMe_2 reagieren. Trotzdem wurden weiterhin 3.60 eq. an Elektrophil benutzt, da mit dieser Menge bislang die besten Ergebnisse erzielt wurden.

Durch die Isolierung von **107** war es nun zudem möglich, die Reaktion und anschließende Nebenreaktion mittels GC zu verfolgen. Die Ergebnisse dieses Versuchs sind in Tabelle 6 gezeigt.



Eintrag	Temperatur T	Reaktionszeit t [h]	Ausbeute 99b [%] ^a	Ausbeute 107 [%] ^a
1	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	0.25	50	-
2	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	0.50	81	-
3	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	1.00	88	-
4	$-60\text{ }^\circ\text{C}$	2.00	95	-
5	RT	20.5	89	9

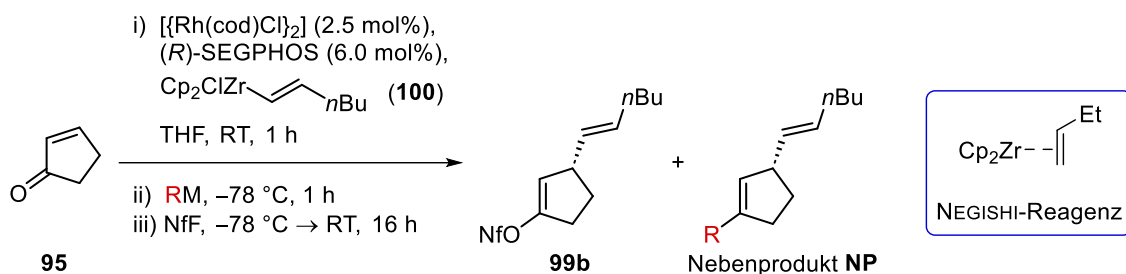
^a Mittels GC bestimmt.

Wie zu diesem Zeitpunkt bereits bekannt erfolgte keine Nebenreaktion nach einer Stunde Reaktionszeit bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (Einträge 1-3). Nach einer leichten Erhöhung der Reaktionstemperatur auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ konnte immer noch kein Kreuzkupplungs-Nebenprodukt detektiert werden, zu diesem Zeitpunkt (Eintrag 4) wurde sogar mit 95% die höchste Ausbeute an **99b** gemessen. Nachdem die Reaktion anschließend über Nacht auf Raumtemperatur

erwärmt wurde (Eintrag 5) konnte nur noch eine Ausbeute von 89% an **99b** gemessen und 9% des Nebenprodukts **107** detektiert werden.

Anschließend wurde nach einer Möglichkeit gesucht, die Nebenreaktion zu unterdrücken. Dafür sollten verschiedene Nukleophile als Alternative zu MeLi getestet werden. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 7: Untersuchungen zur Unterdrückung der Kreuzkupplungs-Nebenreaktion.



Eintrag	100^a [eq.]	Nukleophil RM (eq.)	NfF [eq.]	Ausbeute 99b [%]	Ausbeute NP [%]
1	1.30	$n\text{BuLi}$ (2.80)	3.80	55	-
2	1.20	$s\text{BuLi}$ (2.60)	3.60	14 ^b	-
3	1.20	$t\text{BuLi}$ (2.60)	3.60	24 ^b	-
4	1.20	MeMgBr (2.60) ^c	3.60	-	-
5	1.20	PhSLi (2.70)	3.60	- ^d	-
6	1.20	MeLi (2.60) & PhSLi (0.06)	3.60	53	Spuren

^a Alle Reaktionen wurden zu einem frühen Zeitpunkt dieser Arbeit mit einem geringen Überschuss des SCHWARTZ-Reagenzes durchgeführt.

^b Kein vollständiger Umsatz zum Nonaflat **99b**.

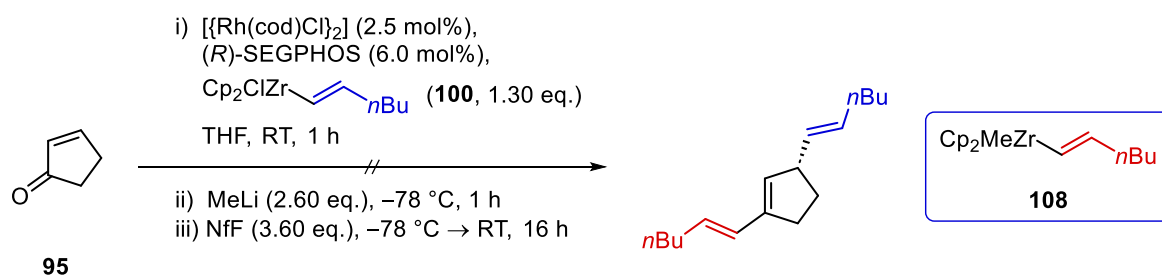
^c Kurz nach Zugabe des GRIGNARDS bildete sich eine Suspension.

^d Das hydrolysierte Keton **104** wurde in 53% Ausbeute erhalten.

Zunächst wurde die Reaktion mit $n\text{BuLi}$ durchgeführt (Eintrag 1), wobei keinerlei Nebenprodukt detektiert oder isoliert werden konnte. Die Kreuzkupplung kann bei dieser Reaktion auf zwei unterschiedlichen Wegen verhindert worden. Zum einen würde wahrscheinlich eine β -Hydrid-Eliminierung auftreten, sobald ein n -Butylrest auf das Rhodium transmetalliert wird, zum anderen wird die *in situ* gebildete Spezies $\text{Cp}_2\text{Zr}(n\text{Bu})_2$ wahrscheinlich wie in der Literatur beschrieben unter Erwärmung auf Raumtemperatur das NEGISHI-Reagenz bilden, welches nicht dafür bekannt ist, Kreuzkupplungsreaktionen

einzugehen.^[93] Anschließend wurde die Reaktion mit *s*BuLi und *t*BuLi durchgeführt (Einträge 2 und 3). Auch hier konnte kein Nebenprodukt detektiert werden, allerdings zeigte sich, dass die Aktivierung des Zirconocenolats mit diesen sterisch anspruchsvolleren Nucleophilen nicht vollständig abläuft. Mit MeMgBr als Nucleophil konnte, wie in Eintrag 4 zu sehen, keinerlei Nonaflat **99b** erhalten werden. Die Vermutung liegt nahe, dass das GRIGNARD-Reagenz nicht nucleophil genug ist, um das Enolat zu aktivieren. Zum Schluss wurden noch zwei Versuche mit PhSLi durchgeführt (Einträge 5 und 6) in der Hoffnung, dass der Schwefel als Katalysatorgift das Rhodium desaktivieren und somit die Nebenreaktion unterbinden würde. Jedoch konnte mit PhSLi allein ebenfalls keine Aktivierung des Enolats erzielt werden. Mit katalytischen Mengen PhSLi und stöchiometrischen Mengen MeLi zur Aktivierung des Enolats konnte das Nonaflat **99b** gebildet werden und das Nebenprodukt **107** war zumindest nur in Spuren erzeugt worden. Da alle Versuche in Tabelle 7 zu einem frühen Zeitpunkt dieser Arbeit mit nicht optimierten Bedingungen durchgeführt wurden, lassen die erzielten Ausbeuten nur einen Trend erkennen, wobei die vielversprechendsten Ergebnisse mit *n*BuLi oder katalytischen Mengen Katalysatorgift erzielt wurden (Einträge 1 und 6). Da zur Vermeidung der Nebenreaktion jedoch auch einfach auf die Reaktionstemperatur und -zeit geachtet werden kann, sind diese Ergebnisse eher von theoretischem als von praktischem Nutzen.

Interessanterweise wurde zu keinem Zeitpunkt dieser Arbeit eine Kreuzkupplung zwischen dem Nonaflat **99b** und dem von der Theorie und Stöchiometrie zu erwartenden Methylalkenylzirconocen **108** detektiert (Schema 34).



Schema 34: Theoretisch mögliche, jedoch nicht detektierte Kreuzkupplung zwischen **99b** und **108**.

Für diese Beobachtung können verschiedene Erklärungsansätze herangezogen werden. Die wahrscheinlichsten sind jedoch, dass die Übertragung einer Methylgruppe vom Zirconocen aus schneller ist als die Übertragung eines Alkenylrestes oder weil theoretisch nur 0.30 eq. von **108** vorliegen können, wohingegen in der Theorie 1.00 eq. Cp_2ZrMe_2 generiert wird. Somit ist die Wahrscheinlichkeit einer Methyl-Übertragung deutlich höher.

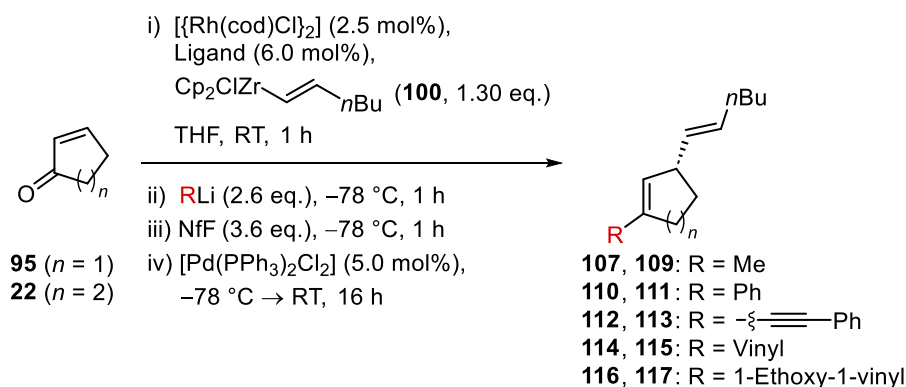
Mit den bisher gezeigten Ergebnissen war es nun möglich, die Nebenreaktion zu unterdrücken und die verschiedenen *O*-derivatisierten Enolate selektiv zu isolieren. Allerdings bot die Nebenreaktion eine interessante Möglichkeit die bisher erforschte Methode zu erweitern. Deshalb war die nächste Überlegung eine Möglichkeit zu finden die Nebenreaktion vollständig ablaufen zu lassen und so aus der bereits drei Stufen enthaltene Reaktion eine vierstufige *one-pot* Reaktion zu entwickeln. Die bisher gezeigten Ergebnisse deuteten darauf hin, dass die Kreuzkupplung Rhodium-vermittelt abläuft, jedoch konnten mit 2.5 mol% des Rhodium-Katalysators lediglich 11% des Kreuzkupplungs-Produkts isoliert werden. Eine Möglichkeit wäre also deutlich mehr Rhodium-Katalysator zur Reaktion zuzugeben, um dessen schlechte *turnover number* (TON) auszugleichen. Da dies aber bedeutet hätte, die Menge an Rhodium-Katalysator bei einem linearen Zusammenhang von Ausbeute und Katalysatormenge auf mindestens 25 mol% zu erhöhen, wurde diese Idee zunächst verworfen. Die andere Möglichkeit war die Kreuzkupplung vom Rhodium zu lösen, indem ein anderer Katalysator verwendet werden würde, welcher in solch einer Reaktion eine deutlich höhere Reaktivität besäße. Das naheliegendste Metall wäre für diesen Fall Palladium.

Daher fiel die Entscheidung, nach der Nonaflierung 5.0 mol% eines Palladium-Katalysators zur Reaktionslösung zuzugeben und diese anschließend auftauend über Nacht rühren zu lassen. Dadurch konnte das Kreuzkupplungs-Produkt **107** in einer Stufe ausgehend von Cyclopentenon (**95**) in einer sehr guten Ausbeute von 85% erhalten werden. Anschließend wurde durch die Variierung des Lithiumorganyls untersucht, welche Limitierungen diese *one-pot* Reaktion besitzt (Tabelle 8).

Unter den Standardbedingungen mit MeLi (Eintrag 2) konnte ausgehend von Cyclohexenon (**22**) das Methylcyclohexen **109** in einer Ausbeute von 84% erhalten werden. Wurde PhLi als Lithiumorganyl verwendet (Einträge 3 und 4), so konnten die aromatischen Verbindungen **110** und **111** in 51% bzw. 74% Ausbeute hergestellt werden. Bei diesen Reaktionen sollte erwähnt werden, dass eine große Schwierigkeit darin bestand die Produkte vom durch den Palladium-Katalysator in die Reaktion gebrachten Triphenylphosphin zu trennen. Eine höhere Reinheit der Produkte wurde hierbei auf Kosten der Ausbeute erhalten. Der in Eintrag 5 gezeigte Versuch einer $sp-sp^2$ -Kreuzkupplung lieferte zwar nicht das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **112**, allerdings konnte das Nonaflat **99b** in 56% Ausbeute erhalten werden. Dieses Ergebnis ist interessant, da es zeigt, dass Acetylide reaktiv genug sind, um die Zirconocenolate zu aktivieren, danach aber nicht in einer Kreuzkupplung übertragen werden. Somit könnten Alkinyreste in der Reaktion als *dummy* Liganden fungieren. Um zu

überprüfen, ob die Methyl- oder die Arylkreuzkupplung bevorzugt ist, wurde die in Eintrag 6 gezeigte gemischte Kreuzkupplung durchgeführt. Durch diesen Versuch konnte gezeigt werden, dass die Kupplung mit Arylresten zwar rascher abläuft, aber nicht komplett selektiv.

Tabelle 8: One-pot Reaktion aus Rh-katalysierter 1,4-Addition und Pd-katalysierter Kreuzkupplung.



Eintrag	Ringgröße n	Ligand	Lithiumorganyl RLi	Produkt	Ausbeute [%]
1	1	(<i>R</i>)-SEGPHOS	MeLi	107	85
2	2	(<i>R</i>)-BINAP	MeLi	109	84
3	1	(<i>R</i>)-SEGPHOS	PhLi	110	51
4	2	(<i>R</i>)-BINAP	PhLi	111	74
5	1	(<i>R</i>)-SEGPHOS	$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Li}$	112	^a
6	1	(<i>R</i>)-SEGPHOS	MeLi; dann PhLi	107/110	17/50 ^b
7	2	(<i>R</i>)-BINAP	$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Li}$; dann PhLi	111	<30% ^c
8	2	(<i>R</i>)-BINAP	$\text{CH}=\text{CH}-\text{Li}$	115	^d
9	1	(<i>R</i>)-SEGPHOS	$\text{EtO}-\text{C}(\text{O})=\text{CH}-\text{Li}$	116	^d

^a Das Nonafolat **99b** wurde in 56% Ausbeute erhalten.

^b Die Reaktion ergab ein untrennbares Gemisch aus 107 und 110 in einem 1.00:2.96 Verhältnis; die Ausbeuten wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt.

^c Das Produkt ist mit Phosphanresten verunreinigt, wurde aber aufgrund der geringen Ausbeute nicht noch einmal gereinigt.

^d Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts konnte nur **104** detektiert werden.

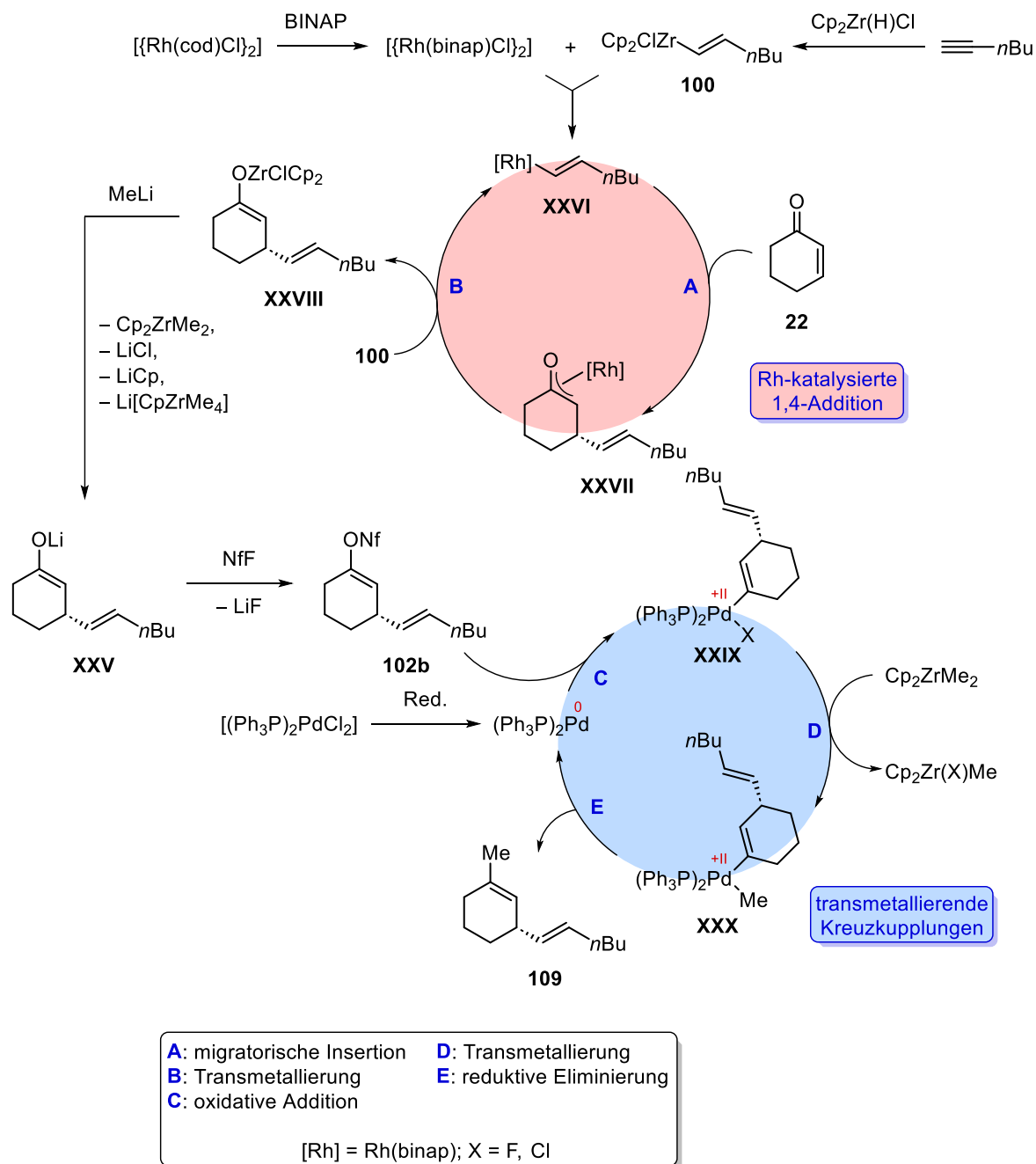
Die bis hierhin gezeigten Ergebnisse waren zufriedenstellend, allerdings ist ein großer Nachteil der Reaktion die benötigte Menge an Lithiumorganyl. Da für die Kreuzkupplung theoretisch

nur 1.00 eq. des Organyls benötigt wird, werden 1.60 eq. RLi lediglich dafür aufgebracht das Enolat zu aktivieren und danach nicht weiter gebraucht. Das ist zwar bei günstig erwerbbaaren Organylen wie MeLi und PhLi nicht weiter problematisch, bei teureren oder selbst hergestellten Organylen fällt dieses Problem jedoch schwerer ins Gewicht. Daher wurde versucht das Zirconocen mit jeweils 1.30 eq. eines gewünschten Organyls und eines als *dummy* Liganden fungierenden zu aktivieren (Eintrag 7). Hierfür bot sich die Erkenntnis aus Eintrag 5 an. Tatsächlich konnte das gewünschte Produkt **111** erhalten werden, jedoch nur in sehr schlechter Ausbeute. Somit kann dieses Ergebnis lediglich als *proof of principle* betrachtet werden. Zuletzt wurden noch zwei Versuche einer Alkenyl-Kreuzkupplung unternommen (Einträge 8 und 9). Jedoch konnte in beiden Fällen lediglich das hydrolysierte Keton **104** im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes detektiert werden, weshalb diese Versuche verworfen wurden.

Alle in Tabelle 8 gezeigten Versuche würden wahrscheinlich auch mit den intermediären Triflaten anstelle der Nonaflate gelingen, jedoch fiel aus zwei Gründen die Entscheidung die Reaktionen mit NfF durchzuführen. Zum einen ist die Handhabung mit diesem Reagenz einfacher. Denn es kann direkt zur Reaktionslösung gegeben werden und muss nicht, wie das COMINS-Reagenz, vorher in THF gelöst werden und als Nebenprodukt entsteht lediglich Lithiumfluorid. Zum anderen reagiert von den beiden Triflatresten des COMINS-Reagenzes nur einer. Von den rechnerisch eingesetzten 7.20 eq. an Triflatresten sind also 6.20 eq. Überschuss, welche nicht direkt am produktbildenden Mechanismus teilnehmen. Diese Diskrepanz ist mit NfF geringer und somit ist es im Sinne der Atomökonomie zu bevorzugen.

Anhand der bisher gezeigten Ergebnisse soll nun im Folgenden der Mechanismus der *one-pot* Reaktion postuliert werden, der Einfachheit halber ist er am Beispiel der Addition an Cyclohexanon (**22**) gezeigt (Schema 35). Der Mechanismus beginnt mit dem von Oi *et al.* postulierten Katalysezyclus der 1,4-Addition.^[34] Die Stereoselektivität kann über den in Schema 9 gezeigten Katalysezyclus von HAYASHI *et al.* erklärt werden.^[25] Der erste Schritt ist der Ligandenaustausch am Präkatalysator [$\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2$], um die katalytisch aktive Spezies [$\{\text{Rh}(\text{binap})\text{Cl}\}_2$] zu erhalten. Anschließend wird das durch Hydrozirconierung erzeugte Zirconocen **100** zur Reaktionslösung zugegeben und nach Transmetallierung wird die Alkenylrhodium-Spezies **XXVI** erhalten. Mit dieser beginnt der Katalysezyclus der 1,4-Addition. Durch Insertion (**A**) wird der Oxa- π -allylrhodium-Komplex **XXVII** gebildet und nach Transmetallierung (**B**) mit einem weiteren Äquivalent von **100** wird **XXVI** regeneriert und das Zirconocenenolat **XXVIII** wird gebildet. Da dieses wie bereits beschrieben zu unreaktiv zur Derivatisierung ist, wird es durch mehrfache Addition von MeLi in das

Lithiumenolat **XXV** überführt. Dabei werden hauptsächlich Cp_2ZrMe_2 und Lithiumchlorid gebildet, allerdings konnte WESTMEIER mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zeigen, dass ebenfalls LiCp und $\text{Li}[\text{CpZrMe}_4]$ gebildet werden.^[42]



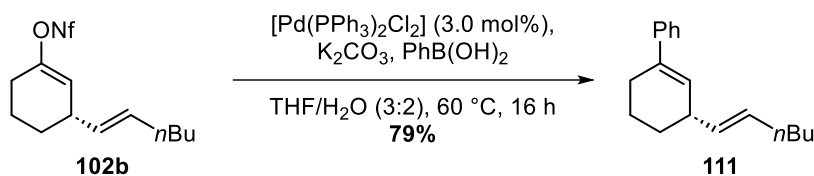
Schema 35: Auf Basis der synthetisch erzielten Ergebnisse postulierter Mechanismus der *one-pot* Reaktion.

Durch Zugabe von Nonaflatfluorid wird schließlich das Nonaflat **102b** erhalten. Wird der Reaktionslösung nun der Palladium-Präkatalysator zugegeben und die Reaktionstemperatur wird langsam erhöht, beginnt die transmetallierende Kreuzkupplung. Zunächst wird der Präkatalysator durch Reduktion in die katalytisch aktive Spezies überführt, welche nach

oxidativer Addition (**C**) die Palladium(II)-Spezies **XXIX** bildet. An diesem Punkt kann nun spekuliert werden, ob es sich um eine kationische Spezies mit Nonaflat als Gegenion handelt, oder ob ein Halogenid an das Palladium bindet. Aufgrund der äquimolaren Mengen an Lithiumchlorid und -fluorid in der Lösung wird davon ausgegangen, dass es hier wahrscheinlicher ist, dass sich der weniger reaktive, aber stabilere neutrale Komplex bildet.^[94] Das in der Lösung enthaltene Cp_2ZrMe_2 kann nun im nächsten Schritt mit **XXIX** transmetallieren (**D**) und ausgehend von **XXX** erfolgt die reduktive Eliminierung (**E**) durch welche die katalytisch aktive Spezies und das finale Produkt **109** gebildet werden. Da NEGISHI der erste war, der Zirconium Reagenzien in Kreuzkupplungen einsetzte, wird die hier gezeigte Reaktion als NEGISHI-artige Kreuzkupplung bezeichnet.

Um die Anwendbarkeit der Methode zu unterstreichen, sollte als nächstes gezeigt werden, dass die dargestellten Nonaflate in verschiedensten Reaktionen als Startmaterial dienen können. Deshalb wurden mit dem Nonaflat **102b** die nachfolgend gezeigten Kreuzkupplungen durchgeführt.

Zunächst wurde die in Schema 36 gezeigte SUZUKI-Kreuzkupplung durchgeführt, um einen Vergleich zwischen der *one-pot* Reaktion und dem zweistufigen Zugang zu ziehen.



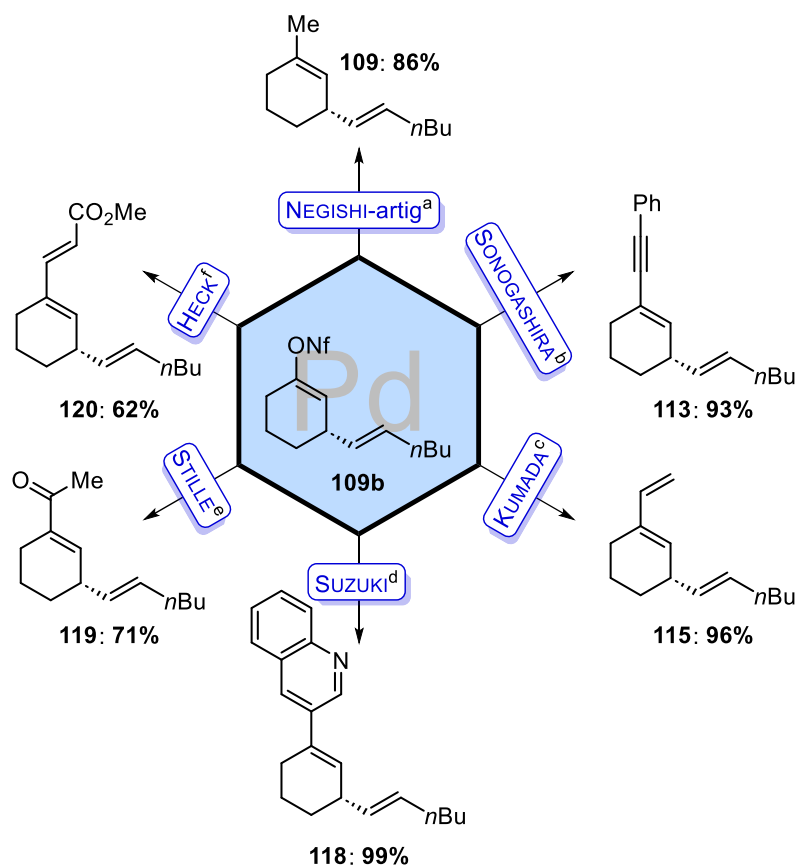
Schema 36: SUZUKI-Kreuzkupplung des Nonaflats **102b** mit Phenylboronsäure.

In dieser Reaktion konnte das Cyclohexen **111** in einer Ausbeute von 79% dargestellt werden. Somit ergibt sich eine Gesamtausbeute von 68% über zwei Stufen ausgehend von Cyclohexenon (**22**), welche geringfügig unter der Ausbeute der *one-pot* Reaktion mit 74% liegt. Mit diesem Ergebnis konnte gezeigt werden, dass der direkte Zugang über die *one-pot* Reaktion eine ähnlich gute Ausbeute bei deutlich geringerem Arbeitsaufwand liefert.

Anschließend wurden verschiedene weitere Kreuzkupplungen mit dem Nonaflat **102b** durchgeführt, deren Ergebnisse in Schema 37 zusammengefasst sind.

Um die interessante in der *one-pot* Reaktion auftretende NEGISHI-artige Kreuzkupplung weiter zu untersuchen und einen weiteren Vergleich ziehen zu können, wurde diese mit dem isolierten Nonaflat **102b** durchgeführt. Hierfür wurde zunächst *in situ* bei Raumtemperatur ausgehend von Zirconocendichlorid und MeLi Dimethylzirconocen hergestellt, welches nach Zugabe des

Präkatalysators mit dem Edukt **102b** gekuppelt wurde. Das methylierte Produkt **109** konnte so in einer sehr guten Ausbeute von 86% erhalten werden. Über den zweistufigen Zugang ergab sich somit eine Gesamtausbeute von 74%, welche deutlich unter der Ausbeute der *one-pot* Reaktion mit 84% liegt.

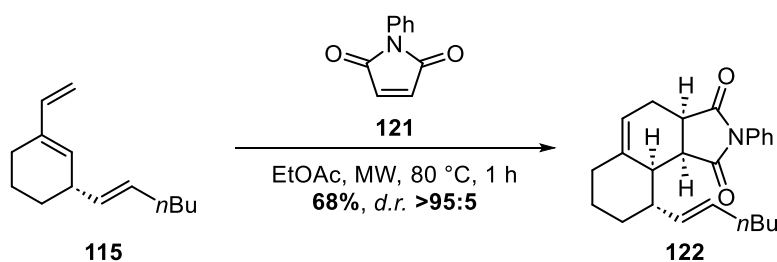


- (a) Cp₂ZrCl₂, MeLi, [Pd(PPh₃)₂Cl₂], THF, 50 °C, 16 h
 (b) Phenylacetylen, [Pd(PPh₃)₂Cl₂], Ph₃P, CuI, Et₃N/THF (2:1), 50 °C, 16 h
 (c) Vinylmagnesiumbromid, [Pd(PPh₃)₂Cl₂], Et₂O, RT, 2 h
 (d) 3-Chinolinboronsäure, [Pd(PPh₃)₂Cl₂], K₂CO₃, THF/H₂O (3:2), 60 °C, 16 h
 (e) Tributyl-(1-ethoxyvinyl)-zinn, Pd(OAc)₂, Ph₃P, LiCl, DMF, 75 °C, 3 h; dann 1.0 M HCl, RT, 10 min
 (f) Methylacrylat, Pd(OAc)₂, Et₃N, DMF, RT, 16 h

Schema 37: Verschiedene Kreuzkupplungen mit dem Nonaflat **102b**.

Ebenfalls in guter bis sehr guter Ausbeute konnten die SONOGASHIRA- (**113**, 93%) und die KUMADA-Kupplung (**115**, 96%), sowie die SUZUKI-Kupplung (**118**, 80%) mit 3-Chinolinboronsäure durchgeführt werden. Lediglich in befriedigenden Ausbeuten konnten die STILLE- (**119**, 71%) und die HECK-Kupplung (**120**, 62%) realisiert werden. Nichtsdestotrotz konnte mit dieser Substratbreite gezeigt werden, dass es durch die Methode möglich ist über zwei Stufen Ausgangsprodukte für verschiedene Arten von Reaktionen (z. B. 1,4-Additionen oder pericyclische Reaktionen) in hoher Ausbeute und Selektivität herzustellen. Ein Nachteil

der gezeigten Verbindungen ist jedoch deren überraschende Instabilität. Die Kupplungsprodukte konnten lediglich einige Tage bei tiefer Temperatur gelagert werden, bevor aus den öligen Substanzen Harze oder Feststoffe wurden. Dies deutet, ähnlich zu den Beobachtungen bei dem Acetat **99c**, darauf hin, dass die Substanzen zur Polymerisation neigen. Wie bereits erwähnt, konnten mit **113**, **115** und **120** konjugierte Systeme dargestellt werden, welche als Diene in DIELS-ALDER-Reaktionen eingesetzt werden könnten. Um den Nutzen dieser Produkte zu unterstreichen, sollte **115** in eben einer solchen Reaktion als Startmaterial fungieren. Thermische Cycloadditionen mit verschiedenen Acrylsäureestern lieferten zwar die gewünschten Produkte, jedoch nur in Gemischen aus Regio- und Stereoisomeren. Wurden diese Reaktionen unter LEWIS-Säure-Katalyse durchgeführt, konnte bei tiefen Temperaturen kein Umsatz und ab Raumtemperatur lediglich Zersetzung von **115** festgestellt werden. Da LIAO *et al.* an einem ähnlichen System ebenfalls DIELS-ALDER-Reaktionen mit Maleinsäureanhydrid und *N*-Phenylmaleimid (**121**) durchgeführt hatten, wurde beschlossen die beschriebenen Bedingungen auf die Reaktion mit **115** anzuwenden.^[95] Die thermischen Reaktionen im Rundkolben ergaben zwar die gewünschten Produkte, jedoch zersetzte sich das DIELS-ALDER-Addukt mit Maleinsäureanhydrid während der Isolierung und das Addukt **122** aus der Reaktion mit dem Maleimid **121** konnte lediglich in 37% Ausbeute erhalten werden. Erfreulicherweise konnte bei der Reaktion nur ein Isomer detektiert werden. Von PAUL MOTHS während eines Vertiefungspraktikums durchgeführte Optimierungen ergaben, dass sich die Reaktionszeit deutlich verringert, wenn die Reaktion in der Mikrowelle durchgeführt wird. Die unter den optimierten Bedingungen durchgeführte Reaktion ist in Schema 38 dargestellt.



Schema 38: DIELS-ALDER-Reaktion des Diens **115** mit Maleimid **121**.

Das DIELS-ALDER-Addukt **122** konnte in einer guten Ausbeute von 68% diastereomerenrein synthetisiert werden. Die relative Konfiguration der drei neuen Stereozentren sollte anhand des NOESY-Spektrums von **122** ermittelt werden. Dafür wurden zunächst die vier Wasserstoffatome an den Stereozentren im ¹H-NMR-Spektrum (Abbildung 8) den entsprechenden Signalen zugeordnet.

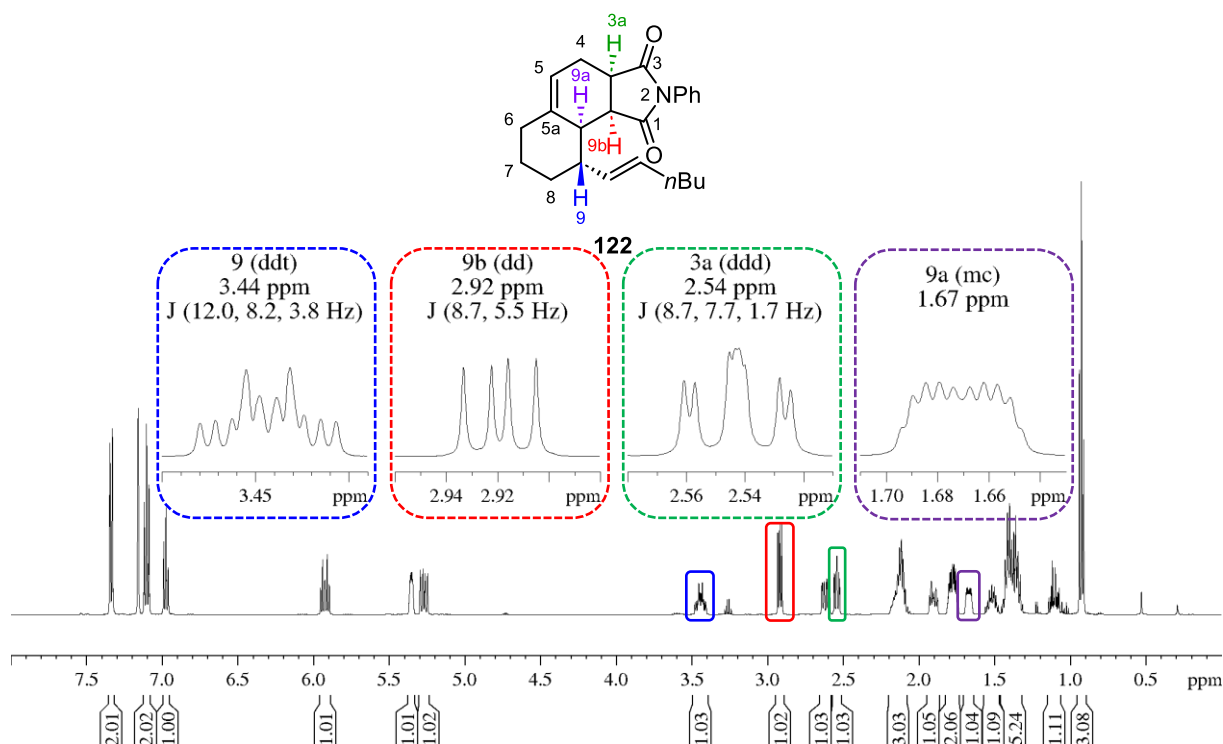


Abbildung 8: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des DIELS-ALDER-Addukts **122** (C_6D_6 , 500 MHz).

Anschließend konnten die wichtigen Kontakte im NOESY-Spektrum (Abbildung 9) identifiziert und ausgewertet werden. Da H -3a und H -9b aufgrund des Mechanismus der Cycloaddition eine *cis*-Verknüpfung aufweisen müssen, wurde zunächst der NOESY-Kontakt dieser Wasserstoffe ermittelt (Abbildung 9, violett). Ein gleich starker Kontakt zwischen H -9a und H -9b konnte detektiert werden (orange), dessen Existenz und Signalstärke auf eine *cis*-Stellung der beiden Atome hindeutet. Zwar konnten auch Kontakte zwischen H -9 und H -9a bzw. H -9b detektiert werden, allerdings ist deren Signalstärke deutlich geringer als die der vorher genannten Kontakte. Da die absolute Konfiguration von H -9 bereits vor der Cycloaddition bekannt war, ist die wahrscheinlichste Konfiguration von **122** die hier dargestellte. Diese Konfiguration wird auch durch die Theorie bestätigt, da es sich um das Addukt handelt, das aus dem 9a-*si*-*endo*-Übergangszustand entsteht (Schema 39). Der *endo*-Übergangszustand ist durch die sekundären Orbitalwechselwirkungen der Carbonyl-*p*-Orbitale mit dem HOMO des Diens **115** kinetisch bevorzugt und der 9a-*re*-Halbraum ist durch die Hexenylseitenkette sterisch abgeschirmt, sodass **122** das erwartete Produkt ist.

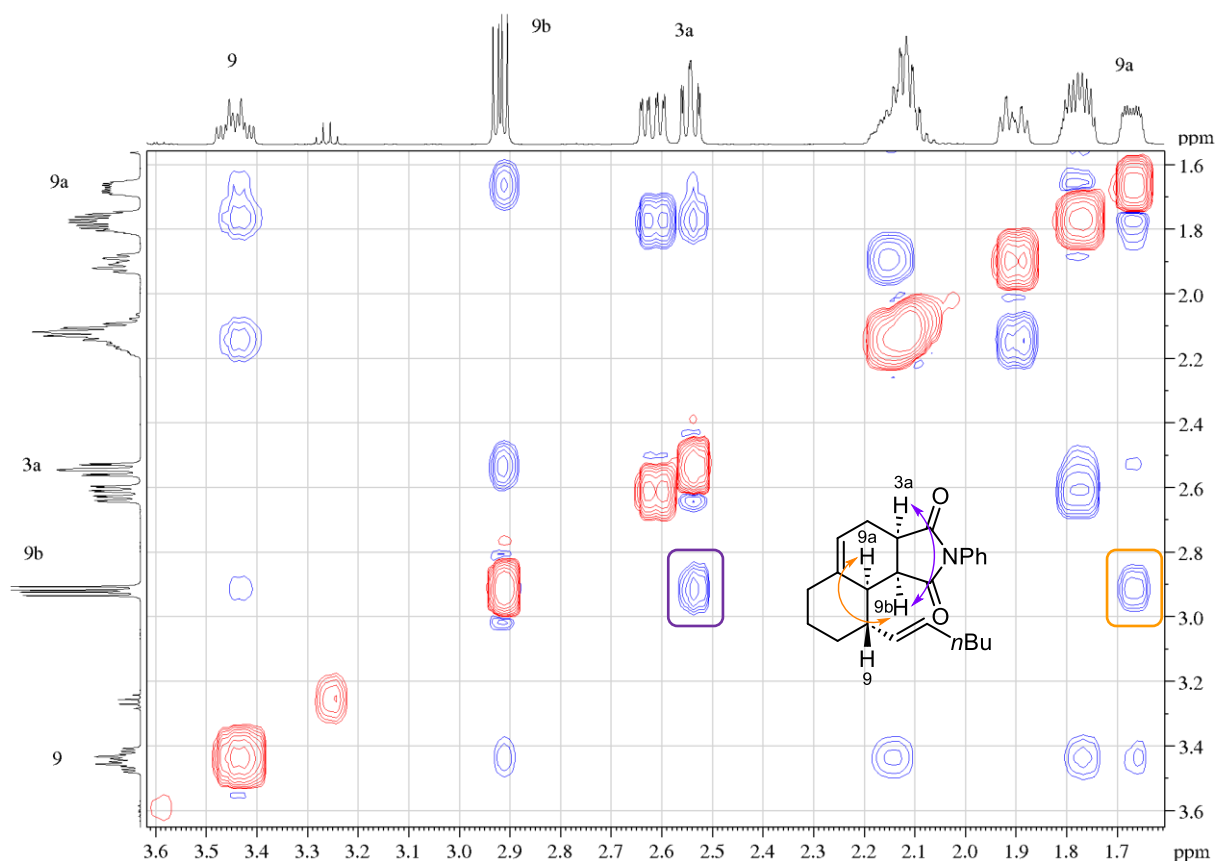
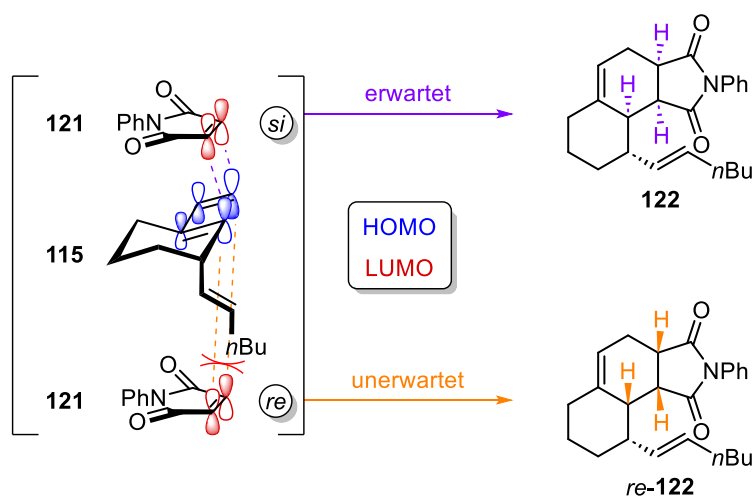


Abbildung 9: NOESY-Spektrum des DIELS-ALDER-Addukts **122** (C_6D_6 , 500 MHz).

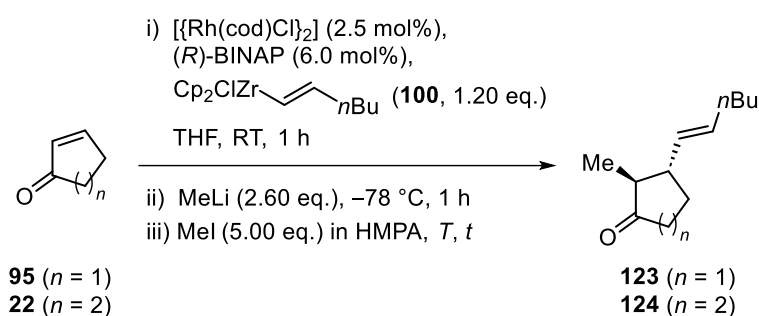
Das unerwartete Addukt *re*-**122** konnte nur einmal als Minderkomponente in einem 2:1 Verhältnis mit *si*-**122** von PAUL MOTHS beobachtet und isoliert werden. In mehreren weiteren Versuchen konnte die Bildung von *re*-**122** nicht reproduziert werden und somit konnte nicht genau verifiziert werden, welche Bedingungen zur Bildung dieses Isomers geführt haben. Die Konfiguration von *re*-**122** wurde ebenfalls mittels NOESY bestimmt.



Schema 39: Vereinfachte Grenzorbitalbetrachtung der *endo*-Übergangszustände der DIELS-ALDER-Reaktion zwischen **115** und **121**.

Versuche die Diastereomere **122** und *re*-**122** zu kristallisieren scheiterten, da es sich bei beiden Verbindungen um Öle handelt. Somit konnte die Konfiguration der durch NMR-Spektroskopie abgeleiteten Strukturen nicht durch Kristallstrukturanalyse bestätigt werden.

Nachdem nun die Anwendbarkeit der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition mit anschließender *O*-Funktionalisierung hinreichend bewiesen werden konnte, sollte anschließend untersucht werden, inwiefern eine α -Funktionalisierung der intermediären Lithiumenolate durch Zugabe anderer Elektrophile möglich ist. Erste Arbeiten zu dieser Idee wurden im Arbeitskreis bereits durch JOHANNES WESTMEIER durchgeführt, lieferten allerdings keine zufriedenstellenden Ergebnisse (Schema 40).^[91]

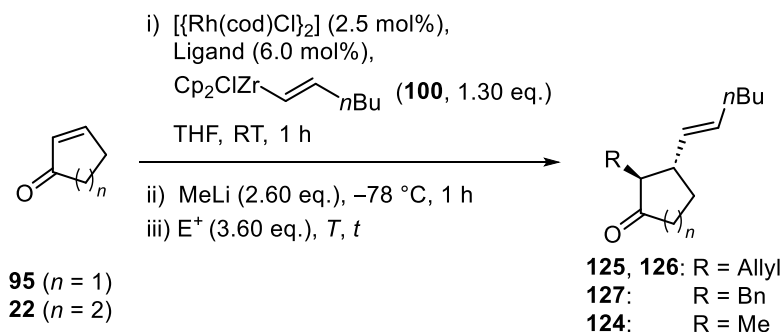


Schema 40: Von WESTMEIER durchgeführte Reaktionen zur Alkylierung der intermediären Lithiumenolate.^[91]

In den von WESTMEIER durchgeführten Reaktionen konnte keine Bildung des Cyclopentanon-Derivats **123** beobachtet und das Cyclohexanon-Derivat **124** konnte nur in geringer Menge per GC/MS nachgewiesen werden. Als Grund für die schlechten Ergebnisse wurde die Bildung eines dativen Komplexes aus dem Lithiumenolat und dem in der Lösung vorliegenden Cp_2ZrMe_2 vermutet, es wurden jedoch keine weiteren Reaktionen zur direkten α -Alkylierung durchgeführt, um genauere Beweise zu erhalten.^[91]

Die Möglichkeit der *one-pot* Rhodium-katalysierten 1,4-Addition mit anschließender α -Funktionalisierung wurde in der Literatur von mehreren Arbeitsgruppen bereits bewiesen.^[32,37,96,97] Deshalb wurden entgegen der schlechten bisher in der Arbeitsgruppe gemachten Erfahrungen mit dieser Reaktion genauere Forschungen durchgeführt. Dies geschah zunächst im Rahmen dieser Doktorarbeit in der Bachelorarbeit von ALEXANDER CONRAD;^[98] danach wurden die Ergebnisse weiter optimiert und diese sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Ergebnisse der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition mit anschließender C-Alkylierung.



Eintrag	n	Ligand	E^+	T	t [h]	Produkt	Ausbeute [%]	$d.r.$ ^a
1	1	(<i>R</i>)-SEGPHOS	Allyl-bromid	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	2.0	125	59	6.6:1 ^b
2	2	(<i>R</i>)-BINAP	Allyl-bromid	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	1.5	126	91	>95:5
3	2	(<i>R</i>)-BINAP	BnBr	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ RT	16	127	28	>95:5
4	2	(<i>R</i>)-BINAP	MeI	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ RT	16	124	46	4.9:1 ^c

^a Mittels NMR-Spektroskopie der Rohprodukte bestimmt.

^b Nach der Aufreinigung wurde ein $d.r.$ von 15.7:1 bestimmt.

^c Nach der Aufreinigung bestimmt.

Wie in Tabelle 9 zu sehen wurden die Produkte **124–127** in schlechter bis sehr guter Ausbeute erhalten. Somit konnte in allen Fällen eine Reaktion des Lithiumenolats mit dem entsprechenden Elektrophil beobachtet werden. Der Unterschied zu den von WESTMEIER durchgeführten Reaktionen laut Schema 40 liegt in der Menge des eingesetzten Elektrophils und dem Verzicht auf HMPA. Somit scheint HMPA in dieser Reaktion hinderlich zu sein, wobei es normalerweise dafür bekannt ist, Enolat-Alkylierungen durch seine Cluster aufbrechenden Eigenschaften zu vereinfachen.

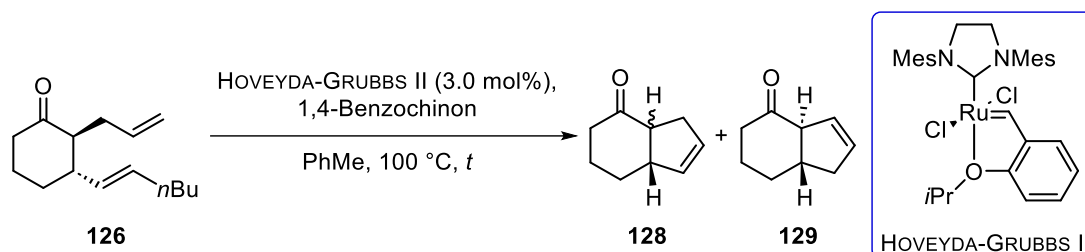
In den Einträgen 1 und 2 wurde Allylbromid als Elektrophil zur Reaktion gegeben. Die Reaktion wurde sowohl mit Cyclopentenon (**95**) wie auch mit Cyclohexenon (**22**) als Startmaterial durchgeführt. Die Alkylierungen zeigten bereits nach kurzer Reaktionsdauer vollständigen Umsatz des Lithiumenolats, die beiden Produkte **125** und **126** zeigten jedoch drastische Unterschiede in Selektivität und Ausbeute. So konnte das Cyclopentan-Derivat **125** nur in befriedigender Ausbeute isoliert werden, das entsprechende Cyclohexan-Derivat **126** hingegen in sehr guter Ausbeute und exzellentem Diastereomerenverhältnis. Da die von

Cyclopentenon (**95**) abgeleiteten Enolate aufgrund ihrer hohen Tendenz zur mehrfachen Alkylierung als problematischer gelten als die entsprechenden von Cyclohexenon (**22**) abgeleiteten Enolate, ist der Unterschied in der Ausbeute nicht verwunderlich. Jedoch ist es überraschend, dass **125** vor der Aufreinigung nicht wie **126** diastereomerenrein erhalten werden konnte, da vermutet wurde, dass die sterische Abschirmung des Hexenylrests in beiden Fällen einen Halbraum blockiert. Die synthetischen Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass dies im Falle von **125** nicht vollständig gegeben ist. Da mit Cyclohexenon (**22**) die selektiveren Ergebnisse erzielt wurden, wurden die Reaktionen mit Benzylbromid und Methyljodid als Elektrophil nur mit **22** durchgeführt. Dabei konnte das benzylierte Produkt **127** (Eintrag 3) zwar diastereomerenrein, aber nur in einer schlechten Ausbeute von 28% erhalten werden, obwohl die Reaktionszeit deutlich verlängert und die Temperatur auf Raumtemperatur erhöht wurde. Zusätzlich konnte nach dieser Reaktion das hydrolysierte Keton **104** in einer Ausbeute von 22% isoliert werden. Aufgrund dieser Ergebnisse muss davon ausgegangen werden, dass Benzylbromid als Elektrophil in der Reaktion nicht reaktiv genug ist, um vollständigen Umsatz und eine gute Ausbeute zu gewährleisten. Im Falle der Reaktion mit Methyljodid (Eintrag 4) konnte das methylierte Produkt **124** in einer mäßigen Ausbeute von 46% und einem Diastereomerenverhältnis von 4.9:1 dargestellt werden. Der mäßige *d.r.* der Reaktion kann dadurch erklärt werden, dass Methyljodid eine geringere Raumanforderung als die anderen Elektrophile hat, allerdings ist die Ausbeute von 46% überraschend, da Methyljodid eigentlich als gutes Elektrophil gilt. Mehrfach alkylierte Produkte konnten nicht mit absoluter Sicherheit detektiert und auch nicht isoliert werden. Da das dialkylierte Produkt allerdings bereits in den Reaktionen von WESTMEIER detektiert wurde, kann davon ausgegangen werden, dass eine mehrfache Alkylierung der Grund der geringen Ausbeute ist. **124** wurde bereits gemäß Literatur von VRIELYNCK und DE CLERCQ hergestellt. In einer vierstufigen Synthese beginnend mit einer Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von **100** an Cyclohexenon (**22**) und einer folgenden Aldoladdition mit gasförmigem Formaldehyd und weiteren Umsetzungen zur Reduktion der Seitenkette wurde **124** in 72% Ausbeute über vier Stufen hergestellt, wobei die Aldoladdition lediglich einen *d.r.* von 2.7:1 ergab.^[97] Somit kann die eigene Synthese von **124** durchaus als Verbesserung angesehen werden, da eine höhere Selektivität in einer deutlich kürzeren Synthese erzielt werden konnte.

Um auch die Nützlichkeit der durch C-Funktionalisierung hergestellten Substrate zu belegen, sollten mit dem allylierten Cyclohexanon **126** Ringschlussmetathesen durchgeführt werden. Dabei zeigte sich, dass unter den einfachen Bedingungen der Metathese gemäß Tabelle 10 Eintrag 1 drei Isomere entstehen: das gewünschte Produkt *trans*-**128**, dessen Epimer *cis*-**128**

und **129**, das durch die Verschiebung der Doppelbindung entsteht. Die Epimerisierung eines Bicyclo[4.3.0]nonanons durch Enolisierung während einer Ringschlussmetathese ist ein Problem, welches bereits von ERIC KERSTE und PAUL BELLER in der Totalsynthese der Preussochromone E und F beschrieben wurde.^[99,100] Die Verschiebung der Doppelbindung ist ebenfalls ein literaturbekanntes Problem, deren Mechanismus noch nicht geklärt ist, die aber sehr wahrscheinlich durch eine Ruthenium-Hydrid-Spezies katalysiert wird, welche durch die Zersetzung des Ruthenium-Katalysators entsteht.^[101]

Tabelle 10: Ringschlussmetathese des allylierten Cyclohexanons **126**.



Eintrag	1,4-Benzochinon	Reaktionszeit <i>t</i> [h]	<i>trans</i> -128: <i>cis</i> -128:129 ^a	Ausbeute [%]
1	/	21	1.7:1.0:1.3	68
2	10 mol%	3	3.6:0:1	68
3	50 mol%	1	8.6:0:1	64
4	1.00 eq.	1	13.5:0:1	57

^a Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie des Rohprodukts bestimmt.

Wie bereits erwähnt, konnte das Isomerengemisch unter den Bedingungen aus Eintrag 1 in einer Ausbeute von 68% erhalten werden. Zur Isolierung des Produkts war es von absoluter Notwendigkeit, das Reaktionsgemisch zunächst über Kieselgel zu filtrieren, um den Ruthenium-Katalysator zu entfernen. Ohne diesen Schritt konnte nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer weder **128** noch **129** im Rohprodukt detektiert werden. Wahrscheinlich reagiert der Ruthenium-Katalysator unter den Bedingungen der Destillation mit dem Produktgemisch in weiteren Metathesen.

Um die Verschiebung der Doppelbindung zu unterdrücken, wurde die Reaktionszeit deutlich verringert und entsprechend der Literaturangaben von GRUBBS *et al.*^[101] 1,4-Benzochinon zur Reaktion zugegeben, um die Ruthenium-Hydrid-Spezies zu deaktivieren. Erfreulicherweise konnte unter diesen Bedingungen (Eintrag 2) festgestellt werden, dass die Isomerisierung

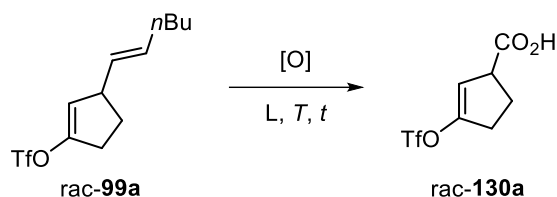
teilweise und die Epimerisierung vollständig unterdrückt wurde. Durch die Erhöhung der Menge an 1,4-Benzochinon und weitere Verkürzung der Reaktionsdauer (Einträge 3 und 4) konnte das Verhältnis zwischen dem gewünschten Isomer *trans*-**128** und dem nicht gewünschten Isomer **129** auf 13.5:1 verbessert werden. Lediglich ein kleiner Verlust an Ausbeute auf Kosten der Selektivität musste hingenommen werden.

2.2.1.2 Oxidativer Abbau der Seitenkette

Durch die eigens weiterentwickelte Methode war es nun möglich, das Vinyltriflat **99a** und das -nonaflat **99b** in sehr guter Ausbeute und Selektivität darzustellen. Als nächstes musste nun die selektive Spaltung der elektronenreicheren Doppelbindung in der Hexenylseitenkette durchgeführt werden. Für diese Problematik gibt es bereits Lösungen in der Literatur, bspw. mittels Ozonolyse.^[102]

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der verschiedenen Ansätze zur oxidativen Spaltung der Hexenylseitenkette aufgelistet.

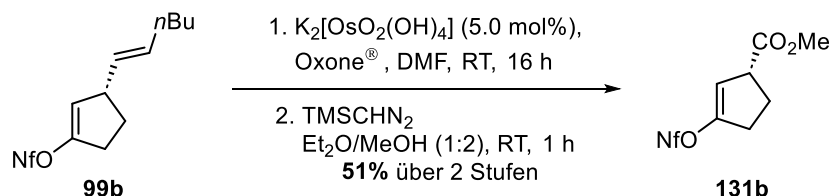
Tabelle 11: Verschiedene Ansätze zur oxidativen Spaltung der Seitenkette in *rac*-**99a**.



Eintrag	Oxidationsmittel [O]	Lösungsmittel L	T	t	Ergebnis ^a
1	i) O ₃ ii) H ₂ O ₂ , HOAc, HCl	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (10:1)	i) -78 °C ii) RT	i) 5 min ii) 2 h	Überoxidation
2	KMnO ₄ , NaIO ₄ , NaHCO ₃	Aceton/H ₂ O (1.8:1)	RT	16 h	Überoxidation
3	RuCl ₃ , NaIO ₄ , K ₂ CO ₃	MeCN/CCl ₄ /H ₂ O (1:1:1.5)	RT	1.5 d	Spuren von 130a
4	K ₂ [OsO ₂ (OH) ₄], Oxone [®]	DMF	RT	3 h	130a erhalten, nicht isolierbar

^a Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie des Rohprodukts bestimmt.

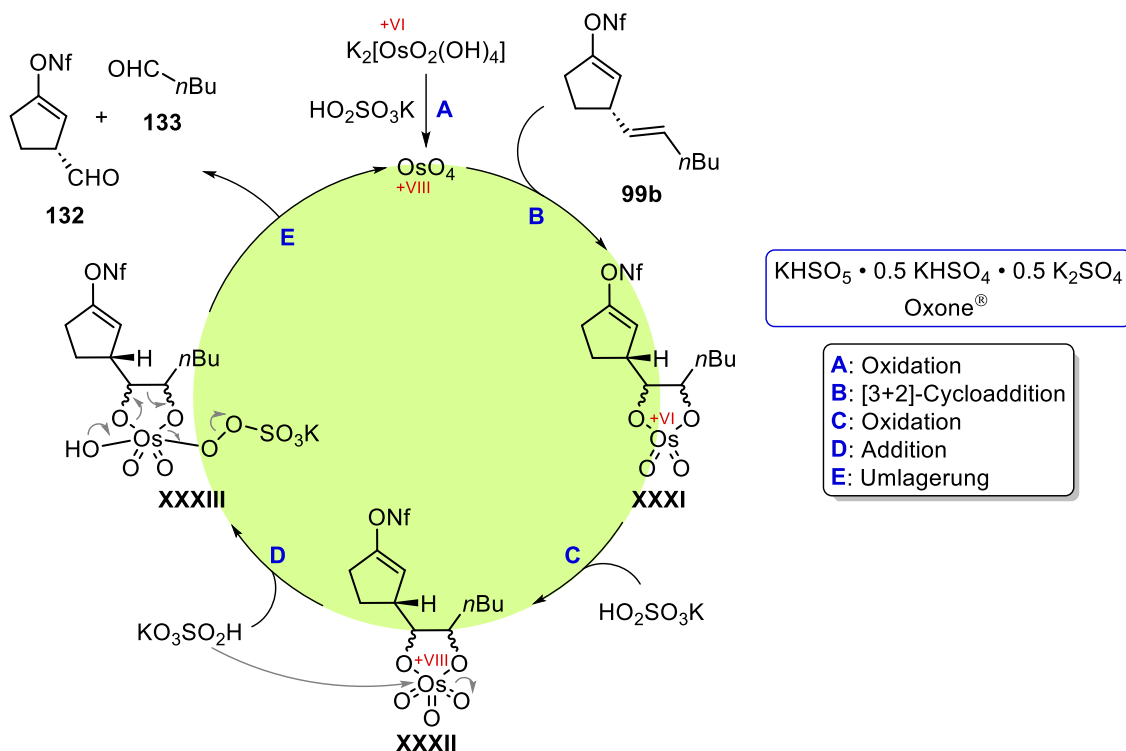
Die in den Einträgen 1 und 2 durchgeführten Oxidationen (Ozonolyse und LEMIEUX-VON RUDLOFF-Oxidation) führten zur vollständigen Oxidation beider Olefineinheiten, dies konnte gut anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Rohprodukte analysiert werden, da im olefinischen Bereich keine Signale detektiert wurden. Daraus konnte abgeleitet werden, dass sowohl Ozon als auch Kaliumpermanganat zu starke Oxidationsmittel für diese Reaktion sind. Die in Eintrag 3 gezeigte Oxidation mit RuCl_3 und NaIO_4 lieferte zwar das gewünschte Produkt, allerdings konnten nur Spuren davon im NMR-Spektrum des Rohprodukts detektiert werden. Das beste Ergebnis lieferte die in Eintrag 4 gezeigte von BORHAN entwickelte Oxidation.^[103] Nach dieser Oxidation mit Kaliumosmat und Oxone[®] konnte die Säure **130a** in ausreichenden Mengen im NMR-Spektrum des Rohprodukts nachgewiesen werden. Jedoch scheiterten alle Versuche die Säure zu isolieren. Sowohl eine Deprotonierungs-Protonierungs-Sequenz in der wässrigen Aufarbeitung als auch Versuche, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel zu reinigen, lieferten **130a** nicht in erhöhter Reinheit, aber auf Kosten der Ausbeute. Daher wurde beschlossen, die erhaltenen Säuren nach der wässrigen Aufarbeitung direkt in einer Veresterung weiter umzusetzen (Schema 41).



Schema 41: Oxidative Olefinspaltung und Veresterung mit TMSCHN_2 .

Ausgehend von dem Vinylnonaflat **99b** konnte der Methylester **131b** über zwei Stufen dargestellt werden. Auf die oxidative Olefinspaltung nach BORHAN folgte eine Veresterung mit TMSCHN_2 . Der Methylester **131b** konnte zwar problemlos von Nebenprodukten mittels Säulenchromatographie getrennt werden, allerdings zeigte sich, dass dieser noch deutlich flüchtiger ist als die Vinyltriflate und -nonaflate **99**. Besonders deutlich wurde dies, wenn **99a** als Startmaterial gewählt wurde. Neben der Flüchtigkeit verhinderte hier eine rasche Verfärbung des farblosen in ein schwarzes Öl eine Vollanalytik. Aus diesem Grund wurde auch hier die Ausbeute zunächst über das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt, bevor etwaige Lösungsmittelreste entfernt wurden. Allerdings schwankten die Ausbeuten in mehreren Versuchen stark (17–61%), sodass die angegebene Ausbeute von 51% über zwei Stufen ein Mittelwert aus vier Versuchen ist.

Nach der Isolierung des Methylesters **131b** stellte sich die Frage, ob das Stereozentrum im Laufe der Reaktionssequenz racemisieren könnte, da es eine erhöhte Acidität aufgrund der α -Position zur Carbonylgruppe und der Allylposition zum elektronenarmen Vinylnonaflat aufweisen müsste. Dies gilt umso mehr, als der von BORHAN *et al.* postulierte Mechanismus zur oxidativen Olefinspaltung den Aldehyd **132** als Zwischenstufe aufweist, welcher nochmals einfacher racemisieren sollte (Schema 42).^[103]

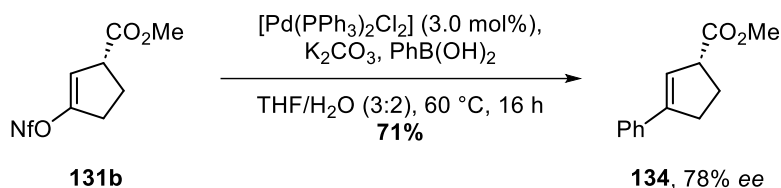


Schema 42: Erster Teil des von BORHAN *et al.* postulierten Mechanismus zur oxidativen Olefinspaltung.^[103]

Der Mechanismus beginnt mit der Oxidation (A) des Kaliumosmats zu Osmiumtetroxid. Dieses reagiert mit **99b** in der von den Bishydroxylierungen bekannten [3+2]-Cycloaddition (B) zum Osmatester **XXXI**, welcher anschließend zu Zwischenstufe **XXXII** oxidiert (C) wird. Nach Addition (D) eines weiteren Äquivalents des Kaliumperoxomonosulfats entsteht **XXXIII** und nach Umlagerung (E) wird die katalytisch aktive Spezies zurückgewonnen und es entstehen die beiden Aldehyde **132** und **133**. Diese werden anschließend von weiteren Äquivalenten Oxone® zu den entsprechenden Säuren oxidiert.

Um den Erhalt der optischen Reinheit zu überprüfen, musste der Methylester **131b** zunächst derivatisiert werden, da wie bereits erwähnt eine Vermessung der Nonaflate auf der GC vermieden werden sollte. Da die Hydrolysebedingungen aus Tabelle 4 in diesem Fall auch zur Verseifung des Esters geführt hätten, konnten sie nicht angewendet werden. Deshalb wurde

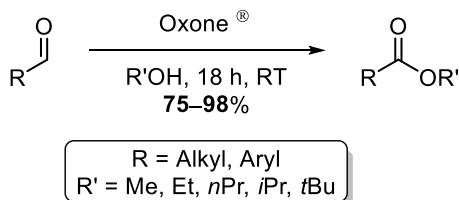
entschieden das Nonaflat mittels einer Kreuzkupplung zu derivatisieren. Hierfür wurde die in Schema 43 gezeigte SUZUKI-Kreuzkupplung durchgeführt.



Schema 43: SUZUKI-Kupplung zur Überprüfung des *ee*.

Der Ester **134** konnte somit in einer guten Ausbeute von 71% hergestellt werden. Eine Vermessung des *ee* mittels GC ergab, dass der *ee* von 96% nach der 1,4-Addition auf 78% gesunken war. Zu diesem Zeitpunkt wurde davon ausgegangen, dass die leichte Racemisierung durch die Bedingungen der oxidativen Spaltung erfolgte, dies konnte zu einem späteren Zeitpunkt widerlegt werden (*vide infra*).

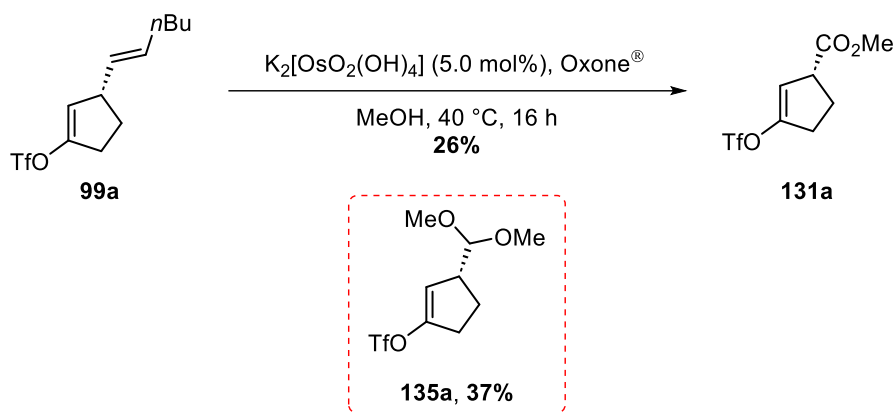
Neben der oxidativen Olefinspaltung^[103] schien eine weitere Publikation von BORHAN *et al.* von Nutzen zu sein: die Oxidation von Aldehyden durch Oxone[®] mit Alkoholen zu den entsprechenden Estern (Schema 44).^[104]



Schema 44: Von BORHAN *et al.* entwickelte Oxidation von Aldehyden zu Estern.^[104]

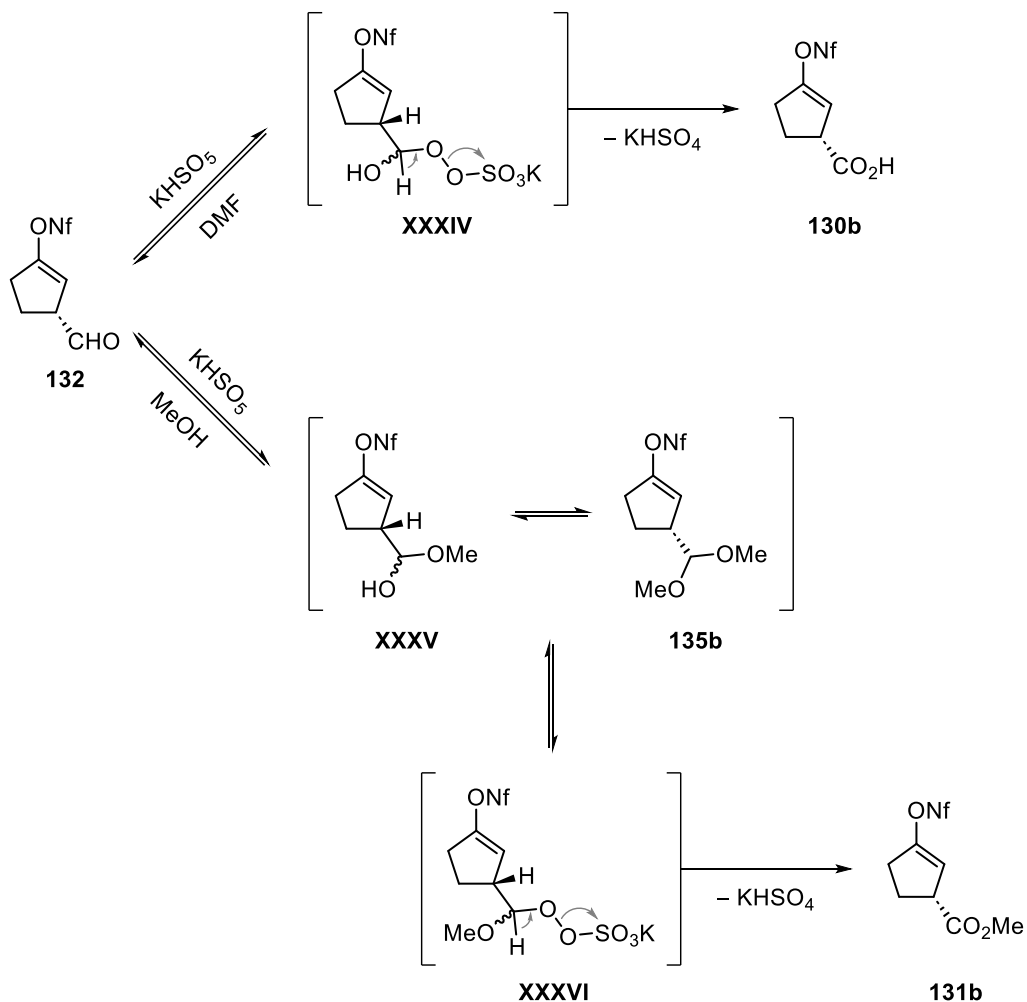
Da beide Reaktionen unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt werden, wurde überlegt beide Reaktionen zu einer *one-pot* Reaktion zu verknüpfen. Dafür sollte lediglich das Lösungsmittel der oxidativen Spaltung zu einem alkoholischen geändert werden. Das Ergebnis dieses Versuchs ist in Schema 45 dargestellt.

Der Methylester **131a** konnte zunächst in einer guten Ausbeute von 70% in einer Stufe aus dem Vinyltriflat **99a** hergestellt werden. Dieses Ergebnis konnte jedoch nicht reproduziert werden, da unter Verwendung eines neuen Methanol-Gebindes der gewünschte Ester **131a** und das Dimethylacetal **135** in einem nicht trennbaren Gemisch mit einem Verhältnis von nahezu 1:1 erhalten wurden.



Schema 45: One-pot Reaktion aus oxidativer Spaltung und Oxidation zum Methylester **131a**.

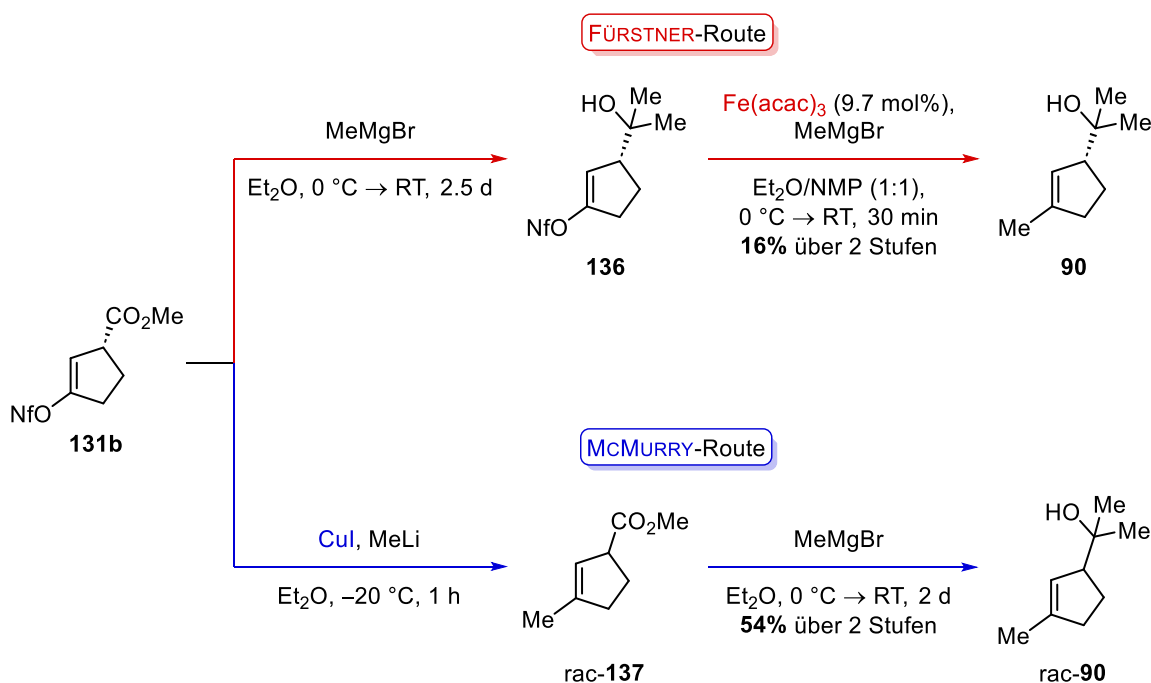
Die beiden detektierten Produkte **131a** und **135a** treten im postulierten Mechanismus von BORHAN *et al.* auf (Schema 46).^[104]



Schema 46: Von BORHAN *et al.* postulierter Mechanismus zur Oxidation von Aldehyden mit Oxone[®].^[104]

Obwohl verschiedene Osmiumquellen, Mengen an Oxone[®] und Lösungsmittelgemische aus DMF und MeOH getestet wurden, konnten die anfangs erzielten guten Ergebnisse nicht mehr reproduziert werden.

Mit dem Methylester **131b** in Händen waren es nur noch zwei Stufen bis zum Dienophil-Baustein **90**: eine Methyl-Kreuzkupplung und die zweifache Methyladdition an das Carbonyl. Für die Methyl-Kreuzkupplung konnte aus einem großen Pool bekannter Reaktionen geschöpft werden. Bevor auf eine der Palladium-katalysierten Reaktionen zurückgegriffen wurde, sollte zunächst versucht werden, die Kupplung mit einem günstigeren Metall wie Eisen oder Kupfer durchzuführen. Hierfür boten sich die Eisen-katalysierte Kupplung von ALOIS FÜRSTNER^[105] und die Cuprat-Kupplung nach JOHN E. MCMURRY^[106] an (Schema 47).



Schema 47: FÜRSTNER- und MCMURRY-Route zur Darstellung des Dienophil-Bausteins **90**.

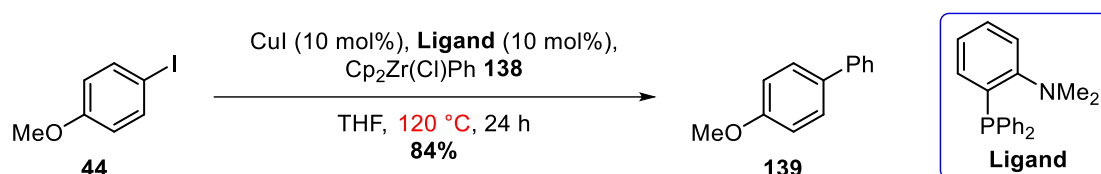
Die ersten Versuche zur FÜRSTNER-Route zeigten, dass sich der Methylester **131b** unter den Bedingungen der Kupplung zersetzt. Daher wurde versucht den Ester zunächst durch Methyladdition in den Alkohol **136** zu überführen und diesen, aufgrund seiner wahrscheinlich sehr hohen Flüchtigkeit, ohne weitere Aufreinigung direkt in der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung umzusetzen. Durch diese Reaktionsabfolge konnte der Dienophil-Baustein **90** erstmals in einer Ausbeute von 16% über zwei Stufen hergestellt werden. Aufgrund dieser geringen Ausbeute und der Entstehung eines heterogenen Gemischs während der Durchführung, welche eine gute Durchmischung der Reaktion verhinderte, wurde die

FÜRSTNER-Route nicht weiterverfolgt. Für die Cuprat-Kupplung der MCMURRY-Route wurde zunächst *in situ* das *lower-order* GILMAN-Cuprat erzeugt, danach wurde rac-**131b** bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben. Mittels dieser Kupplung konnte der Ester rac-**137** erhalten und anschließend durch Methyladdition in einer Gesamtausbeute von 54% in den racemischen Dienophil-Baustein **90** umgesetzt werden. Diese Ergebnisse sind deutlich besser als die der FÜRSTNER-Route, jedoch nicht vollends zufriedenstellend, da bei einigen Versuchen der Cuprat-Kupplung eine Protodenonaflierung beobachtet wurde. Wahrscheinlich tritt diese Nebenreaktion auf, wenn Spuren von Wasser in der Reaktionslösung vorhanden sind. Da das Edukt aufgrund seiner Flüchtigkeit nicht perfekt getrocknet und auch nicht unter vollständiger Schutzgasatmosphäre gelagert werden konnte, ist davon auszugehen, dass die Wasserspuren durch die Zugabe von **131b** zur Cupratlösung in die Reaktion gelangten. Da das Nebenprodukt nicht säulenchromatographisch entfernt und seine Bildung aufgrund der genannten Gegebenheiten auch nicht zuverlässig unterbunden werden konnte, wurde nach einer weiteren alternativen Route gesucht. Hierfür boten sich die verschiedenen Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen an. Ausgeschlossen wurde die KUMADA-Reaktion aufgrund ihrer fehlenden Selektivität gegenüber dem Ester und die STILLE-Kupplung aufgrund der Toxizität der Zinnverbindungen und der Erfahrung, dass diese nach der Reaktion oft nur problematisch vom Produkt getrennt werden können. Aufgrund der basischen Bedingungen der SUZUKI-Kupplung und der Neigung von **131b** zur Racemisierung, blieb nur noch die NEGISHI-Kupplung über. Ein Nachteil der Kupplung mit Dimethylzink sind dessen pyrophore Eigenschaften. Allerdings konnte bereits in eigener Arbeit gemäß Schema 37 gezeigt werden, dass eine NEGISHI-artige Kreuzkupplung mit *in situ* generiertem Dimethylzirconocen möglich ist. Bevor diese jedoch auf den mühsam hergestellten Ester **131b** angewendet wurde, sollten zunächst genauere Untersuchungen zu dieser Reaktion durchgeführt werden.

2.2.1.3 Methodenentwicklung: Palladium-katalysierte Kreuzkupplung

Die ersten Kreuzkupplungen mit Zirconocenen wurden wie bereits erwähnt Ende der 1970er Jahre von NEGISHI entwickelt (Schema 18).^[64] In diesen Arbeiten wurden Alkenylzirconocene **62** aus Hydrozirconierungsreaktionen mit Arylhalogeniden **48** gekuppelt. Im Laufe der Jahre wurden weitere Kreuzkupplungen mit Zirconocenen entwickelt, jedoch keine Methyl-Kreuzkupplung mit Dimethylzirconocen. Die größte Ähnlichkeit zur in Schema 37 gezeigten NEGISHI-artigen Kreuzkupplung ist eine von GIRI *et al.* entwickelte Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Arylhalogeniden **44** und *in situ* generiertem

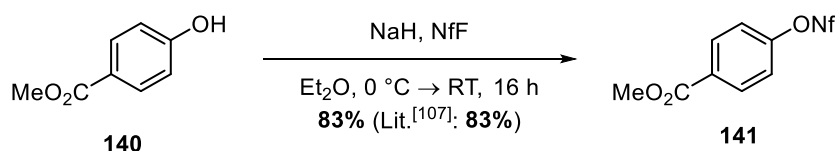
$\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{Cl})\text{Ph}$ (**138**).^[107] Durch diese Kupplung können Bisaryle **139** in guten Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 48).



Schema 48: Von GIRI *et al.* entwickelte Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung mit Zirconocenen **138**.^[107]

Der große Nachteil der gezeigten Kupplung von GIRI *et al.* sind die äußerst harschen Bedingungen. So wird die Reaktionslösung in THF in einem versiegelten Kolben bei 120 °C gekocht. Davon abgesehen, dass nicht in jedem Labor entsprechende druckstabile Ausstattung vorliegt, birgt diese Reaktion eine nicht unerhebliche Explosionsgefahr.

Um die NEGISHI-artige Kreuzkupplung in der eigenen Arbeit genauer zu untersuchen, sollte zunächst ein Testsystem hergestellt werden, dessen chemische Eigenschaften möglichst nah an denen des Esters **131b** liegen. Als geeignetes System erschien das Nonaflat **141**, welches in einer einstufigen literaturbekannten Synthese ausgehend von Nipagin (**140**) dargestellt wurde (Schema 49).^[108]

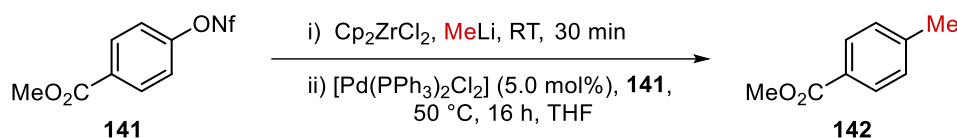


Schema 49: Reproduktion der Synthese von Nonaflat **141** nach BUCHWALD *et al.*^[108]

Das Nonaflat **141** konnte entsprechend der Literatur in einer guten Ausbeute von 83% hergestellt werden, allerdings musste die Menge an Natriumhydrid von 1.30 eq. auf 2.00 eq. erhöht werden, um vollständigen Umsatz des Startmaterials **140** zu erreichen.

Mit dem Nonaflat **141** wurden anschließend mehrere Kontrollexperimente durchgeführt, um zu beweisen, dass es sich bei der Reaktion tatsächlich um eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Dimethylzirconocen und **141** handelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt. Angelehnt an die Bedingungen der 1,4-Addition wurden die Reaktionen mit 1.30 eq. Zirconocendichlorid und 2.60 eq. Methylithium durchgeführt.

Tabelle 12: Kontrollexperimente zur Zirconocen-Kreuzkupplung mit Nonaflat **141**.

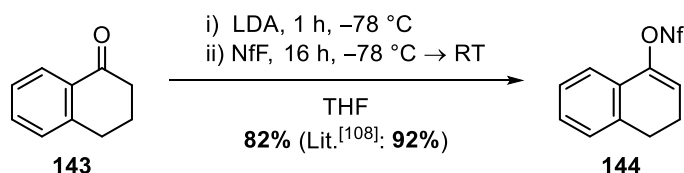


Eintrag	[Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂]	Cp ₂ ZrCl ₂	142 (Ausbeute [%])
1	✓	✓	✓ (32) ^a
2	✓	✗	✗
3	✗	✓	✗

^a Die Reaktion wurde zunächst für 16 h bei RT gerührt.

Nur unter den in Eintrag 1 gezeigten Bedingungen konnte die Bildung des gewünschten Produkts **142** beobachtet werden. Zwar konnte dieses nur in einer schlechten Ausbeute isoliert werden, dennoch war dieses Ergebnis zufriedenstellend. Unter den Bedingungen von Eintrag 2, also mit MeLi als Metallorganyl, konnten weder Edukt noch Produkt mittels GC nachgewiesen werden, wahrscheinlich addierte MeLi unter diesen Bedingungen an den Ester. Und unter den Bedingungen von Eintrag 3, also ohne Palladium, konnte keinerlei Umsatz festgestellt werden. Somit konnte anhand der Ergebnisse aus Tabelle 12 gezeigt werden, dass es sich tatsächlich um eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung des *in situ* generierten Dimethylzirconocens handelt.

Da die bisher erzielte Ausbeute von 32% jedoch andeutete, dass das Zirconocen in einer Nebenreaktion mit dem Ester reagieren könnte, sollte als nächstes ein simpleres Testsystem dargestellt werden. Dafür wurde α -Tetralon (**143**) mit LDA in das Lithiumenolat überführt und anschließend nonafliert (Schema 50).



Schema 50: Reproduktion der Synthese von Nonaflat **144** nach Li *et al.*^[109]

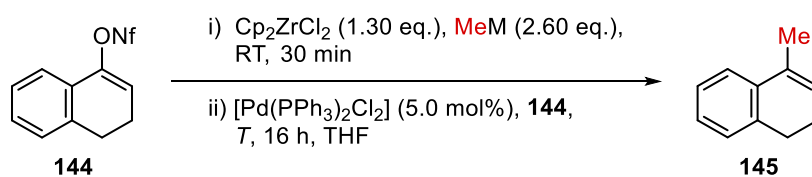
Das Substrat **144** konnte in einer guten Ausbeute von 82% dargestellt werden, welche allerdings etwas geringer ist als die in der Literatur erreichte Ausbeute von 92%.^[109] Da dieser Versuch nur einmal im großen Maßstab durchgeführt wurde, kann nur vermutet werden, dass die

Differenz in der Ausbeute vielleicht an einer geringeren Qualität der älteren Startmaterialien lag.

Mit dem neuen vereinfachten Testsystem **144** sollte zunächst getestet werden, ob die Kreuzkupplung, welche bisher bei 50 °C durchgeführt wurde auch bei einer geringeren Temperatur ablaufen würde. Immerhin zeigte diese Kreuzkupplung als Teil der *one-pot* Reaktion mit der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition bereits vollständigen Umsatz bei Temperaturen zwischen –60 °C und Raumtemperatur (vgl. Tabelle 8). Die Ergebnisse dieses Temperatur-Screenings sind in Tabelle 13 gezeigt.

Entsprechend der erwähnten Ergebnisse der *one-pot* Reaktion wurde versucht die Reaktion bei Raumtemperatur durchzuführen (Eintrag 1), allerdings konnte kein Umsatz beobachtet werden. Wurde die Reaktion bei 30 °C durchgeführt (Eintrag 2), konnte nur geringer Umsatz zum gewünschten Produkt **145** detektiert werden. Erst als die Reaktion bei 40 °C durchgeführt wurde, konnte vollständiger Umsatz des Startmaterials **144** und eine Ausbeute von 94% bestimmt werden (Eintrag 3). Wie in Eintrag 4 gezeigt wurde die Reaktion auch mit MeMgBr anstelle von MeLi durchgeführt. Diese Reaktion zeigte ebenfalls vollständigen Umsatz, jedoch konnte sie nicht mittels GC quantifiziert werden, da ein Teil des Lösungsmittels und des Standards während der Reaktion evaporierten. Da die Ergebnisse mit MeLi zufriedenstellend waren und die Bildung des Dimethylzirconocens mit MeMgBr zu einem heterogenen Reaktionsgemisch führte, wurde der Versuch aus Eintrag 4 nicht wiederholt.

Tabelle 13: Untersuchung der Zirconocen-Kreuzkupplung bei verschiedenen Temperaturen.



Eintrag	MeM	Temperatur <i>T</i>	Ausbeute [%] ^a	Umsatz [%] ^a
1	MeLi	RT	-	- ^b
2	MeLi	30 °C	16	28
3	MeLi	40 °C	94	100
4 ^c	MeMgBr	40 °C	nicht ermittelbar ^d	100

^a Mittels GC bestimmt.

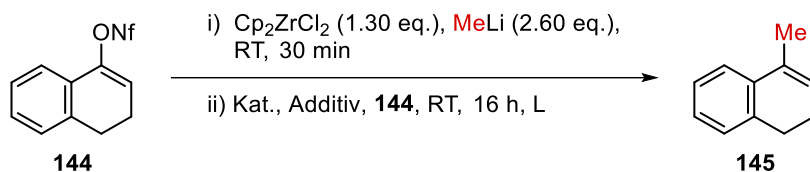
^b Es konnte kein Umsatz beobachtet werden.

^c Das Reaktionsgemisch war heterogen.

^d Während der Reaktion evaporierte ein Teil des Lösungsmittels und des Standards.

Diese Ergebnisse zeigten ein klares Temperaturprofil der Reaktion; im Folgenden sollten jedoch zunächst weitere Optimierungsreaktionen durchgeführt werden, um Bedingungen zu finden unter denen die Kreuzkupplung bei Raumtemperatur abläuft (Tabelle 14). Um die Bedingungen der *one-pot* Reaktion genauer zu imitieren und zu überprüfen, ob vielleicht eine Cokatalyse zwischen den Rhodium- und Palladium-Katalysatoren die Reaktion bei Raumtemperatur ermöglicht, wurde die in Eintrag 1 gezeigte Reaktion durchgeführt. Allerdings konnte kein Umsatz des Startmaterials beobachtet werden. Die bisherigen Versuche wurden mit THF als Lösungsmittel durchgeführt. In den Versuchen mit Et₂O oder Toluol als Lösungsmittel (Einträge 2 und 3) konnte jedoch ebenfalls kein Umsatz beobachtet werden und außerdem bildete sich ein heterogenes Reaktionsgemisch, im Gegensatz zur homogenen Lösung der Versuche mit THF.

Tabelle 14: Untersuchung verschiedener Faktoren bei Raumtemperatur.



Eintrag	Katalysatorgemisch Kat.	Additiv	L	Ausbeute [%] ^a	Umsatz [%] ^a
1	[Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂] (5.0 mol%), [Rh(cod)Cl] ₂ (2.5 mol%), rac-BINAP (6.0 mol%)	-	THF	-	- ^b
2	Pd(OAc) ₂ (5.0 mol%), rac-BINAP (5.0 mol%)	-	Et ₂ O	-	- ^b
3	Pd(OAc) ₂ (5.0 mol%), rac-BINAP (5.0 mol%)	-	PhMe	-	- ^b
4	Pd(dba) ₂ (5.0 mol%), rac-BINAP (5.0 mol%)	-	THF	33	34
5 ^d	[Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂] (5.0 mol%)	AgOTf (1.30 eq.)	THF	30	33
6 ^e	[Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂] (5.0 mol%)	-	THF	- ^f	

^a Mittels GC bestimmt.

^b Es konnte kein Umsatz beobachtet werden.

^c Das Reaktionsgemisch war heterogen.

^d Die Reaktionslösung hat sich schwarz verfärbt.

^e Die Reaktion wurde mit 5.20 eq. MeLi durchgeführt.

^f α-Tetralon (**143**) konnte detektiert werden.

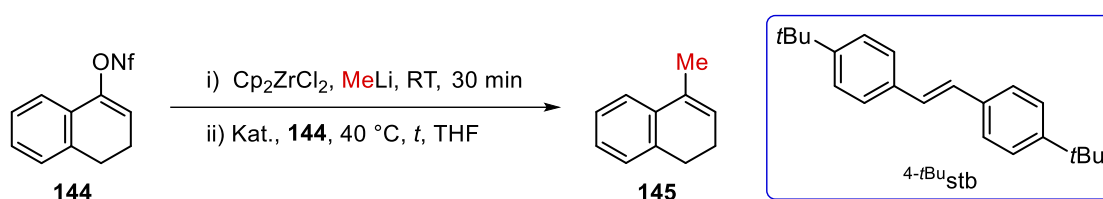
Anschließend wurde die Kreuzkupplung mit einem reaktiveren Palladium(0)-Katalysator und BINAP als Liganden durchgeführt und unter diesen Bedingungen konnte erstmals eine Reaktion bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 33% bei 34% Umsatz detektiert werden (Eintrag 4). Ein weiterer Unterschied zur *one-pot* Reaktion ist die Menge an Lithiumchlorid in der Reaktionslösung. Während in der *one-pot* Reaktion lediglich 1.30 eq. gebildet werden, werden bei Schritt i) der Kreuzkupplung 2.60 eq. gebildet. Um diesen Überschuss aus der Reaktionslösung zu entfernen, wurden 1.30 eq. Silbertriflat als Additiv zur Reaktion gegeben (Eintrag 5). Dadurch konnte ebenfalls ein Umsatz bei Raumtemperatur erzeugt werden und wahrscheinlich könnte eine Erhöhung der Additivmenge zu einer verbesserten Ausbeute führen, allerdings würden die Kosten des eingesetzten Silbertriflat sich nicht rentieren, da die Ausbeute auch einfach durch die Erhöhung der Temperatur verbessert werden kann. Interessanterweise konnte beobachtet werden, dass die Reaktion sich schwarz färbte, was auf die Entstehung von elementarem Silber oder Palladium hindeutet. Zuletzt wurde versucht durch Erhöhung der Menge an Methyllithium auf 5.20 eq. das bereits von WESTMEIER nachgewiesene Zirconat ($\text{Li}[\text{CpZrMe}_4]$) *in situ* herzustellen, um damit eine reaktivere Zirconspezies in der Reaktion einzusetzen (Eintrag 6). Unter diesen Bedingungen konnten zwar Spuren des gewünschten Produkts beobachtet werden, allerdings zeigte sich, dass als Nebenreaktion eine Denonaflierung des Startmaterials **144** auftrat, da die Bildung von α -Tetralon (**143**) beobachtet wurde. Somit konnten keine vollends zufriedenstellenden Bedingungen gefunden werden, um die Reaktivität der Kupplung bei Raumtemperatur deutlich zu steigern.

Anschließend sollte versucht werden, die Reaktion bei 40 °C weiter zu optimieren. Dazu sollte ein optimaler Katalysator gefunden werden und es sollte untersucht werden, ob beide Methylgruppen des Dimethylzirconocens übertragen werden können, um die Menge der eingesetzten Substanzen nach Möglichkeit zu verringern. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 15 zusammengefasst und sollen im Folgenden erörtert werden.

Angelehnt an die von NEGISHI publizierte Kreuzkupplung von Zirconocenen^[64] wurde untersucht, ob die Kreuzkupplung auch unter Nickel(0)-Katalyse abläuft. Zu diesem Zweck wurde der von CORNELLA entwickelte $\text{Ni}(\text{}^4\text{-}t\text{Bu}\text{stb})_3$ Katalysator verwendet, der sich durch seine Luftstabilität auszeichnet.^[110] Jedoch konnte mit diesem Katalysator lediglich eine Ausbeute von 15% erzielt werden (Eintrag 1). Anschließend wurde unter den Bedingungen von Eintrag 2 getestet, ob eine Verringerung der Katalysatorladung auf 1 mol% möglich ist, allerdings verschlechterte sich die Ausbeute dadurch auf 17%. In den Einträgen 3–6 sind die Versuche gezeigt, um zu überprüfen, ob beide Methylgruppen übertragen werden. Diese Vermutung

konnte bestätigt werden, allerdings musste auf das reaktivere Pd(dba)₂ gewechselt werden, um mit der verringerten Menge an Dimethylzirconocen weiterhin vollständigen Umsatz zu erreichen (Einträge 3 und 4). Außerdem konnte mit Eintrag 5 gezeigt werden, dass bei einem 1:1 Verhältnis von Cp₂ZrCl₂ und MeLi ebenfalls vollständiger Umsatz und eine fast identische Ausbeute im Vergleich mit Eintrag 4 erzielt wurde. Somit wurden sowohl mit Cp₂Zr(Cl)Me, als auch mit Cp₂ZrMe₂ als Methyl-Donor nahezu identische Ergebnisse erzielt.

Tabelle 15: Untersuchung verschiedener Faktoren bei 40 °C.



Eintrag	Katalysatorgemisch Kat.	Cp ₂ ZrCl ₂ [eq.]	MeLi [eq.]	t [h]	Ausbeute [%] ^a	Umsatz [%] ^a
1	Ni(^{4-tBu} stb) ₃ (5.0 mol%)	1.30	2.60	16	15	42
2	[Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂] (1.0 mol%)	1.30	2.60	16	17	32
3	[Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂] (5.0 mol%)	0.60	1.07	16	71	82
4	Pd(dba) ₂ (5.0 mol%)	0.60	1.33	16	87	100
5	Pd(dba) ₂ (5.0 mol%)	1.30	1.30	16	86	100
6	Pd(dba) ₂ (5.0 mol%)	0.40	i) 0.80 ii) 0.40	i) 16 ii) 40	i) 67 ii) 79	i) 76 ii) 100
7	Pd(dba) ₂ (5.0 mol%)	0.40	1.33	16	69	100
8	Pd(dba) ₂ (5.0 mol%)	0.60	1.33	i) 2 ii) 4	i) 91 ii) 89 ^b	i) 95 ii) 100

^a Mittels GC bestimmt.

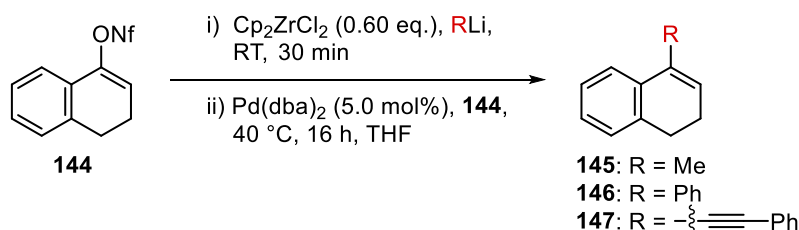
^b Das Ergebnis konnte im größeren Maßstab nicht reproduziert werden.

Besonders interessant ist der Versuch aus Eintrag 6, da hier gezeigt werden konnte, dass bereits abreagiertes Zirconocen durch eine weitere Zugabe von MeLi nochmals aktiviert werden kann. Nach 16 h Reaktionszeit mit 0.40 eq. Cp₂ZrMe₂ konnte eine Ausbeute von 67% bei einem Umsatz von 76% detektiert werden. Die theoretisch mögliche Ausbeute von 80% wurde nicht erreicht. Erst nach Zugabe weiterer 0.40 eq. MeLi und weiteren 24 h Reaktionszeit konnte

vollständiger Umsatz detektiert werden. Leider verringerte sich die Ausbeute bei der weiteren Zugabe: Da nicht die theoretisch mögliche Ausbeute von 91%, sondern lediglich 79% detektiert wurden, muss davon ausgegangen werden, dass das Produkt bei längeren Reaktionszeiten oder durch die weitere MeLi-Zugabe anteilig zersetzt wird. Wurde die Reaktion direkt mit einem Überschuss MeLi durchgeführt (Eintrag 7), konnte zwar vollständiger Umsatz nach 16 h beobachtet werden, allerdings ergaben diese Bedingungen eine verschlechterte Ausbeute von 69%. Die Vermutung, dass das Edukt oder das Produkt teilweise in einer Konkurrenzreaktion zersetzt wird, wurde durch Eintrag 8 bestärkt. Die unter diesen Bedingungen durchgeführte Reaktion war nach zwei Stunden noch nicht vollständig abgelaufen, nach vollständigen Umsatz nach vier Stunden lag die Ausbeute jedoch unter der theoretisch erwarteten. Das Ergebnis von Eintrag 8 konnte in größeren Maßstäben nicht reproduziert werden, weshalb die Reaktionen im Folgenden immer 16 h lang über Nacht gerührt wurden.

Die mittels GC optimierten Bedingungen sollten anschließend durch Isolierung der Produkte in größerem Maßstab bestätigt werden (Tabelle 16). Erst dabei zeigte sich, dass bislang durch einen Rundungsfehler im kleinen Maßstab nicht wie gewünscht 1.20 eq. MeLi, sondern 1.07 eq. und 1.33 eq. eingesetzt worden waren (vgl. Tabelle 15).

Tabelle 16: Untersuchungen zur Art und eingesetzten Menge des Lithiumorganyls.



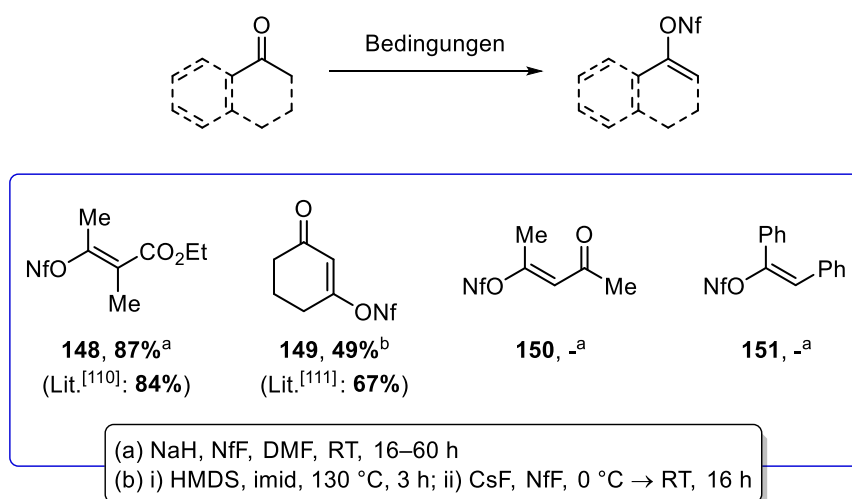
Eintrag	R _{Li} (eq.)	Produkt	Ausbeute [%]
1	MeLi (1.20)	145	71
2	PhLi (1.20)	146	48
3	Ph-C≡C-Li (1.20)	147	- ^a
4	MeLi (1.40)	145	98
5	PhLi (1.40)	146	75

^a Es konnte kein Umsatz beobachtet werden.

Mit dem Versuch unter den Bedingungen des Eintrags 1 wurden die optimierten Bedingungen mit tatsächlich eingesetzten 1.20 eq. MeLi getestet, dabei stellte sich heraus, dass die sehr guten

mittels GC ermittelten Ausbeuten nicht reproduziert werden konnten. Unter diesen Bedingungen wurde auch zum ersten Mal versucht, einen anderen organischen Rest anstelle einer Methylgruppe zu übertragen (Einträge 3 und 4). Das arylierte Produkt **146** konnte zumindest in mäßiger Ausbeute erhalten werden, wohingegen eine Alken-Alkin-Kreuzkupplung - wie auch schon bei der *one-pot* Reaktion - nicht beobachtet werden konnte. Nachdem die Menge der eingesetzten Lithiumorganyle auf 1.40 eq. erhöht wurde, konnten die Produkte **145** und **146** in exzellenter (98%) und guter Ausbeute (75%) isoliert werden.

Um die Anwendbarkeit der optimierten Bedingungen der Kreuzkupplung zu demonstrieren, sollten diese auf weitere Vinylnonaflate angewendet werden. Dafür mussten jene zunächst dargestellt werden. Die Synthese der Substrate **148-151** ist in Schema 51 gezeigt.

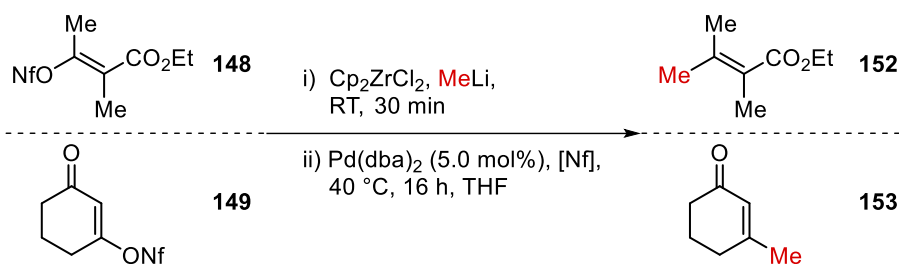


Schema 51: Synthese verschiedener Vinylnonaflate **148-151**.^[111,112]

Die Synthese des Vinylnonaflats **148** erfolgte entsprechend der Literatur^[111] in sehr guter Ausbeute von 87% und der vinyloge Nonaflatester **149** wurde von LUISA SCHÄFER im Rahmen eines Vertiefungspraktikums nach Literatur von DUDLEY *et al.*^[112] hergestellt. Die beiden Nonaflate **150** und **151** sollten nach derselben Vorschrift synthetisiert werden wie **148**. Jedoch konnte in beiden Fällen kein Produkt detektiert oder isoliert werden. Im Falle der Synthese von **150** könnten Aldolreaktionen als Nebenreaktionen aufgetreten sein, jedoch wurden keine definierten Produkte erhalten. In der Synthese von **151** trat eine Eliminierung auf, wodurch Diphenylacetylen in 84% Ausbeute isoliert wurde.

Die beiden Nonaflate **148** und **149** wurden anschließend unter den Bedingungen der NEGISHI-artigen Reaktion umgesetzt (Tabelle 17).

Tabelle 17: Methyl-Alkenyl-Kreuzkupplungen mit **148** und **149**.



Eintrag	Edukt	Cp ₂ ZrCl ₂ [eq.]	MeLi [eq.]	Produkt	Ausbeute [%]
1	148	0.60	1.40	152	53
2	148	0.70	1.40	152	88
3	149	0.77	1.8	153	22
4 ^a	149	0.60	1.40	153	20

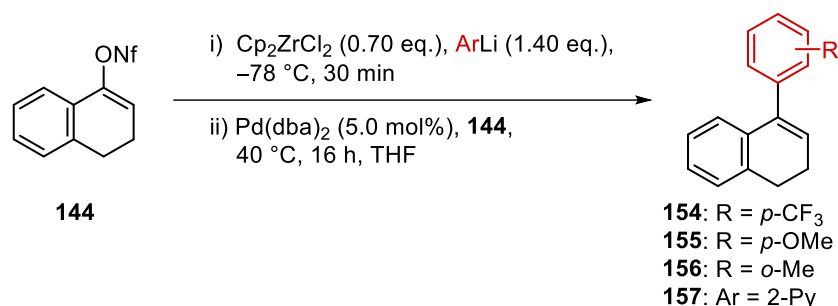
^a Von LUISA SCHÄFER im Rahmen eines Vertiefungspraktikums durchgeführte Reaktion.

Die unter den bisher optimierten Bedingungen durchgeführte Reaktion mit Ester **148** als Startmaterial lieferte nur eine Ausbeute von 53% (Eintrag 1). Die Anpassung der Menge an Zirconocendichlorid und Methyllithium an ein 1:2 Verhältnis lieferte eine deutlich verbesserte Ausbeute von 88% (Eintrag 2). Somit konnten die vermeintlich optimalen Bedingungen weiter verbessert werden. Mindestens eine Menge von 1.40 eq. Methyllithium und 0.60 eq. Cp₂ZrCl₂ scheint notwendig zu sein, um vollständigen Umsatz in der Kreuzkupplung zu erhalten. Sind weitere elektrophile Gruppen im Substrat enthalten wie z. B. in Ester **148**, muss die Menge an Zirconocendichlorid so angepasst werden, dass sie im 1:2 Verhältnis mit MeLi vorliegt, um gute Ausbeuten zu erzielen. Diese Erkenntnis deutet darauf hin, dass ein Überschuss an Lithiumorganyl zur Bildung einer nukleophileren Zirconspezies führt, welche zu unerwünschten Nebenreaktionen führen kann (vgl. Tabelle 14, Eintrag 4).

Mit dem vinylogem Nonaflatester **149** wurden unter den nicht angepassten Bedingungen deutlich schlechtere Ergebnisse erzielt (Einträge 3 und 4). Wahrscheinlich könnten diese Ergebnisse etwas verbessert werden, wenn mit dem milderem 1:2 Verhältnis von Cp₂ZrCl₂ und MeLi gearbeitet werden würde. Allerdings stellt sich bei dieser Verbindung die Frage, ob eine 1,2-Addition oder eine Spaltung des instabilen Nonaflatesters zu der geringen Ausbeute führen, da bereits in der Literatur davon berichtet wurde, dass **149** nur etwas länger als eine Woche gelagert werden kann.^[112]

Nach diesen Ergebnissen mit der Erkenntnis, dass Ester in der Reaktion nicht angegriffen werden, sollte untersucht werden, ob weitere Aryl-Alkenyl-Kreuzkupplungen neben der Übertragung eines einfachen Phenylrests möglich sind. Dafür sollten verschiedene Arylbromide lithiiert und die so erzeugten Lithiumorganyle anschließend bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf Zircon transmetalliert werden, um verschiedene Cp_2ZrAr_2 -Spezies herzustellen. Die Ergebnisse der Kreuzkupplungen dieser Zirconocene mit dem Nonafat **144** sind in Tabelle 18 gezeigt.

Tabelle 18: Aryl-Alkenyl-Kreuzkupplungen mit **144**.



Eintrag	ArLi^a	Produkt	Ausbeute [%]
1		154	78
2		155	89
3 ^b		156	29
4		157	-

^a Die Lithiumorganyle wurden durch Reaktion der entsprechenden Bromide mit *n*BuLi bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *in situ* hergestellt.

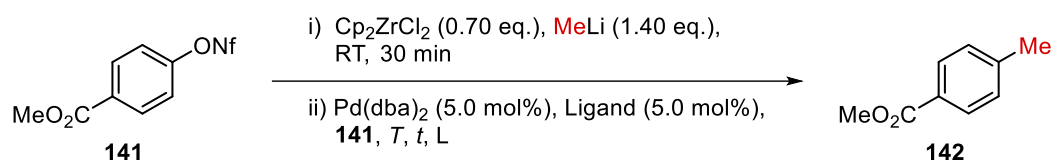
^b Die Kreuzkupplung wurde bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

Auf diese Weise konnten die Substrate **154–156** hergestellt werden. Dadurch konnte gezeigt werden, dass sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Aromaten in guten Ausbeuten übertragen werden (Einträge 1 und 2). Mit dem *ortho*-substituierten Aromaten von **156** sollte gezeigt werden, dass auch sterisch abgeschirmte Gruppen in der Kreuzkupplung toleriert werden. Allerdings konnte **156** nur in einer schlechten Ausbeute von 29% erhalten werden und die Reaktion erfolgte erst bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Eintrag 3). Da später *ortho*-substituierte Arylnonafate ohne Probleme als Startmaterial eingesetzt wurden (*vide infra*) muss hier davon ausgegangen werden, dass die sterische Hinderung in Cp_2ZrAr_2 die geringe Ausbeute verursacht. Daher

könnte ein Test sinnvoll sein, bei *ortho*-substituierten Aromaten die monoarylierten Zirconocene $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{Cl})\text{Ar}$ in der Reaktion zu verwenden (vgl. Tabelle 15, Eintrag 5 und Schema 48). Die Übertragung einer Pyridylgruppe (Eintrag 4) konnte nicht realisiert werden. Aufgrund der Art und Weise der Durchführung konnte jedoch nicht genau festgestellt werden, ob die Transmetallierung auf das Zirconocen bereits problematisch war oder erst die Kreuzkupplung.

Durch die Ergebnisse aus Tabelle 17 und Tabelle 18 konnte gezeigt werden, dass sowohl einfache Aromaten als auch Carbonsäureester-Einheiten in der Kreuzkupplung toleriert werden. Somit stellte sich die Frage, warum die ersten Kreuzkupplungen mit Nonaflat **141** nur in schlechten Ausbeuten erfolgt waren. Um allgemeine Bedingungen für die Kreuzkupplung mit aromatischen Nonaflaten zu finden, wurden Optimierungsreaktionen mit **141** durchgeführt (Tabelle 19).

Tabelle 19: Optimierungsreaktionen am aromatischen Testsystem **141**.



Eintrag	Ligand	Temperatur T [°C]	Reaktionszeit t	Lösungsmittel L	Ausbeute [%]
1	-	40	2.5 d	THF	- ^a
2	-	60	16 h	Toluol	- ^b
3	-	100	16 h	Toluol	- ^b
4	rac-BINAP	40	16 h	THF	- ^c
5	rac-BINAP	40	2.5 d	THF	92
6	rac-BINAP	60	16 h	THF	88

^a Mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie des Rohproduktgemischs wurde ein 1:1 Verhältnis aus **141** und **142** ermittelt.

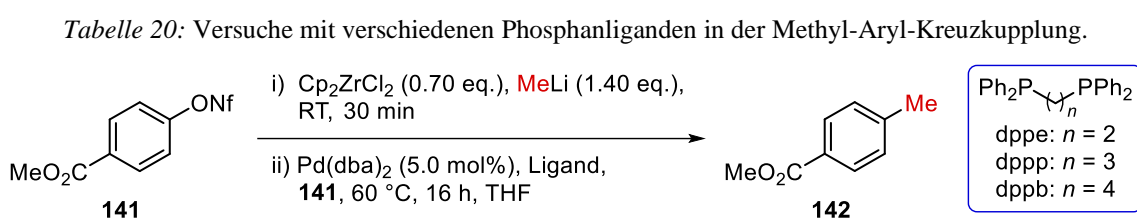
^b Es konnte kein Umsatz beobachtet werden.

^c Mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie des Rohproduktgemischs wurde ein 3:1 Verhältnis aus **141** und **142** ermittelt.

Unter den bisher optimierten Reaktionsbedingungen konnte auch nach 2.5 d kein vollständiger Umsatz des Nonaflats **141** festgestellt werden (Eintrag 1). Anschließend wurde versucht die Reaktionstemperatur zu erhöhen und dafür das Lösungsmittel zu Toluol zu wechseln (Einträge 2 und 3), allerdings konnte unter diesen Bedingungen kein Umsatz beobachtet

werden. Da in den bisherigen Versuchen die Bildung eines schwarzen Niederschlags auffiel, welcher auf die Zersetzung des Katalysators hindeutete, wurde BINAP als stabilisierender Ligand zur Reaktionslösung zugegeben. Dadurch konnte der Umsatz weiter verbessert werden (Eintrag 4), jedoch konnte vollständiger Umsatz nach 16 h erst durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C erreicht werden (Eintrag 6). Unter diesen Bedingungen wurde das Produkt **142** in einer sehr guten Ausbeute von 88% erhalten.

Nach diesen Erkenntnissen wurde ein Liganden-*Screening* durchgeführt, um zu überprüfen, ob auch einfachere Phosphanliganden den gleichen positiven Effekt erzielen wie BINAP. Die Ergebnisse dieser Reaktionen sind in Tabelle 20 aufgeführt.

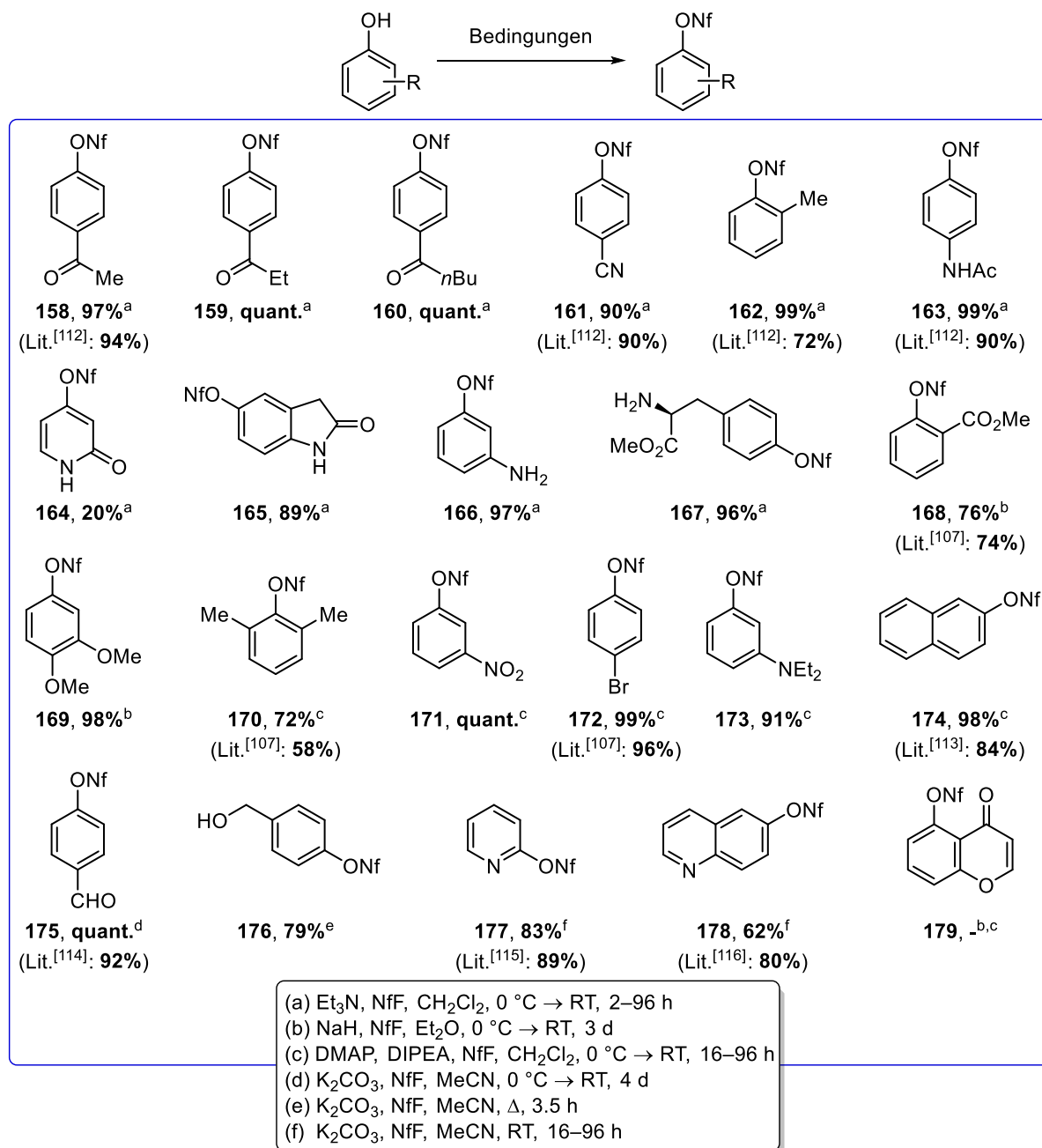


Eintrag	Ligand (mol%)	Ausbeute 141 [%] ^a	Ausbeute 142 [%] ^a
1	PPh ₃ (10)	11	24
2	dppe (5.0)	-	80
3	dppp (5.0)	-	79
4	dppb (5.0)	-	71
5	rac-BINAP (5.0)	-	83

^a Mittels GC ermittelt.

Zunächst wurde mit Triphenylphosphan ein einzähniger Ligand gewählt (Eintrag 1). Allerdings konnte mit diesem kein vollständiger Umsatz und nur eine schlechte Ausbeute von 24% erreicht werden. Anschließend wurden mit dppe, dppp und dppb verschiedene zweizählige Phosphanliganden getestet (Einträge 2–4). Anhand der ermittelten Ausbeuten ist gut zu sehen, dass die Ergebnisse am besten sind, wenn das aliphatische Rückgrat des Liganden möglichst kurz ist. Zum Vergleich wurde ebenfalls eine Reaktion mit BINAP als Liganden vermessen (Eintrag 5). Die berechnete Ausbeute lag überraschenderweise geringfügig unter der isolierten Ausbeute aus Tabelle 19, wobei vermutet wird, dass dieses Ergebnis der kleinen Ansatzgröße der für die GC-Messung gedachten Reaktion geschuldet ist.

Die optimierten Bedingungen der Aryl-Methyl-Kreuzkupplung sollten anschließend an verschiedenen Substraten getestet werden. Dabei sollte das Hauptaugenmerk auf Nonaflaten liegen, welche in einer KUMADA-Kupplung aufgrund der dort eingesetzten reaktiveren GRIGNARD-Reagenzien nicht umgesetzt werden könnten. Denn mittels dieser Reaktion können ebenfalls sehr einfach Methyl-Kreuzkupplungen durchgeführt werden.

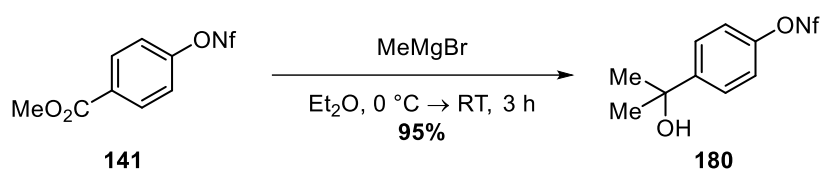


Schema 52: Synthese der verschiedenen aromatischen Nonaflate **158–178**.^[108,113–117]

Daher wurden die aromatischen Nonaflate **158–178** hergestellt (Schema 52). Diese konnten fast alle in guten bis exzellenten Ausbeuten mittels sechs verschiedener Verfahren dargestellt

werden.^[108,113–117] Lediglich das Pyridon **164** konnte trotz mehrerer Versuche nur in einer geringen Ausbeute von 20% erhalten werden, da die Reaktion keinen vollständigen Umsatz des Startmaterials lieferte. Außerdem konnte das Chromenon **179** nicht dargestellt werden, da unter verschiedenen Bedingungen keinerlei Reaktion beobachtet wurde. Somit konnten Nonaflate mit verschiedenen elektrophilen Gruppen, mit unterschiedlich starker sterischer Hinderung und auch solche mit aciden Protonen hergestellt werden.

Neben der primären Alkoholfunktion in **176** sollte auch ein tertiärer Alkohol getestet werden. Dafür wurde der Methylester **141** mittels zweifacher Methyladdition in den Alkohol **180** überführt. Wie in Schema 53 zu sehen, konnte **180** in sehr guter Ausbeute erhalten werden.

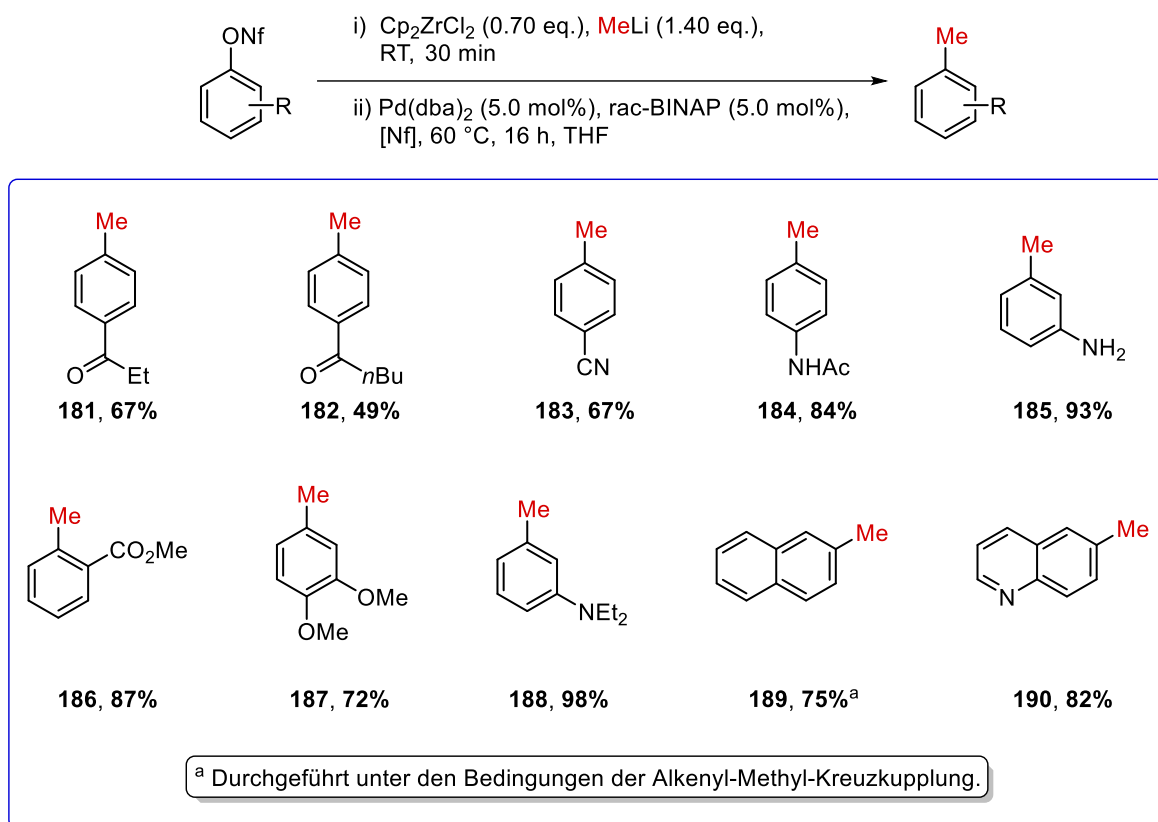


Schema 53: Darstellung des tertiären Alkohols **180** durch zweifache Methyladdition.

Mit den synthetisierten Nonaflaten wurde anschließend die NEGISHI-artige Kreuzkupplung durchgeführt. Im Folgenden soll zunächst auf die Substrate eingegangen werden, die ohne Probleme in der Reaktion eingesetzt werden konnten (Schema 54).

Anhand der Ketone **181** und **182** konnte gezeigt werden, dass Ketone mit leicht erhöhtem sterischem Anspruch zumindest in mäßigen Ausbeuten umgesetzt werden können und ein nukleophiler Angriff des Metallorganyls (Cp_2ZrMe_2) an der recht elektrophilen Ketofunktion unterbleibt. Hierbei ist zu beachten, dass die Reaktion mit dem Butylketon **160** nur ein einziges Mal durchgeführt wurde und eine Wiederholung der Reaktion zu einem besseren Ergebnis führen könnte, da es keine hinreichende mechanistische Erklärung dafür gibt, weshalb die längere Alkylkette die Reaktion behindern sollte. Eine weitere tolerierte elektrophile Gruppe ist die Cyanofunktion in **183**. Dieses konnte in 67% Ausbeute erhalten werden. Um die Basizität von Cp_2ZrMe_2 zu untersuchen, wurde das Carbonsäureamid **184** ($\text{pK}_s \approx 21.5$ in DMSO)^[118] dargestellt. Da keine Gasentwicklung durch die Entstehung von Methan beobachtet wurde und das Produkt in 84% Ausbeute erhalten wurde, konnte gezeigt werden, dass leicht acide funktionelle Gruppen in der Reaktion toleriert werden. Weitere Stickstoff-haltige Produkte, die in guten bis exzellenten Ausbeuten hergestellt werden konnten, sind die Aniline **185** und **188** sowie das Chinolin **190**. Besonders hervorzuheben ist hier das Substrat **185**, da mit diesem

bewiesen wurde, dass unter den Reaktionsbedingungen keine HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung auftritt.



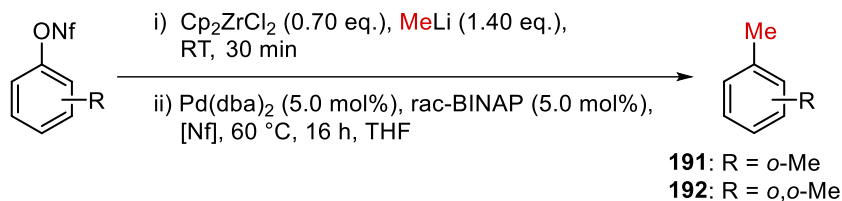
Schema 54: Substratbreite der Aryl-Methyl-Kreuzkupplung.

Des Weiteren konnte mit dem Methylester **186** ein Produkt in sehr guter Ausbeute erhalten werden, welches einen sterischen Anspruch in *ortho*-Position trägt und mit dem Dianisol **187** konnte ein sehr elektronenreicher Aromat in 72% hergestellt werden. Da die oxidative Addition von Arylnonaflaten durch elektronenarme π -Systeme begünstigt wird, sind die oftmals besseren Ergebnisse dieser Substrate verständlich. Zuletzt soll noch auf die Kupplung des nonaflierten Naphthols **174** eingegangen werden, die das Naphthalin **189** in 75% Ausbeute lieferte. Diese Reaktion wurde abweichend unter den Bedingungen der Alkenyl-Methyl-Kreuzkupplung durchgeführt, also ohne die Zugabe von BINAP und bei 40 °C. Dieses war das einzige aromatische System, welches unter diesen milderer Bedingungen vollständigen Umsatz lieferte. Eine Erklärung für dieses überraschende Ergebnis könnte der geringere aromatische Charakter des Naphthalin-Gerüsts im Vergleich zu den Benzol-Derivaten sein.

Nicht alle der in Schema 52 gezeigten Nonaflaten konnten in der Kreuzkupplung umgesetzt werden; teilweise wurde keine Reaktion und teilweise wurden Nebenreaktionen wie z. B. eine

Säure-Base-Reaktion mit dem Cp_2ZrMe_2 beobachtet. Die Ergebnisse dieser Reaktionen sind in den Tabellen 21, 22 und 23 zusammengefasst.

Tabelle 21: Fehlgeschlagene Reaktionen von Substraten mit sterischer Hinderung in *ortho*-Position.



Eintrag	Cp_2ZrMe_2 [eq.]	Produkt	Edukt:Produkt ^a	Ausbeute [%]
1	0.70	191	11:1	-
2	1.30	191	<1:19	- ^b
3	0.70	192	19:1	-

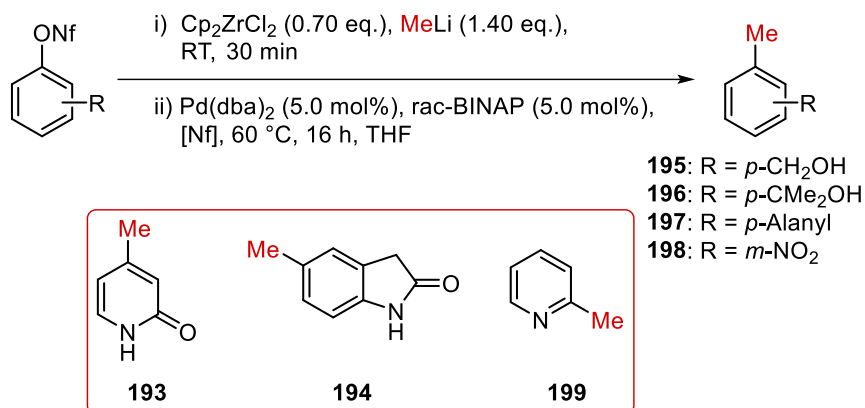
^a Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie des Rohprodukts ermittelt.

^b Das Produkt konnte nicht isoliert werden.

Das *ortho*-methylierte Substrat **162** ergab unter den optimierten Bedingungen keinen vollständigen Umsatz (Eintrag 1). Das Ergebnis dieser Reaktion war überraschend, da eigentlich schon durch die Darstellung der Substrate **156** (vgl. Tabelle 18, Eintrag 3) und **186** (vgl. Schema 54) gezeigt werden konnte, dass *ortho*-substituierte Verbindungen in der Kreuzkupplung eingesetzt werden können. Wurde der Versuch mit 1.30 eq. Cp_2ZrMe_2 wiederholt (Eintrag 2), konnte zwar vollständiger Umsatz beobachtet werden, allerdings war es nicht möglich *ortho*-Xylol **191** zu isolieren. Es wird davon ausgegangen, dass dieses im Laufe der Aufarbeitung mit den Lösungsmitteln koevaporiert wurde. Durch diese Ergebnisse wird deutlich, dass Substrate mit sterischer Hinderung in *ortho*-Position nur durch eine Erhöhung der Menge des Metallorganyls oder durch elektronenziehende Substituenten (vgl. **156**) in der Reaktion umgesetzt werden können.

Bei der Reaktion des *ortho-ortho*-disubstituierten Nonaflats **170** (Eintrag 3) konnte nur sehr geringer Umsatz zum gewünschten Produkt detektiert werden, was der nochmals höheren sterischen Abschirmung des Nonaflats zu Schulden ist.

Tabelle 22: Fehlgeschlagene Reaktionen von aciden Substraten und N-haltigen Substraten.



Eintrag	Cp ₂ ZrMe ₂ [eq.]	Produkt	Edukt:Produkt ^a	Ausbeute [%]
1	0.70	193	-	- ^b
2	0.70	194	1.5:1	20 ^{b,c}
3	0.70	195	1:1.5	- ^b
4	1.30	195	<1:19	39
5	0.70	196	2.8:1	-
6	0.70	197	-	-
7	0.70	198	1:1 ^d	-
8	1.30	198	- ^e	-
9	0.70	199	<1:19	- ^f

^a Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie des Rohprodukts ermittelt.

^b Gasentwicklung bei Zugabe des Nonaflets.

^c Ausbeute mittels ¹H-NMR-Spektroskopie berechnet, da das Edukt (29%) nicht entfernt werden konnte.

^d Nach 4 d Reaktionszeit.

^e Vollständiger Umsatz des Edukts, aber mehrere Nebenprodukte.

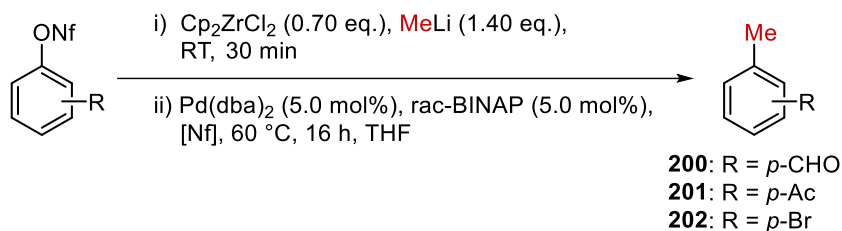
^f Das Produkt konnte nicht isoliert werden.

Von allen getesteten Substraten ergab nur das Pyridon **164** (Eintrag 1) keinerlei Umsatz, wahrscheinlich aufgrund seiner zu hohen Acidität (pK_s ≈ 17.0 in DMSO),^[119] die sich in der Gasentwicklung, mutmaßlich Methan, bei Zugabe zeigte. Die Umsetzungen mit den aciden Substraten **165** (Eintrag 2, pK_s ≈ 18.2 in DMSO)^[119] und **176** (Eintrag 3) lieferten keinen vollständigen Umsatz. Diese Ergebnisse lassen sich nur zum Teil über die Acidität der Edukte erklären. Die beobachtete Gasentwicklung bei der Darstellung des Oxindols **194** (Eintrag 2) wird sehr wahrscheinlich, ähnlich zu Eintrag 1, durch die Deprotonierung des Edukts mit Cp₂ZrMe₂ erzeugt. Da der pK_s-Wert der benzyllischen Alkoholfunktion in **176** vergleichbar mit

anderen einfachen Alkoholen sein dürfte ($pK_S \approx 30.0$ in DMSO),^[120] ist es unwahrscheinlich, dass die beobachtete Gasentwicklung durch eine direkte Säure-Base-Reaktion mit Cp_2ZrMe_2 hervorgerufen wurde. Als Vergleich kann hierfür die Darstellung von **184** (Schema 54) herangezogen werden. Eine weitere mögliche Nebenreaktion könnte ein nukleophiler Angriff der Alkoholfunktion an das Zircon sein. Anschließend könnte das nun deutlich acidere Proton am entstandenen Oxoniumion deprotoniert werden und zur Methan-Bildung führen. Die Reaktion wurde in Eintrag 4 mit erhöhter Menge Cp_2ZrMe_2 (1.30 eq.) wiederholt und das gewünschte Produkt **195** konnte in 39% Ausbeute bei vollständigem Umsatz erhalten werden. Die bereits erwähnte mögliche Nebenreaktion kann als Erklärung für die mäßige Ausbeute dienen, wenn bei der wässrigen Aufarbeitung der Reaktion die *Zr-O*-Bindung nicht vollständig hydrolysiert wurde. Zur Überprüfung der Hypothese wurde in Eintrag 5 die Kreuzkupplung mit **180** durchgeführt, dessen tertiäre Alkoholfunktion eine niedrige Nukleophilie aufweist. Allerdings wurde bei dieser Reaktion nur geringer Umsatz beobachtet. Eine Erklärung für dieses überraschende Ergebnis wurde bisher noch nicht gefunden. Mit dem nonaflierten Tyrosin **167** (Eintrag 6) sollte untersucht werden, ob die Basizität des Cp_2ZrMe_2 ausreicht, um in α -Position zu einer Carbonylfunktion zu deprotonieren und zur Racemisierung zu führen. Es konnten jedoch nach der Reaktion keine interpretierbaren Produkte isoliert werden, weshalb davon ausgegangen werden muss, dass das Startmaterial unter diesen Bedingungen zersetzt wurde.

Anschließend wurden mit dem Nitroaromaten **171** und dem Pyridin **177** noch zwei nicht acide Stickstoff-haltige Substrate getestet. Die Umsetzung von **171** (Eintrag 7) zeigte unter den optimierten Bedingungen auch nach 4 d Reaktionszeit keinen vollständigen Umsatz. Die Reaktion wurde nochmals mit erhöhter Menge Cp_2ZrMe_2 (1.30 eq.) wiederholt (Eintrag 8), allerdings wurde ein Produktgemisch erhalten. Daher wird davon ausgegangen, dass unter diesen Bedingungen Nebenreaktionen mit der Nitrogruppe auftraten. Die unter den Bedingungen von Eintrag 9 durchgeführte Darstellung des Pyridins **199** ergab vollständigen Umsatz und das Produkt konnte mittels 1H -NMR-Spektroskopie des Rohprodukts und Abgleich gegen eine Referenzprobe mittels Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden. Das Produkt konnte jedoch in mehreren Versuchen nicht isoliert werden. Ähnlich zur Darstellung von *ortho*-Xylol **192** (vgl. Tabelle 21, Eintrag 2) wird davon ausgegangen, dass das Produkt im Laufe der Aufarbeitung mit den Lösungsmitteln koevaporiert wurde.

Tabelle 23: Fehlgeschlagene Reaktionen von Substraten mit elektrophilen funktionellen Gruppen.



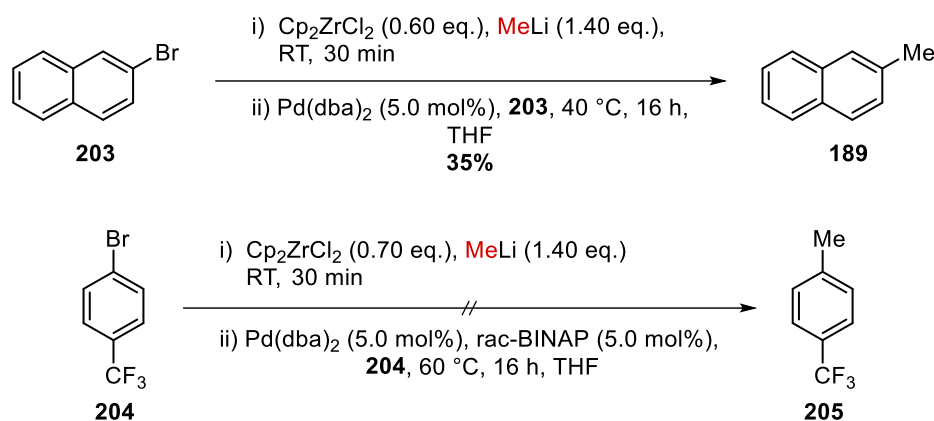
Eintrag	Cp ₂ ZrMe ₂ [eq.]	Produkt	Edukt:Produkt ^a	Ausbeute [%]
1	0.70	200	- ^b	-
2	0.70	201	-	<26 ^c
3	0.70	202	-	3

^a Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie des Rohprodukts ermittelt.

^b Vollständiger Umsatz des Edukts, aber mehrere Nebenprodukte.

^c Verunreinigt mit Methyladditions-Nebenprodukten.

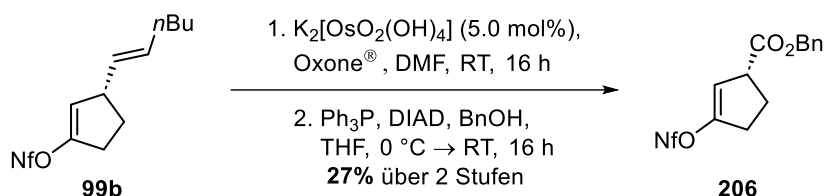
Bei den Reaktionen des Aldehyds **175** (Eintrag 1) und des Acetophenons **158** (Eintrag 2) traten Nebenreaktionen auf. In beiden Fällen konnten Additionsreaktionen an das Carbonyl beobachtet werden. Diese Ergebnisse korrelieren mit der Umsetzung des Nitroaromaten **171** (vgl. Tabelle 22, Eintrag 8), da auch bei diesem Versuch Additionsreaktionen mit der elektrophilen Gruppe beobachtet wurden. Mit den Darstellungen des Propiophenons **181** und des Valerophenons **182** (Schema 54) konnte bereits gezeigt werden, dass Ketofunktionen unter den gewählten Reaktionsbedingungen toleriert werden, solange neben dem aromatischen Rest mindestens eine Ethylgruppe als zweiter Rest vorhanden ist. Mit Hilfe des Bromids **172** wurde getestet, welche Abgangsgruppe die höhere Reaktivität in der Kreuzkupplung besitzt (Eintrag 3). Allerdings konnte das gewünschte Produkt **202** lediglich in einer Ausbeute von 3% erhalten werden. Erwartete Nebenprodukte konnten weder isoliert noch detektiert werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit Umsetzungen weiterer Arylbromide, die Ergebnisse dieser Reaktionen sind in Schema 55 gezeigt.



Schema 55: Kreuzkupplung der Arylbromide **203** und **204**.

Die Kupplung mit 2-Bromnaphthalin (**203**) lieferte zwar das gewünschte Produkt, aber nur in einer schlechten Ausbeute von 35%. Zusätzlich wurde das Homokupplungsprodukt von **203**, also das Binaphthyl in 18% Ausbeute isoliert. Dieses Ergebnis zeigt deutlich, dass Arylbromide zwar in der Kreuzkupplung reagieren, aber deutlich niedrigere Ausbeuten liefern als die entsprechenden Nonaflate (vgl. **189**, Schema 54). Da diese Reaktion als Vergleich mit der Kupplung des Nonaflats **189** dienen sollte und da unter den gezeigten Bedingungen vollständiger Umsatz beobachtet wurde, wurde die Reaktion nicht noch einmal unter den optimierten Bedingungen der Aryl-Methyl-Kreuzkupplung durchgeführt. Die Bildung von Binaphthyl in der Reaktion von **203** deutet darauf hin, dass die Transmetallierung der Methylgruppe nicht schnell genug abläuft. Jedoch ist eine zweifache oxidative Addition zu einer Palladium(IV)-Spezies nicht bekannt, weshalb davon ausgegangen wird, dass die gebildete Palladium(II)-Spezies (**XVII**, vgl. Schema 17) reduziert wird, um anschließend eine weitere oxidative Addition und abschließend eine reduktive Eliminierung durchzuführen. Als Reduktionsmittel könnte Cp_2ZrMe_2 dienen. Eine andere Möglichkeit wäre, dass Naphthylradikale gebildet werden, welche dimerisieren könnten. Beide Mechanismen wurden nicht untersucht und sind somit rein spekulativ. Auch konnte die Dimerisierung in keiner anderen durchgeführten Kreuzkupplung als Nebenreaktion identifiziert werden. Beim Versuch, das Arylbromid **204** in der Kupplung zu **205** umzusetzen, wurde zwar vollständiger Umsatz des Edukts mittels Dünnschichtchromatographie detektiert, allerdings konnten keine identifizierbaren Produkte isoliert werden. Deshalb wird davon ausgegangen, dass **204** einer Zersetzung unterlag. Durch diese Ergebnisse wurde nochmals verdeutlicht, dass Bromide in der NEGISHI-artigen Kupplung nicht toleriert werden, sondern Kreuzkupplungen und Nebenreaktionen an diesen eintreten.

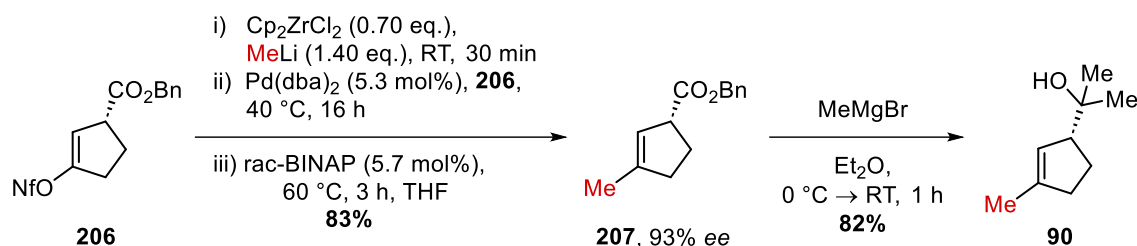
Die optimierten Bedingungen der Kreuzkupplung sollten anschließend in der Synthese des Dienophil-Bausteins **90** eingesetzt werden. Um den *ee* nach der Kreuzkupplung mittels GC besser bestimmen zu können und die Problematik der Flüchtigkeit des Esters **131b** zu umgehen, sollte zunächst aus dem Nonaflat **99b** über zwei Stufen der Benzylester **206** dargestellt werden (Schema 56).



Schema 56: Zweistufige Synthese des Benzylesters **206** ausgehend von **99b**.

In der ersten Stufe wurde die bereits etablierte oxidative Spaltung nach BORHAN durchgeführt. Anschließend sollte unter möglichst neutralen Bedingungen verestert werden, um das Stereozentrum nicht zu racemisieren. Daher wurde in der zweiten Stufe eine MITSUNOBU-Reaktion durchgeführt. Der Benzylester **206** konnte so in 27% über zwei Stufen erhalten werden. Da die oxidative Spaltung bereits mehrfach durchgeführt worden war und nach Veresterung mit TMSCHN_2 bereits Ausbeuten >60% über zwei Stufen generiert werden konnten, liegt die Vermutung nahe, dass die schlechte Ausbeute durch die MITSUNOBU-Reaktion zustande kam. Dabei muss erwähnt werden, dass der Reaktionsverlauf nur schlecht mittels DC verfolgt werden konnte und daher die Reaktion möglicherweise verfrüht abgebrochen wurde.

Anschließend wurden die optimierten Bedingungen der NEGISHI-artigen Kreuzkupplung für Alkenyl-Methyl-Kupplungen auf den Benzylester **206** angewendet. Nach 16 h wurde jedoch kein vollständiger Umsatz detektiert, weshalb BINAP der Reaktionslösung zugegeben und diese 3 h bei 60 °C gerührt wurde. Da hier die härteren Bedingungen notwendig waren, um vollständigen Umsatz zu erreichen, scheint **206** nicht die Reaktivität der anderen getesteten Alkenyle zu besitzen. Das Kreuzkupplungsprodukt **207** konnte jedoch in einer guten Ausbeute von 83% erhalten werden (Schema 57).



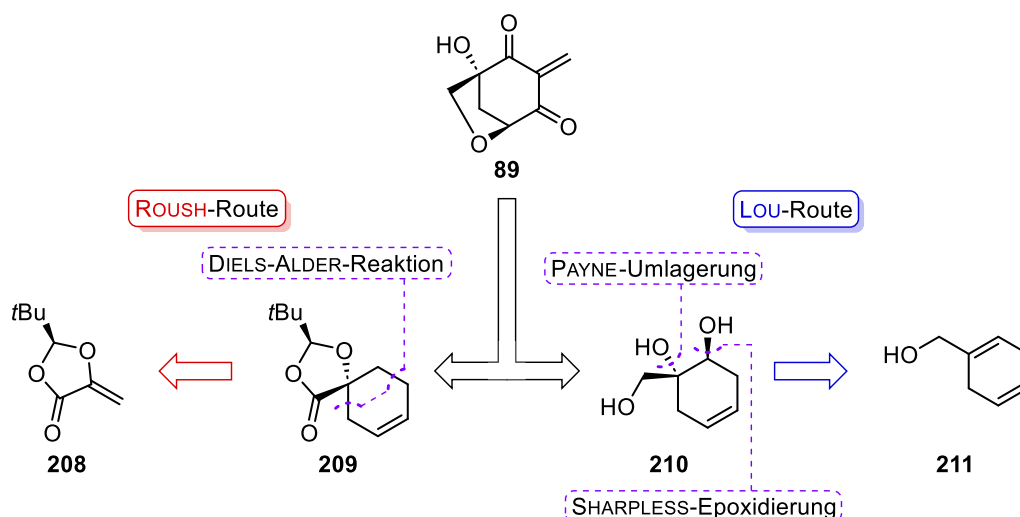
Schema 57: NEGISHI-artige Kreuzkupplung mit **206** und anschließende Methyladdition zum Baustein **90**.

Da diese Reaktion gegen Ende dieser Arbeit mit allem vorhandenen Vorrat an **206** durchgeführt wurde, konnte sie nicht noch einmal direkt unter den Bedingungen der Aryl-Methyl-Kupplung durchgeführt werden. Der *ee* des Benzylesters **207** wurde mittels GC bestimmt, wobei die racemische Probe durch NATHALIE OLIVEIRA im Rahmen eines Vertiefungspraktikums hergestellt wurde. Erfreulicherweise konnte ein *ee* von 93% detektiert werden, welcher nur geringfügig unter dem *ee* von 96% nach der 1,4-Addition liegt. Somit konnten mit dieser Reaktion zwei wichtige Fragestellungen beantwortet werden. Zum einen wurde gezeigt, dass der *ee* unter den Bedingungen der oxidativen Spaltung nicht wie zunächst angenommen sinkt. Es konnte dementsprechend bewiesen werden, dass die SUZUKI-Kupplung in Schema 43 den Verlust der Stereoinformation verursachte. Zum anderen konnte gezeigt werden, dass unter den Bedingungen der NEGISHI-artigen Kreuzkupplung Ester nicht in α -Position deprotoniert werden, weshalb die eigens entwickelte Kupplung in Betracht der guten Ausbeute und der Selektivität die beste Wahl für die Methylierung von **206** ist. Der Benzylester **206** konnte dementsprechend die Fragestellung beantworten, für die das nonaflierte Tyrosin **167** (vgl. Tabelle 22, Eintrag 6) hergestellt wurde.

Anschließend wurde der Benzylester **207** durch Addition des GRIGNARD-Reagenzes in den Baustein **90** in 82% Ausbeute überführt. Somit wurde **90** über fünf Stufen in einer Gesamtausbeute von 16% hergestellt.

2.2.2 Synthese des Dien-Bausteins **89**

Zur Synthese des Dien-Bausteins **89** wurden mehrere Ansätze verfolgt. Im Folgenden wird auf die beiden Routen mit den vielversprechendsten Ergebnissen eingegangen: die ROUSH- und die LOU-Route (Schema 58).



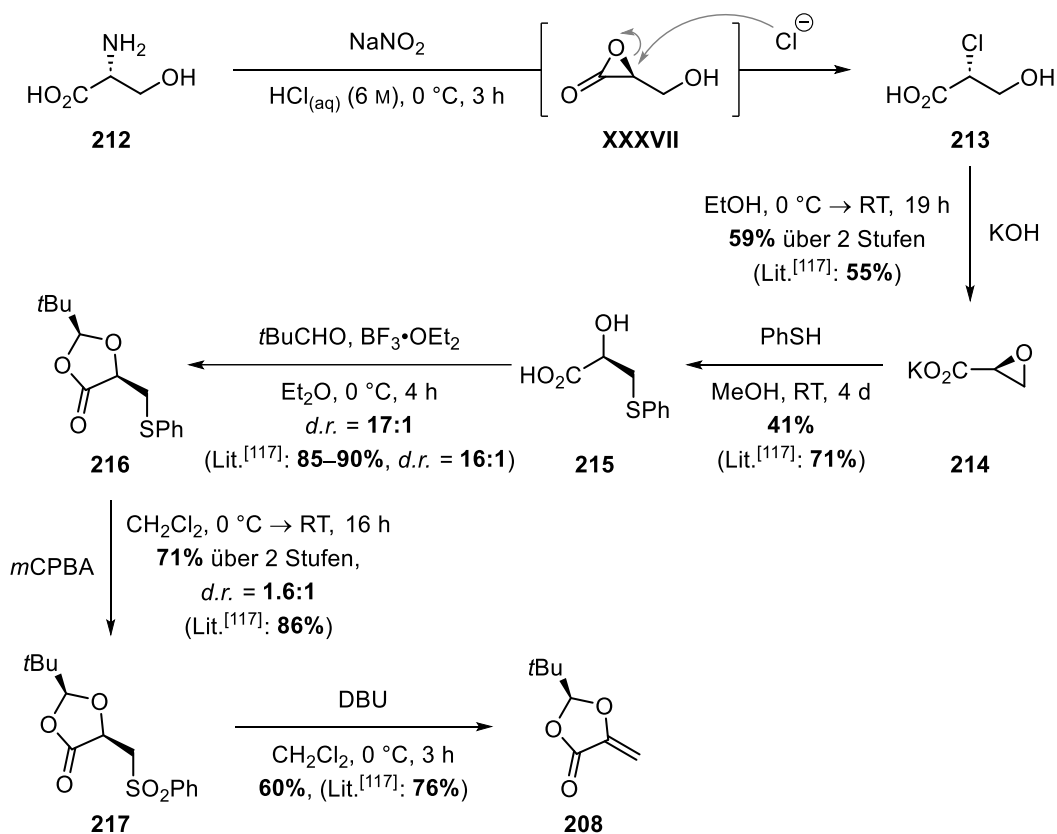
Schema 58: Retrosynthese des Bausteins **89** mit literaturbekannten Routen zum Aufbau des quartären Stereozentrums.

Das Hauptaugenmerk der Synthese des Bausteins **89** lag auf dem selektiven Aufbau des quartären Stereozentrums, um ausgehend von diesem das zweite Stereozentrum mittels einer Iodcyclisierung aufbauen zu können. Für diese Aufgabe boten sich zwei literaturbekannte Möglichkeiten an: Die erste Möglichkeit ist eine DIELS-ALDER-Reaktion mit dem ROUSH-Dienophil **208**,^[121] in der der Aufbau des Stereozentrums durch das Auxiliar gesteuert wird. So könnte das Dioxolanon **209** als Vorstufe des Bausteins **89** erhalten werden.^[122] Die zweite Möglichkeit wurde von LOU *et al.* in der Totalsynthese von Guignardon A und C verwendet und basiert auf einer SHARPLESS-Epoxidierung des Allylalkohols **211** mit anschließender PAYNE-Umlagerung, um somit das Triol **210** als Vorläufer zu erhalten.^[83]

2.2.2.1 Durchführung der ROUSH-Route

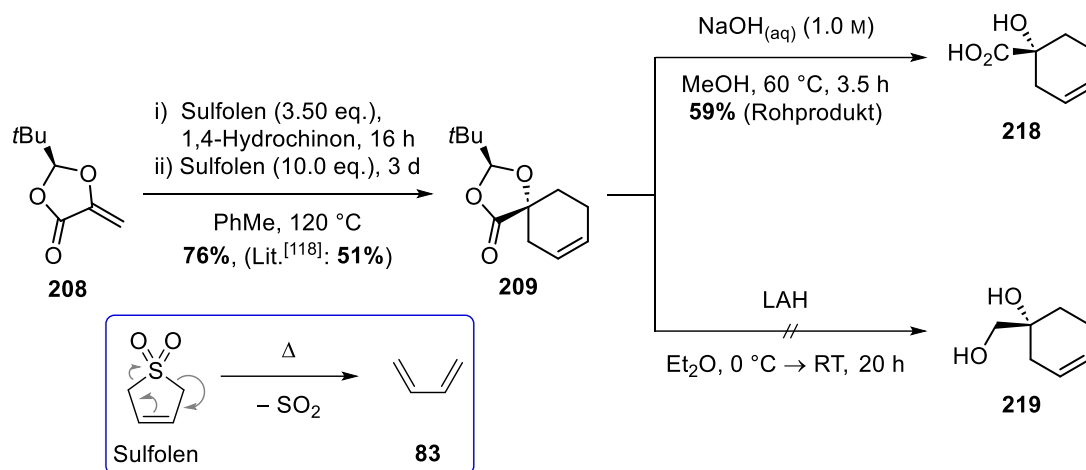
Die stereoselektive Darstellung des Dienophils **208** ausgehend von L-Serin wurde im Jahr 1992 von ROUSH *et al.* für die Synthese verschiedener Naturstoffe entwickelt. Ausgehend von L-Serin konnte (*R*)-**208** mit einem *ee* von 99% dargestellt werden und mit (*S*)-Milchsäure als Startmaterial wurde (*S*)-**208** mit einem *ee* von 92% erhalten.^[121] Da die anschließende DIELS-ALDER-Reaktion bereits von BIELLMANN *et al.* durchgeführt worden war, war aufgrund dieser Referenz eindeutig, dass (*S*)-**208** für die eigene Synthese nötig ist.^[122] Um trotzdem den erhöhten *ee* von 99% zu erreichen, wurde hier versucht die Synthese von ROUSH ausgehend von D-Serin (**212**) zu reproduzieren. Die Synthese ist in Schema 59 gezeigt und startet mit der Substitution der Aminofunktion in **212** unter Retention des Stereozentrums. Zunächst erfolgt hierbei eine Diazotierung und intramolekulare Lactonisierung zum α -Lacton **XXXVII**,

welches anschließend von einem Chlorid zur α -Chlorpropionsäure **213** geöffnet wird. Diese wurde nach wässriger Aufarbeitung direkt weiter zum Kaliumglycidat **214** umgesetzt. Das Glycidat konnte in 58% über zwei Stufen erhalten werden, problematisch war jedoch die Abtrennung des Produktes vom entstandenen Kaliumchlorid. Nachdem das Epoxid in 41% Ausbeute mit Thiophenol geöffnet worden war, erfolgte die Kondensation der Hydroxycarbonsäure **215** mit Pivaldehyd zum Dioxolanon **216** in sehr gutem Diastereomerenverhältnis von 17:1. Dieses wurde nach der wässrigen Aufarbeitung direkt mit *m*CPBA zum Sulfon **217** oxidiert, welches in 71% über zwei Stufen erhalten werden konnte, jedoch nur noch mit einem *d.r.* von 1.6:1. Allerdings war diese Epimerisierung nicht problematisch, da sie nur das Stereozentrum in α -Position zum Carbonyl betraf, welches in der nächsten Stufe durch Eliminierung ohnehin entfernt wird. Diese Eliminierung erfolgte in 60% Ausbeute und somit konnte das Dienophil **208** in einer Gesamtausbeute von 10% über sechs Stufen erhalten werden, welche allerdings deutlich unter der erzielten Gesamtausbeute (23%) von ROUSH *et al.*^[121] lag.



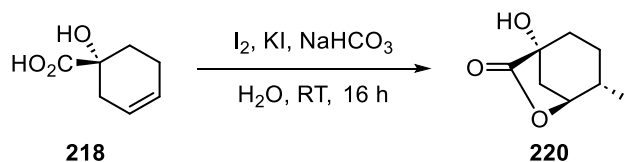
Schema 59: Durchführung der Synthese des Dienophils (*S*)-**208** nach ROUSH *et al.*^[121]

Mit dem Dienophil **208** wurde die DIELS-ALDER-Reaktion nach BIELLMANN *et al.* reproduziert, wobei nicht direkt 1,3-Butadien (**83**) eingesetzt wurde, sondern Sulfolen welches Butadien (**83**) in einer cheletropen Reaktion freisetzt (Schema 60).



Schema 60: Reproduktion der DIELS-ALDER-Reaktion nach BIELLMANN *et al.* und Spaltungen des Dioxolanons **209**.^[122]

Da mit 3.50 eq. Sulfolen nach 16 h noch kein vollständiger Umsatz festgestellt wurde, wurden der Reaktion weitere 10.0 eq. zugegeben und dann für drei Tage refluxiert. Unter diesen Bedingungen konnte das DIELS-ALDER-Addukt **209** in einer guten Ausbeute von 76% erhalten werden. Anschließend wurde auf zwei Wegen versucht das Dioxolanon zu spalten, um einen Cyclisierungsvorläufer zu erhalten: Die Verseifung mit Natronlauge lieferte die Säure **218** in 59% Ausbeute; dagegen konnte durch die Reduktion mit LAH nicht das Diol **219** erhalten werden. Es wurden nur Spuren von Zersetzungsprodukten des Startmaterials isoliert. Die Säure **218** wurde nach wässriger Aufarbeitung und erfolgreichem Vergleich des ¹H-NMR-Spektrums mit der Literatur^[123] in einer Iodlactonisierung nach BARTLETT *et al.*^[124] ohne vorherige Aufreinigung weiter umgesetzt (Schema 61).



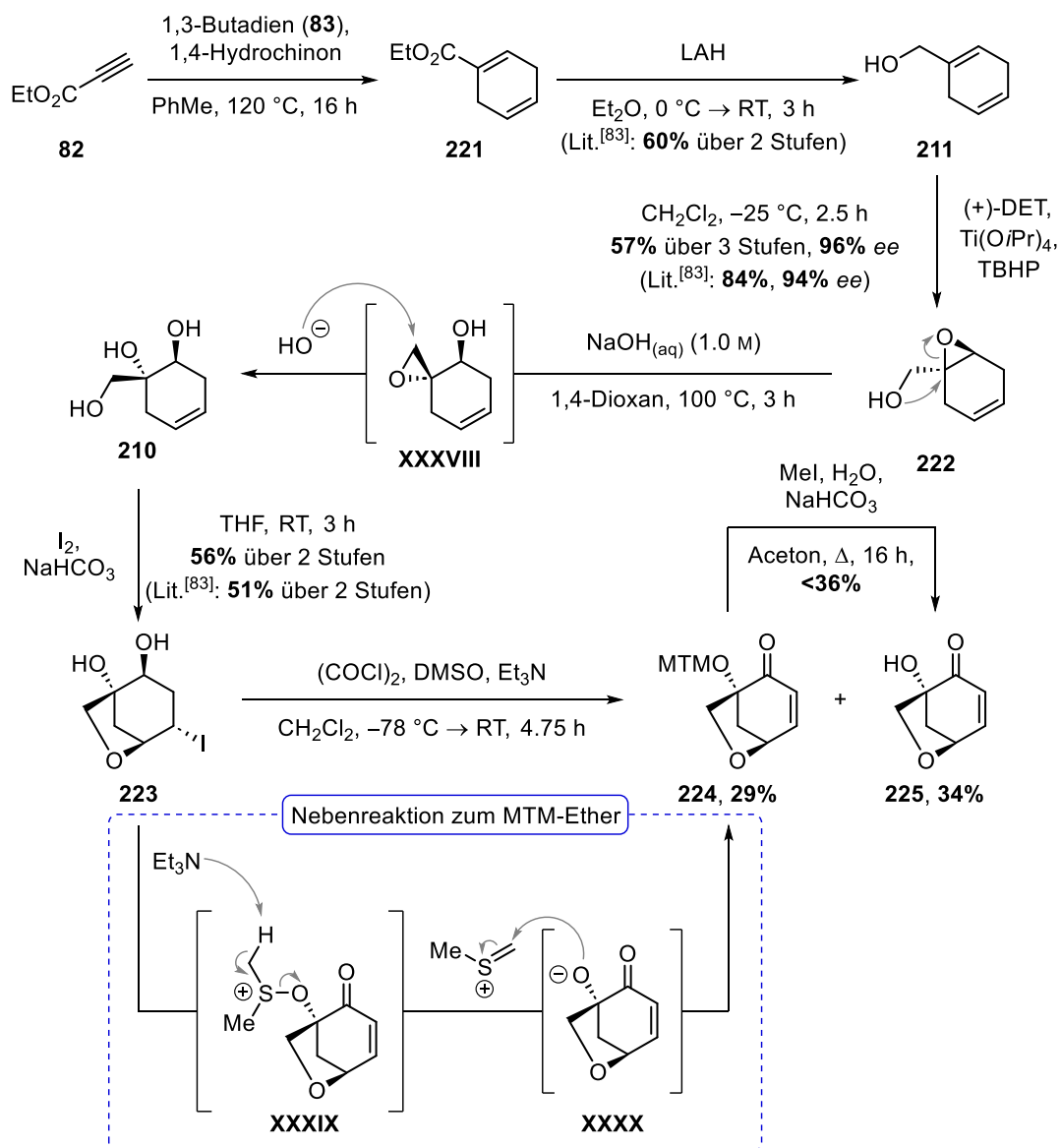
Schema 61: Versuch zur Reproduktion der Iodlactonisierung nach BARTLETT *et al.*^[124]

Das Lacton **220** konnte zwar durch den Vergleich des ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts mit der Literatur^[124] nachgewiesen werden, allerdings wurde es nur in Spuren isoliert.

Da mit der Totalsynthese von Guignardon A und C von LOU *et al.*^[83] ein weitaus vielversprechenderer Zugang zum Dien-Baustein **89** publiziert wurde, wurden keine weiteren Untersuchungen zur ROUSH-Route unternommen. Der Nachweis, dass die Synthese von (*S*)-**208** ausgehend von D-Serin (**212**) ebenfalls in 99% *ee* durchgeführt werden kann, konnte aufgrund der unzureichenden Folgechemie von **208** und der Verwerfung der Route nicht erbracht werden.

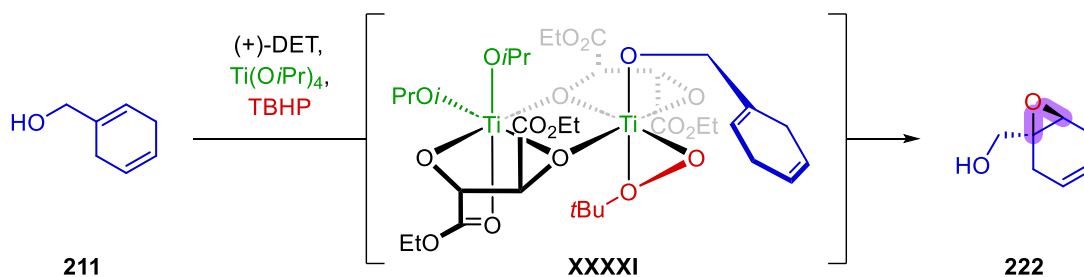
2.2.2.2 Durchführung der LOU-Route

Wie bereits erwähnt wurde als zweite Syntheseroute zum Dien-Baustein **89** die fünfstufige Synthese zum Iodid **223** durchgeführt, welche bereits von LOU *et al.* für *ent*-**223** publiziert worden war.^[83] Die Synthese beginnt mit der DIELS-ALDER-Reaktion des Propiolsäureethylesters (**82**) mit 1,3-Butadien (**83**). Das Cyclohexadien **221** konnte in quantitativer Ausbeute erhalten werden (Schema 62) und wurde nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile ohne weitere Aufreinigung mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. In der Literatur wurde die Reduktion mit DIBAL durchgeführt und **221** in einer Ausbeute von 60% über zwei Stufen erhalten. Die hier durchgeführte Reduktion mit LAH lieferte **221** in 99% Ausbeute ohne sichtbare Verunreinigungen im ¹H-NMR-Spektrum, so dass auch hier auf eine Aufreinigung verzichtet wurde. Anschließend wurde eine SHARPLESS-Epoxidierung mit (+)-DET durchgeführt, um das Oxiran **222** zu erhalten. Hierbei konnte mit einer Ansatzgröße von 4.0 g **222** in 57% Ausbeute über drei Stufen und einem *ee* von 96% dargestellt werden. Bei einer deutlich kleineren Ansatzgröße von 100 mg konnte **222** in 88% Ausbeute mit einem *ee* von 95% hergestellt werden. Die nach der Literatur durchgeführte Aufreinigung verlief besonders im großen Maßstab sehr problematisch, da durch die Titanverbindungen in der wässrigen Aufarbeitung keine gute Phasentrennung erhalten wurde. Außerdem zeigte sich, dass das Tartrat eine sehr ähnliche Polarität wie das Produkt aufweist und dieses konnte daher nicht durch Säulenchromatographie entfernt werden. Daher wird vermutet, dass durch eine Optimierung der wässrigen Aufarbeitung mit anschließender Destillation die Ausbeute deutlich verbessert werden kann.



Schema 62: Reproduktion der Synthese von **223** nach LOU *et al.*^[83] und anschließende SWERN-Oxidation.

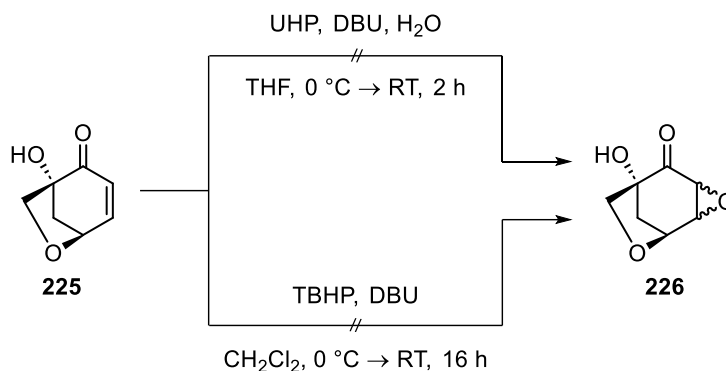
Der stereochemische Verlauf der Reaktion kann durch den in Schema 63 gezeigten Übergangszustand **XXXXI** erklärt werden. Nachdem das $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ zusammen mit dem Diethyltartrat und dem *tert*-Butylhydroperoxid den gezeigten Komplex gebildet hat, kann der Allylalkohol **211** nur von dessen *re*-Seite angegriffen werden, wodurch das gewünschte Epoxid **222** generiert wird.



Schema 63: Schematische Betrachtung des stereochemischen Verlaufs der SHARPLESS-Epoxidierung.^[62]

Nach der Epoxidierung wurde eine PAYNE-Umlagerung durchgeführt, um das quartäre Stereozentrum zu erhalten. Dabei zeigte sich, dass die von LOU *et al.*^[83] angegebenen Bedingungen hier zu keinem Umsatz des Startmaterials führten. Gemäß Literatur wurde **222** in einem Gemisch aus Wasser und Dioxan gekocht. Bei der Reproduktion konnte jedoch erst eine Reaktion beobachtet werden, als Natronlauge anstelle von Wasser verwendet wurde. Wird der Mechanismus der Reaktion genauer betrachtet, ist der Einsatz einer starken Base durchaus sinnvoll. Das Epoxid muss intramolekular durch den Alkohol geöffnet werden. Wird dieser vorher durch die Base zum Alkoholat deprotoniert, ist dessen Nucleophilie deutlich erhöht. Das neu entstandene Epoxid **XXXVIII** wird anschließend von einem Hydroxidion zum Triol **210** geöffnet. Dieses wurde entsprechend der Literaturangaben ohne weitere Aufreinigung in der Iodcyclisierung eingesetzt. Das Iodid **223** wurde in einer Ausbeute von 56% über zwei Stufen diastereomerenrein erhalten. Anschließend wurde eine SWERN-Oxidation durchgeführt, durch die nicht nur der sekundäre Alkohol oxidiert wurde, sondern wegen eines großen Überschusses an Triethylamin trat ebenfalls die gewünschte Eliminierung ein. Somit konnte das gewünschte Enon **225** in einer Ausbeute von 34% erhalten werden. Als Nebenprodukt wurde der MTM-Ether **224** in 29% Ausbeute isoliert. Die Bildung des Nebenprodukts kann durch den Überschuss an den eingesetzten Reagenzien erklärt werden und der mögliche Mechanismus ist in Schema 62 gezeigt. Während der Reaktion wurde mehr als ein Äquivalent des für die SWERN-Oxidation erforderlichen Sulfoniumions generiert, wodurch beide Alkoholfunktionen des Iodids **223** reagieren konnten. Nach der Erhöhung der Temperatur wurde der sekundäre Alkohol nach dem Mechanismus der SWERN-Reaktion oxidiert, wodurch das Sulfoniumion **XXXIX** entstehen kann. Durch die basischen Bedingungen wird anschließend wahrscheinlich eine PUMMERER-Umlagerung eingeleitet, wodurch das Alkoholat **XXXX** zum MTM-Ether abreagieren könnte. Nach der SWERN-Oxidation wurde versucht den MTM-Ether **224** in das Enon **225** zu überführen. Allerdings zeigte ein Versuch dazu mit HgCl_2 keinerlei Umsatz und die Entschützung mit Methyljodid lieferte das Produkt nur in schlechter Ausbeute und verunreinigt mit einem nicht identifizierbaren Nebenprodukt (Schema 62).

Um zum direkten Vorläufer *ent*-**80** des Dien-Bausteins **89** zu gelangen, mussten zwei weitere Umwandlungen durchgeführt werden: die Epoxidierung des Diens **225** und die Umlagerung des entsprechenden Epoxids **226** zum Diketon **80**. Diese Umlagerung wurde 1980 von NOYORI^[125] entwickelt und z. B. in der Totalsynthese von Granatumine A von NEWHOUSE *et al.*^[126] angewandt. Die beiden durchgeführten Epoxidierungsversuche sind in Schema 64 gezeigt.



Schema 64: Versuche zur Epoxidierung des Enons **225**.

Es wurden Epoxidierungen mit UHP und TBHP als Oxidationsmitteln durchgeführt. Mit beiden Methoden konnte jedoch nur die Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden.

Da die Epoxidierungen zum Ende dieser Arbeit durchgeführt wurden und in den Versuchen der gesamte Vorrat an Enon **225** verbraucht wurde, wurden keine weiteren Methoden zur Bildung des Diketons **80** getestet, wie z. B. eine 1,4-Addition eines Bororganyls mit anschließender Oxidation.

Somit konnte der Dien-Baustein **89** in dieser Arbeit nicht hergestellt werden und ohne diesen war es nicht möglich die geplante Hetero-iEDDA zu testen.

3. Semisynthese von Seconeolitsin

Das Alkaloid Seconeolitsin besitzt ein Phenanthren-Grundgerüst (blau-markiert, Abbildung 10) und wurde erstmals 2011 von DE LA CAMPA *et al.* semisynthetisch ausgehend von Boldin (**227**) hergestellt.^[127,128] Es wirkt als Topoisomerase I-Inhibitor und wurde bereits erfolgreich an *Streptococcus pneumoniae*,^[127,129] *Mycobacterium tuberculosis*^[130] und *Dickeya dadantii*^[131] getestet. Besonders interessant ist die inhibierende Wirkung gegen Antibiotika-resistente *S. pneumoniae*, da Seconeolitsin sogar eine bessere Wirkung als Levofloxacin erzielte und somit eine vielversprechende therapeutische Alternative zu sein scheint, auch da keine Zytotoxizität oder andere schädigende Wirkungen beobachtet wurden.^[129]

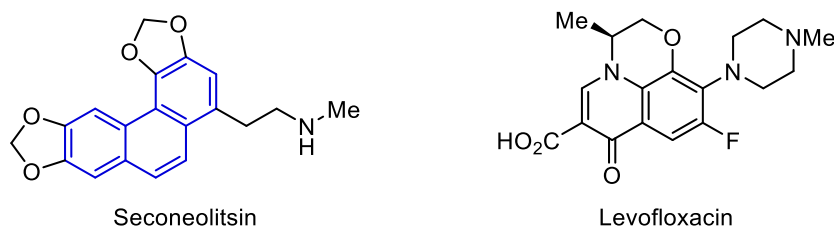
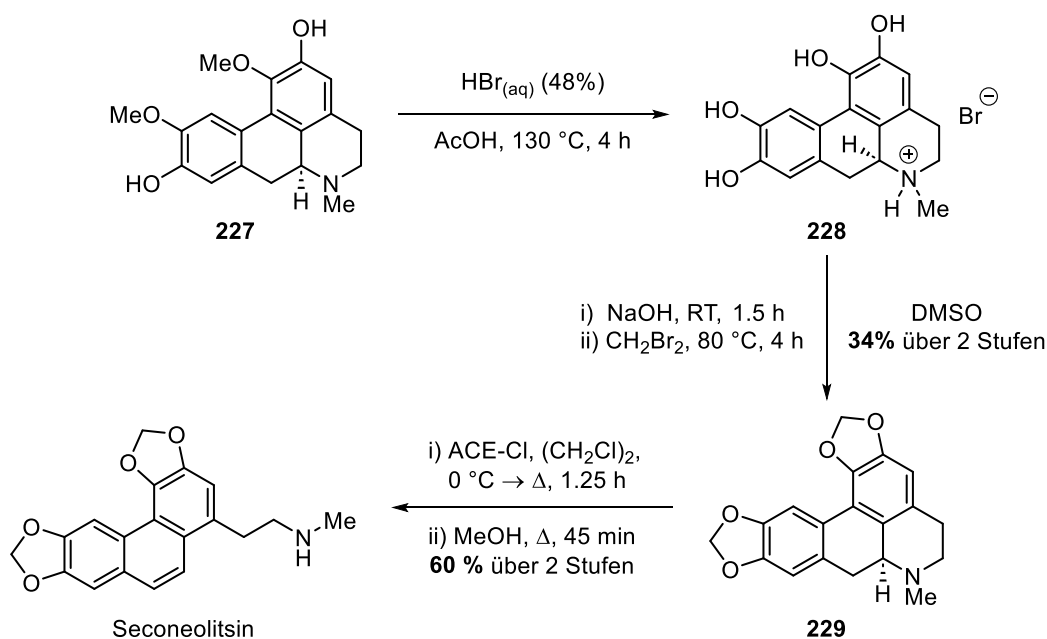


Abbildung 10: Strukturen von Seconeolitsin und des Antibiotikums Levofloxacin.

Wie bereits erwähnt kann Seconeolitsin über einen semisynthetischen Zugang erhalten werden, welcher in Schema 65 dargestellt ist.



Schema 65: Von DE LA CAMPA *et al.* entwickelte Semisynthese von Seconeolitsin ausgehend von Boldin (**227**).^[128]

Ausgangsmaterial ist das Aporphin Boldin (**227**), dessen Methoxygruppen zunächst mit Bromwasserstoffsäure gespalten werden, um das Hydrobromid **228** zu erhalten. Dieses wird gefällt und anschließend direkt unter basischen Bedingungen mit Dibrommethan acetalisiert. Das so erhaltene Neolitsin (**229**) wird abschließend über zwei Stufen in einer aromatisierenden Ringöffnungsreaktion zum gewünschten Seconeolitsin umgesetzt. Schwachpunkt der Synthese ist dabei eindeutig die Acetalisierung, welche in lediglich 35% Ausbeute durchgeführt wurde, nachdem das rohe **228** in einer Ausbeute von 97% erhalten werden konnte.

3.1 Zielsetzung

Dieser Teil der Arbeit wurde in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von PATRICK SOBETZKO (Philipps-Universität Marburg, Zentrum für synthetische Mikrobiologie; mittlerweile Université de Lorraine) angefertigt.

Das Ziel war es, die Semisynthese von Seconeolitsin nach DE LA CAMPA in einem vergrößerten Maßstab zu reproduzieren und nach Möglichkeit auch zu verbessern. Somit sollte der Arbeitsgruppe SOBETZKO ausreichend Material für Studien zur Verfügung gestellt werden.

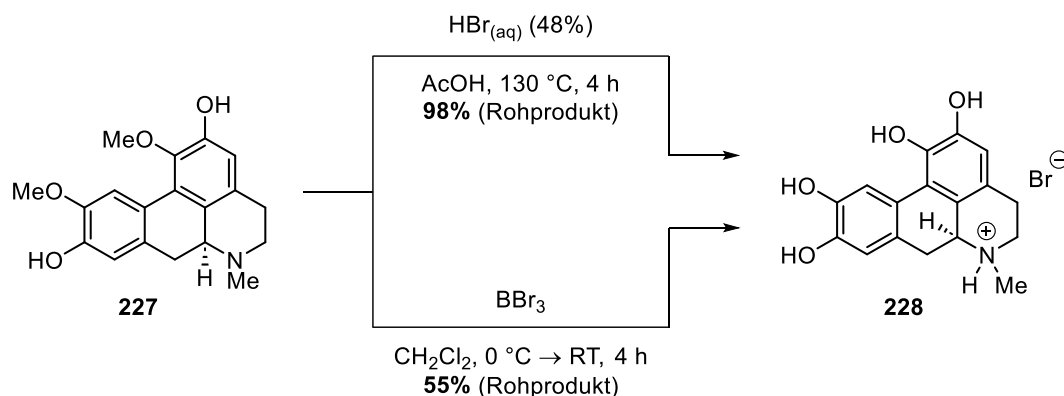
In diesen Studien soll die bereits bekannte inhibierende Wirkung von Seconeolitsin auf Topoisomerase I (*S. pneumoniae* IC₅₀ = 17 µM)^[127] und deren Konsequenzen auf verschiedene Bakterienstämme untersucht werden.

3.2 Synthesedurchführung

Die Semisynthese wurde entsprechend der Vorlage von DE LA CAMPA *et al.*^[128] mit der Demethylierung der beiden Methoxygruppen begonnen. Zunächst wurde die Umsetzung mit Bromwasserstoffsäure reproduziert (Schema 66). Das Hydrobromid **228** konnte als Rohprodukt in einer sehr guten Ausbeute von 98% in einem Maßstab von 13.6 g erhalten werden, wobei im ¹H-NMR-Spektrum keine sichtbaren Verunreinigungen detektiert wurden. Der Versuch, **228** durch Umkristallisation aus Methanol aufzureinigen, scheiterte an der kompletten Unlöslichkeit des Rohprodukts in siedendem Methanol. Da dieses in der Literatur jedoch ohne weitere Aufarbeitung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde, wurde auch hier auf weitere Reinigungsversuche verzichtet.

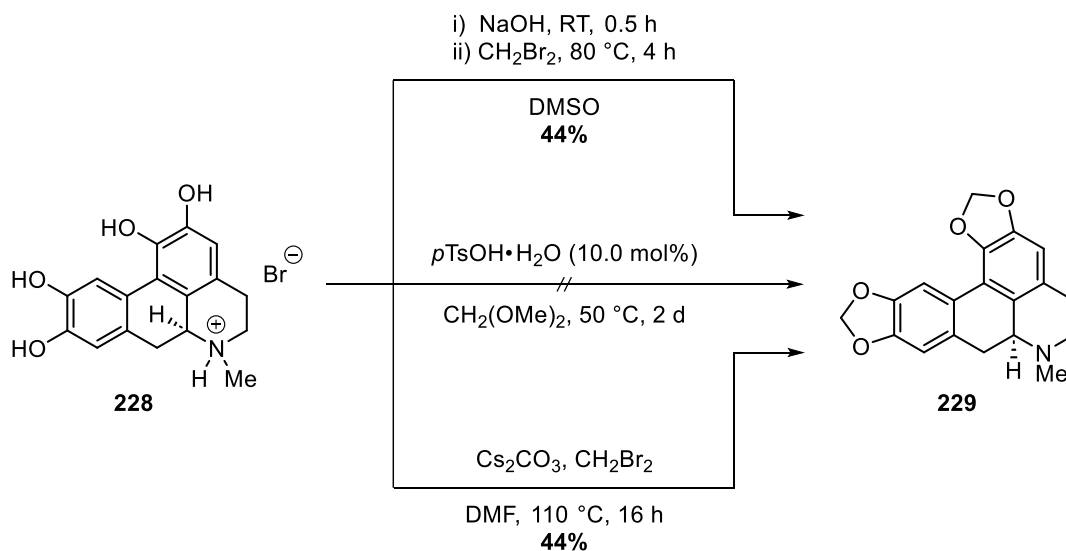
Neben den harschen Bedingungen der Demethylierung nach DE LA CAMPA *et al.*^[128] wurde ebenfalls ein Versuch unter milderer Bedingungen durchgeführt. Hierbei wurden die

Methoxygruppen mit Bortribromid gespalten. Allerdings lieferte diese Reaktion eine deutlich geringere Ausbeute an Rohprodukt (55%) als die Reaktion mit Bromwasserstoffsäure (Schema 66).



Schema 66: Versuche zur Demethylierung von Boldin (**227**).

In der nächsten Stufe sollten die vier Phenol-Einheiten zu zwei Dioxolanen umgesetzt werden. Auch hier wurde zunächst die Vorschrift von DE LA CAMPA *et al.*^[128] im Multigramm-Maßstab reproduziert (Schema 67). Unter diesen Bedingungen konnte Neolitsin (**229**) in einer Ausbeute von 44% (bzw. 43% ausgehend von Boldin (**227**)) hergestellt werden. Somit konnte bereits eine höhere Ausbeute als in der Literatur erzielt werden.

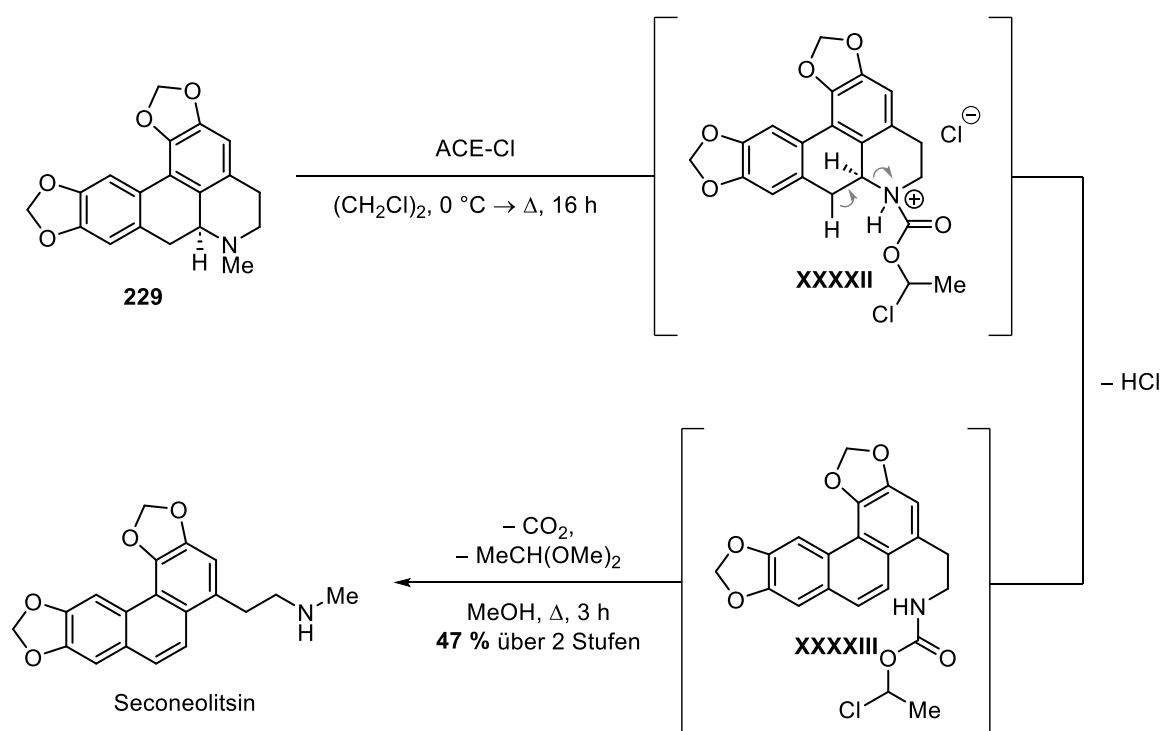


Schema 67: Versuche zur Acetalisierung des Hydrobromids **228**.

Außerdem wurde versucht, die Dioxolane unter klassischen Acetalisierungsbedingungen zu bilden. Dafür wurde **228** unter Säurekatalyse in Dimethoxymethan gekocht. Jedoch konnte kein Umsatz zu Neolitsin (**229**) beobachtet werden. Offensichtlich sind die Phenol-Einheiten nicht

nukleophil genug und müssen zunächst mit einer Base aktiviert werden. Deshalb wurde ein weiterer Versuch mit Caesiumcarbonat als Base in DMF durchgeführt. Unter diesen Bedingungen konnte die gleiche Ausbeute erzielt werden (44%), allerdings bei einer deutlich längeren Reaktionszeit von 16 h. Da sich später zeigte, dass Seconeolitsin bei der säulenchromatographischen Aufreinigung an Kieselgel zur Zersetzung neigt, liegt die Vermutung nahe, dass Neolitsin (**229**) diese Zersetzung ebenfalls zeigt. Allerdings wurde dies nicht weiter getestet. Wahrscheinlich könnte die Ausbeute nochmals leicht erhöht werden, wenn **229** aus Dichlormethan oder einem weniger polaren Lösungsmittel umkristallisiert würde.

In der letzten Stufe wurde die aromatisierende Ringöffnung nach DE LA CAMPA^[128] reproduziert. In Schema 68 sind die Reaktion, sowie die nach dem von OLOFSON *et al.*^[132] postulierten Mechanismus entstehenden Zwischenstufen gezeigt.



Schema 68: Reproduktion der aromatisierenden Ringöffnung^[128] und postulierter Mechanismus nach OLOFSON *et al.*^[132]

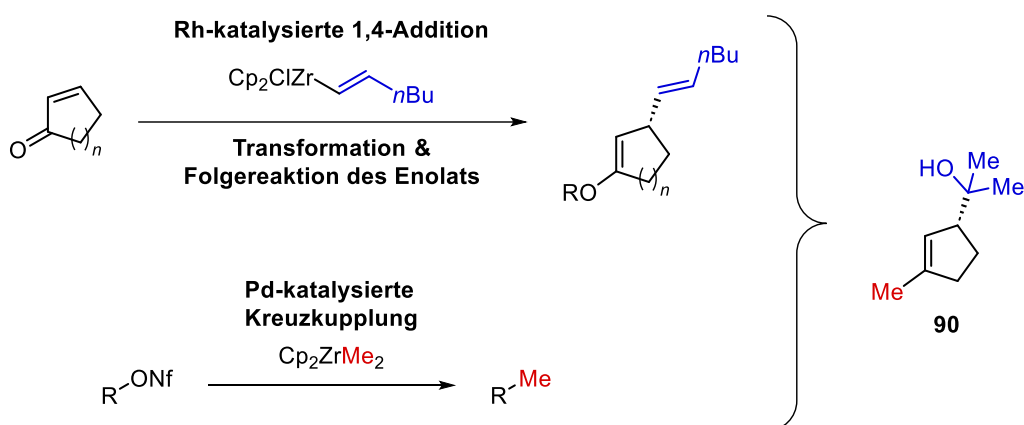
Im ersten Schritt wird das Carbamat-Hydrochlorid **XXXXII** durch Umsetzung von Neolitsin (**229**) mit ACE-Cl hergestellt. Die Reaktionszeit betrug hier 16 h, welche damit deutlich länger ist als die in der Literatur angegebenen 1.25 h. Allerdings wurde in einem mit der kürzeren Reaktionszeit durchgeführten Versuch nur mäßiger Umsatz des Edukts beobachtet und am Ende der Reaktionssequenz konnte lediglich Neolitsin (**229**) isoliert werden. Durch

eine *syn*-Eliminierung des Carbamations wird das Carbamat **XXXXIII** erhalten. Nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck wird dieses in Methanol gekocht, wodurch zunächst das Hydrochlorid des gewünschten Produkts und nach wässriger Aufarbeitung und Reinigung des Rohprodukts Seconeolitsin erhalten wird. Während der Reinigung des Rohprodukts konnte durch Dünnschichtchromatographie beobachtet werden, dass sich Seconeolitsin an Kieselgel langsam zersetzte und deswegen nach der Säulenchromatographie verunreinigtes Produkt erhalten wurde. Erfreulicherweise zeigte sich, dass Seconeolitsin bei Raumtemperatur in Dichlormethan löslich ist, während das zersetzte Material erst bei höheren Temperaturen in Lösung geht. Somit konnte Seconeolitsin durch Filtration gereinigt werden. Die Ausbeute betrug über zwei Stufen lediglich 47%, wobei das so hergestellte Produkt eine höhere Reinheit besitzt als das von DE LA CAMPA *et al.*^[128] synthetisierte, da in der Literatur nur mittels Säulenchromatographie gereinigt wurde. Die exzellente Reinheit konnte mittels Elementaranalyse bestätigt werden.

Somit konnte die von der Arbeitsgruppe SOBETZKO gewünschte Menge von 1 g Seconeolitsin hergestellt werden. Erwähnenswert ist, dass die Semisynthese in einem deutlich größeren Maßstab als in der Literatur durchgeführt und Seconeolitsin wahrscheinlich auch in einer verbesserten Reinheit dargestellt werden konnte. Zum Zeitpunkt dieser Arbeit wurden die Ergebnisse der Studien der Arbeitsgruppe SOBETZKO noch nicht veröffentlicht.

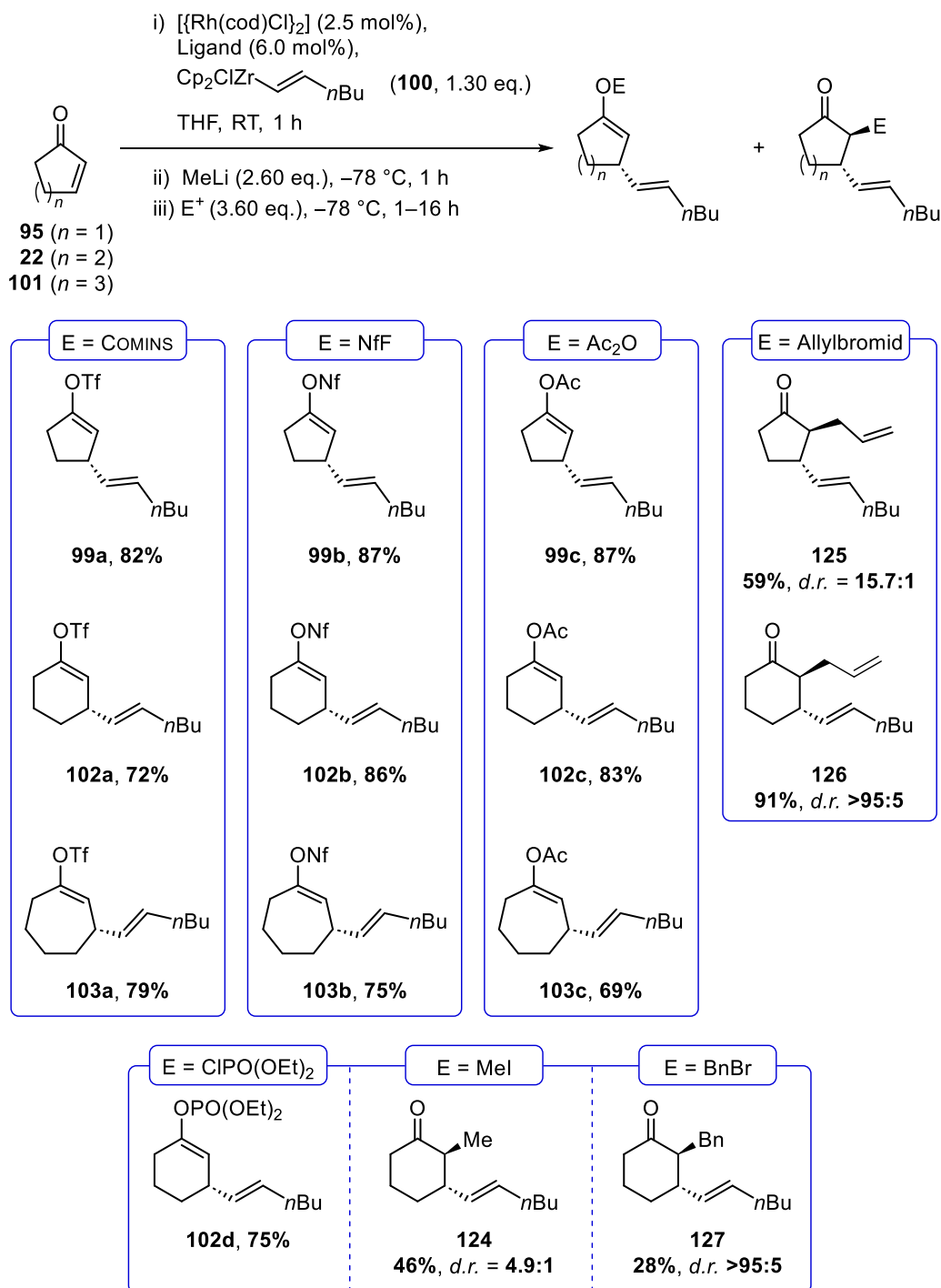
4. Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Arbeit konnten Beiträge zur Totalsynthese von Guignardon A geleistet werden und es konnte die bereits literaturbekannte Semisynthese von Seconeolitsin in einem Multigramm-Maßstab durchgeführt und die Reinigung des Produktes optimiert werden. Im Rahmen der Beiträge zur Totalsynthese von Guignardon A konnten zudem zwei Zirconocen-basierte Methoden entwickelt werden, die den selektiven Aufbau des Bausteins **90** ermöglichten (Schema 69).



Schema 69: Einbindung der entwickelten Methoden in die Synthese des Bausteins **90**.

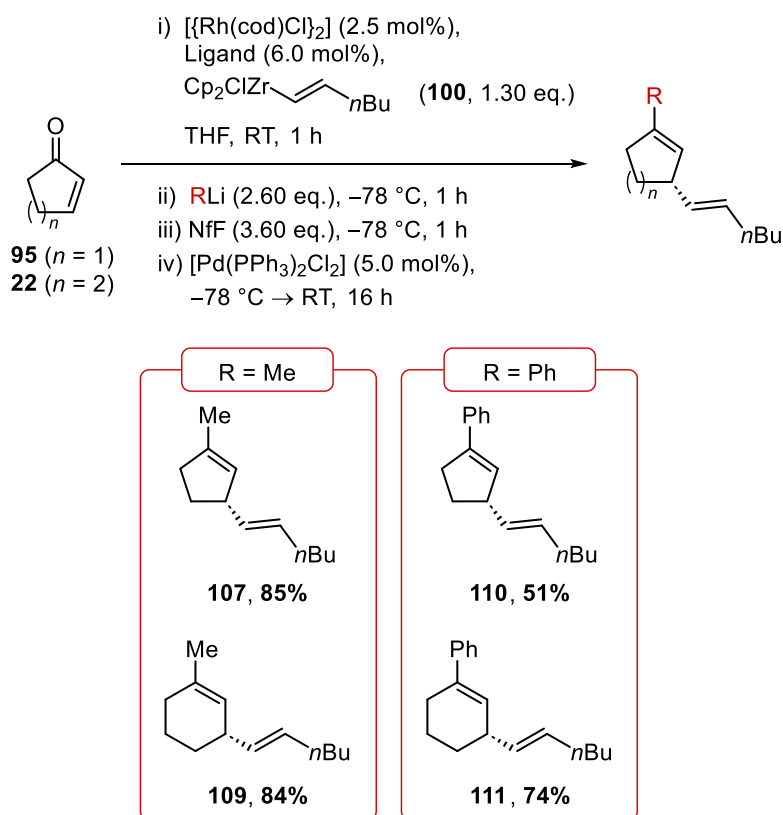
Die erste der beiden Methoden ist die enantioselektive Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen **100** an cyclische Enone mit anschließender Derivatisierung des *in situ* generierten Lithiumenolats. Durch Variation des Elektrophils ist es mit dieser Methode möglich, entweder das Sauerstoff- oder das Kohlenstoffatom des Enolats zu adressieren. Zudem ist es die erste bekannte Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen **100**, welche nach *O*-Derivatisierung Vinyltriflate und -nonaflate zugänglich macht, mit denen anschließend verschiedene Übergangsmetall-katalysierte Transformationen, wie z. B. Kreuzkupplungen, durchgeführt werden können. Als Edukte wurden Cyclopentenon (**95**), Cyclohexenon (**22**) und Cycloheptenon (**101**) verwendet, wodurch die entsprechenden Vinyltriflate, -nonaflate und -acetate (**99**, **102**, **103**) in guten bis sehr guten Ausbeuten und sehr gutem Enantiomerenüberschuss (96–98%) dargestellt werden konnten (Schema 70). Zudem konnten *C*-Derivatisierungen mit Allyl-, Methyl- und Benzyl-Halogeniden durchgeführt werden und die entsprechenden Ketone (**124–127**) konnten in Ausbeuten von 28–91% und mäßigem bis exzellentem Diastereomerenverhältnis isoliert werden.



Schema 70: Substratbreite der Rh-katalysierten 1,4-Addition mit Derivatisierung des Enolats.

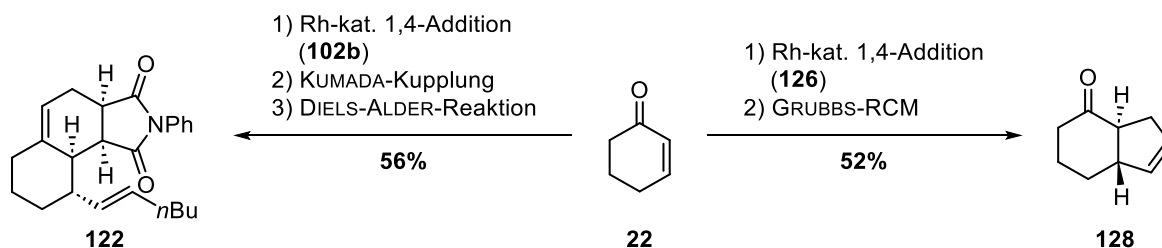
Durch Isolierung und Charakterisierung des Nebenprodukts der Reaktion, im Fall der Synthese von Triflaten und Nonaflaten konnte als *in situ* Folgereaktion eine Kreuzkupplung zwischen dem in der Lösung vorliegenden Zirconocen Cp_2ZrMe_2 und dem gewünschten Produkt beobachtet werden. Durch Zugabe eines Palladium-Katalysators nach Bildung des Tri- oder Nonaflats konnte somit die Methode zu einer *one-pot* Reaktion weiterentwickelt werden, mit der bis jetzt Methyl- und Phenylgruppen erfolgreich übertragen werden konnten. Dadurch

konnten die Kupplungsprodukte **107** und **109–111** in Ausbeuten zwischen 51–85% dargestellt werden (Schema 71).



Schema 71: Substratbreite der *one-pot* Reaktion aus Rh-katalysierter 1,4-Addition und Pd-katalysierter Kreuzkupplung.

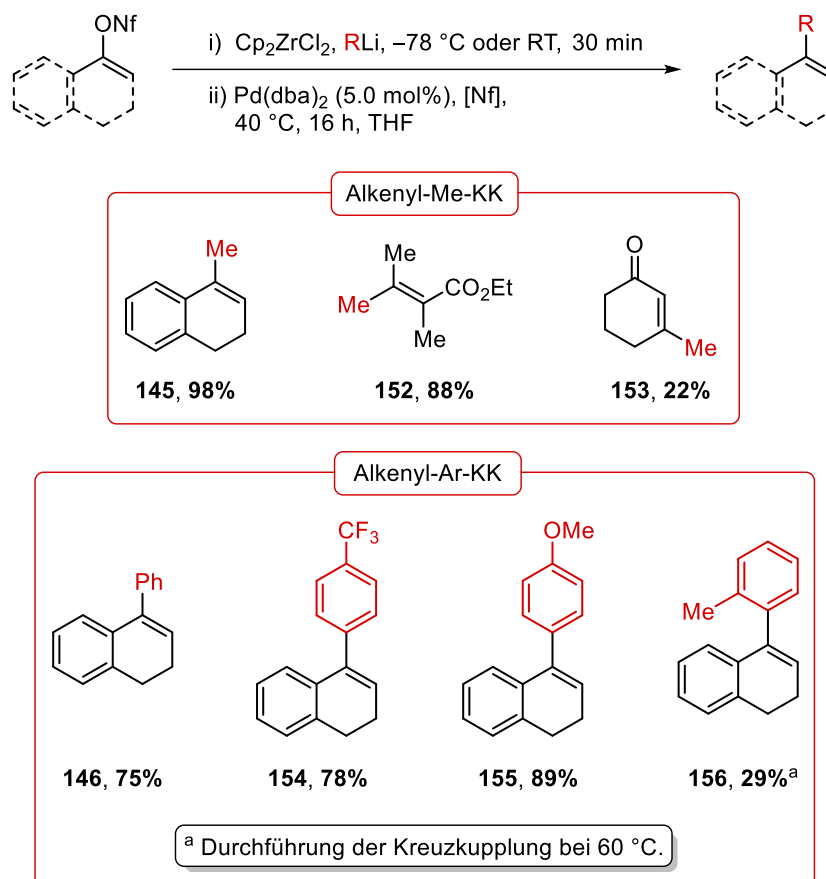
Die Nützlichkeit der entwickelten Methode konnte gezeigt werden, indem sie als Schlüsselschritt und Ausgangspunkt der stereoselektiven Synthese der mehrcyclischen Systeme **122** und **128** genutzt wurde (Schema 72).



Schema 72: Die Rh-katalysierte 1,4-Addition als Ausgangspunkt der stereoselektiven Synthese der mehrcyclischen Systeme **122** und **128**.

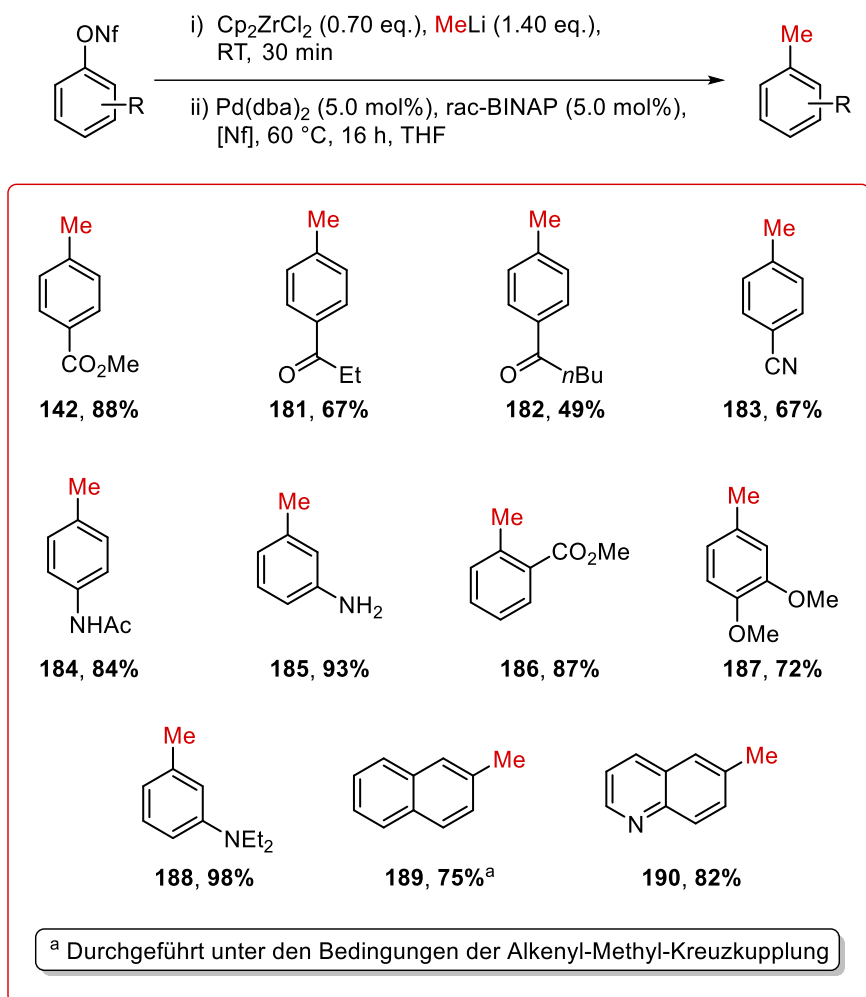
Aufbauend auf den Erkenntnissen dieser *one-pot* Reaktion wurde die zweite Methode entwickelt, welche eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit Methyl- und

Arylzirconocenen ist. Aufgrund der Verwendung von Zirconocenen wird diese Reaktion als NEGISHI-artige Kreuzkupplung bezeichnet. Es konnten zwei Bedingungen für diese Reaktion entwickelt werden; die Bedingungen zur Kupplung von Alkenylnonaflaten sind in Schema 73 gezeigt. Bis auf die schwierigen Substrate **153** und **156** konnten alle Kupplungen in guten bis sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden.



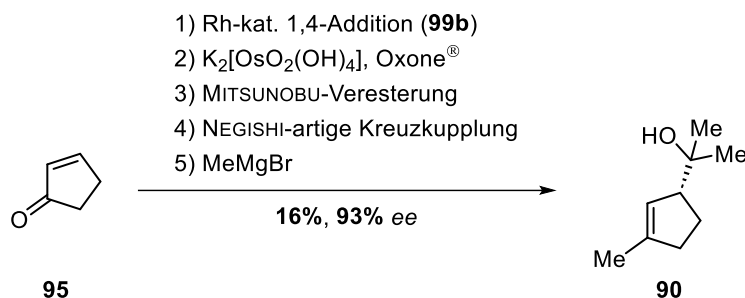
Schema 73: Substratbreite der Alkenyl-Kreuzkupplungen.

Mittels der Erhöhung der Temperatur und der Zugabe von BINAP als stabilisierendem Liganden für den Palladium(0)-Katalysator konnten auch Arylnonaflate als Ausgangsmaterial in der Kreuzkupplung eingesetzt werden. Anhand von substituierten Aromaten konnten nochmals deutlich die Grenzen der Methode untersucht werden und es konnte gezeigt werden, dass viele verschiedene elektrophile und acide Substituenten in der Reaktion toleriert werden. Die Produkte konnten, wie in Schema 74 zu sehen, fast alle in guten bis exzellenten Ausbeuten dargestellt werden.



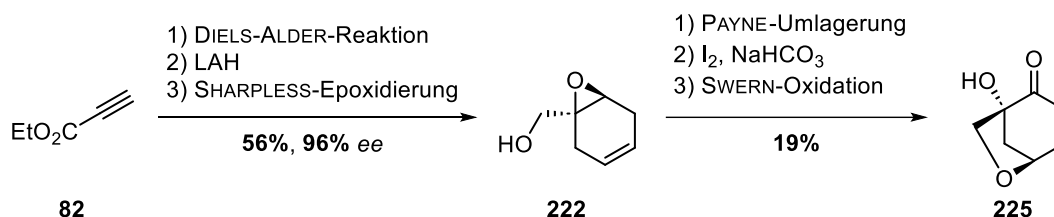
Schema 74: Substratbreite der Aryl-Methyl-Kreuzkupplungen.

Wie eingangs erwähnt konnten die beiden entwickelten Methoden in den Untersuchungen zur Totalsynthese von Guignardon A eingesetzt werden, um den geplanten Baustein **90** selektiv herzustellen. Dieser konnte in einer fünfstufigen Synthese in einer Gesamtausbeute von 16% hergestellt werden, wobei die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition zum Aufbau des Stereozentrums und Positionierung der Olefin-Einheit und die NEGISHI-artige Kreuzkupplung zur Einführung der olefinischen Methylgruppe genutzt wurde (Schema 75). Der Vorteil der eigens entwickelten Kreuzkupplung gegenüber den bereits literaturbekannten Methoden ist die geringe Basizität und Nukleophilie des Dimethylzirconocens, wodurch das Stereozentrum, welches sich im Laufe der Synthese in α -Position zu einer Esterfunktion befindet, nicht racemisiert wird.



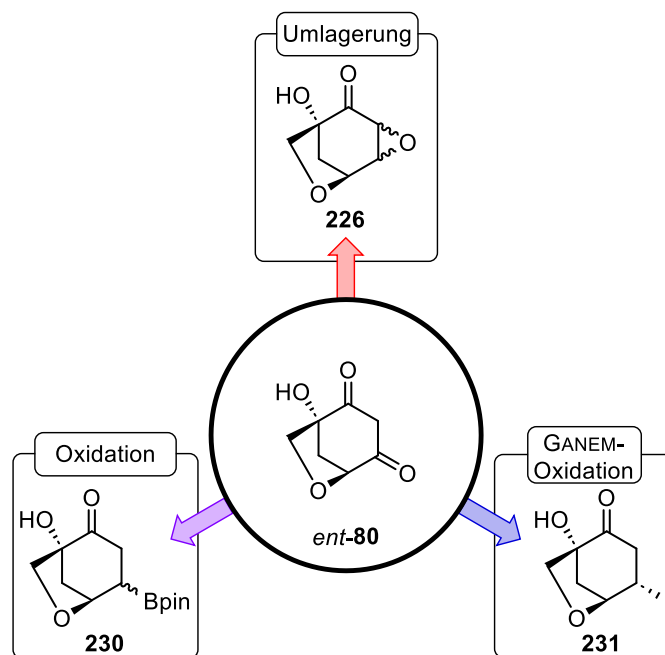
Schema 75: Synthese des Bausteins **90**.

Die Arbeiten zur Synthese des Dien-Bausteins **89** konnten nicht beendet werden, allerdings war es möglich das Enon **225** stereoselektiv in einer sechsstufigen Synthese ausgehend vom Alkin **82** in einer Gesamtausbeute von 11% darzustellen (Schema 76). Diese Ausbeute kann sicherlich in nachfolgenden Arbeiten einfach erhöht werden, da in dieser Arbeit die Probleme in der SHARPLESS-Epoxidierung und der SWERN-Oxidation ausgemacht werden konnten.



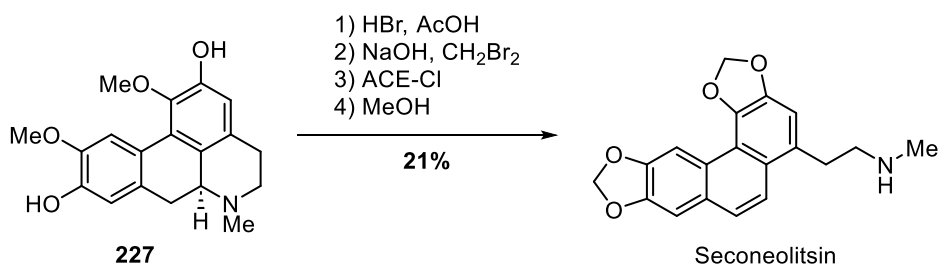
Schema 76: Synthese des Enons **225** entsprechend der LOU-Route.

Ausgehend vom Enon **225** sind mehrere Synthesen des Diketons **80** möglich, von denen drei in Schema 77 gezeigt sind. Die Epoxidierung mit anschließender Umlagerung wurde in dieser Arbeit bereits untersucht, konnte aber noch nicht erfolgreich durchgeführt werden, da keine Bildung des Oxirans **226** beobachtet wurde. Eine andere Möglichkeit wäre eine 1,4-Addition eines Bororganyls zum Keton **230**.^[133] Dieses könnte zunächst zum β -Hydroxyketon und anschließend zum Diketon **80** oxidiert werden. Die dritte Möglichkeit bestünde darin durch Oxidation ohne Eliminierung das Iodid **231** zu erhalten und dieses in einer GANEM-Oxidation zu **80** umzusetzen. Da LOU *et al.*^[83] bereits an einem ähnlichen System unter klassischen KORNBLUM-Bedingungen eine Umlagerung der Etherbrücke beobachteten, wäre dies eine risikoreiche Variante, die jedoch unter silberfreien Bedingungen durchaus den gewünschten Erfolg haben könnte. Sollte die Synthese auf diese Weise realisierbar sein, würde dies eine deutliche Verbesserung zur Darstellung von **80** nach YANG *et al.*^[82] bedeuten, deren Route 16 Stufen umfasst.



Schema 77: Drei Möglichkeiten zur Synthese des Diketons **80**.

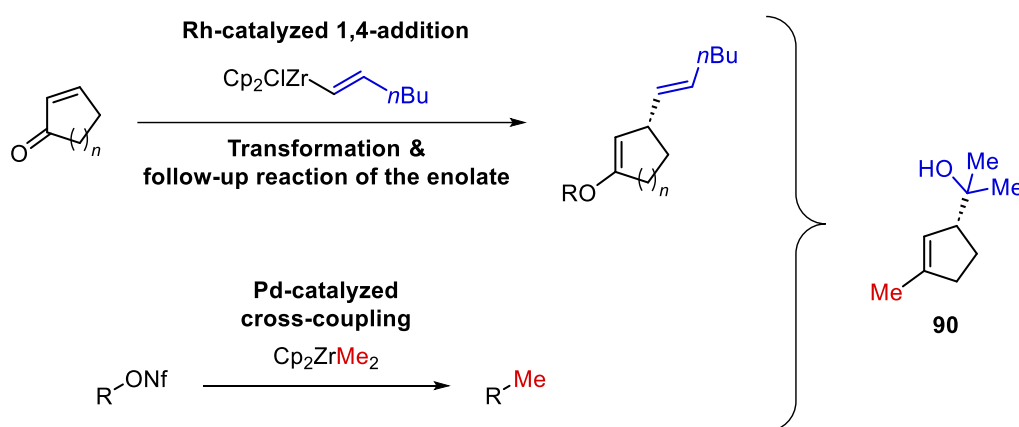
In einem Kooperationsprojekt konnte im Rahmen dieser Arbeit für die Arbeitsgruppe SOBETZKO erfolgreich die Semisynthese von Seconeolitsin im Gramm-Maßstab durchgeführt werden (Schema 78). Dabei konnte beobachtet werden, dass die Aufreinigung des Produkts nach der Literaturvorschrift^[128] nicht optimal ist, da Seconeolitsin an Kieselgel teilweise zersetzt und so verunreinigtes Produkt erhalten wird. Diese Verunreinigung konnte durch Filtration des gelösten Seconeolitsins entfernt werden, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass das in dieser Arbeit dargestellte Produkt eine höhere Reinheit als das von DE LA CAMPA *et al.*^[128] synthetisierte aufweist.



Schema 78: Semisynthese von Seconeolitsin im Gramm-Maßstab.

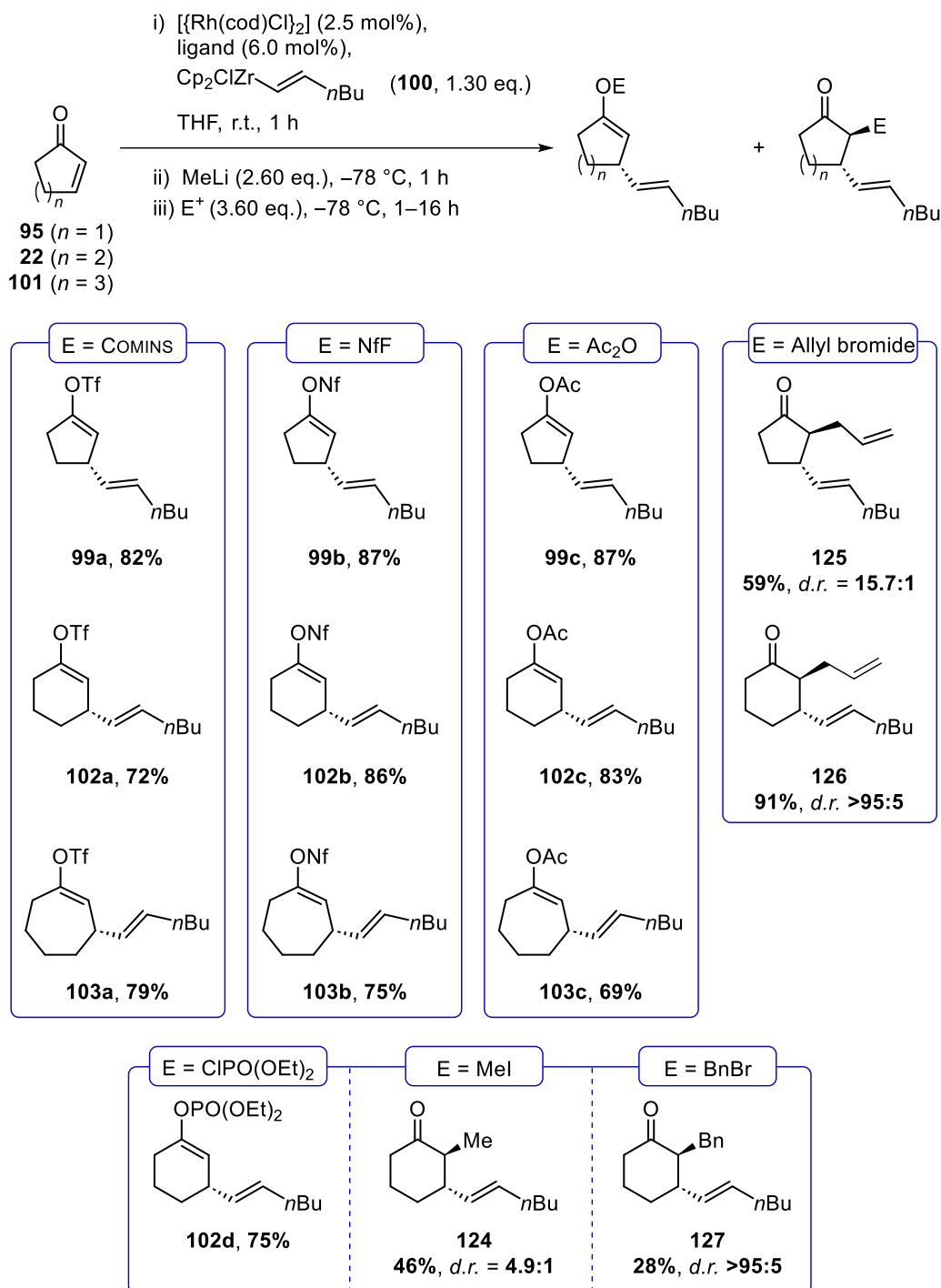
5. Summary

In this work, contributions to the total synthesis of guignardone A could be performed and the literature-known semisynthesis of seconeolitsine could be carried out in a multigram scale with an optimized purification of the product. As part of the contributions to the total synthesis of guignardone A, it was also possible to develop two zirconocene-based methods for C,C-bond formation that enabled the selective assembly of the building block **90** (scheme 69).



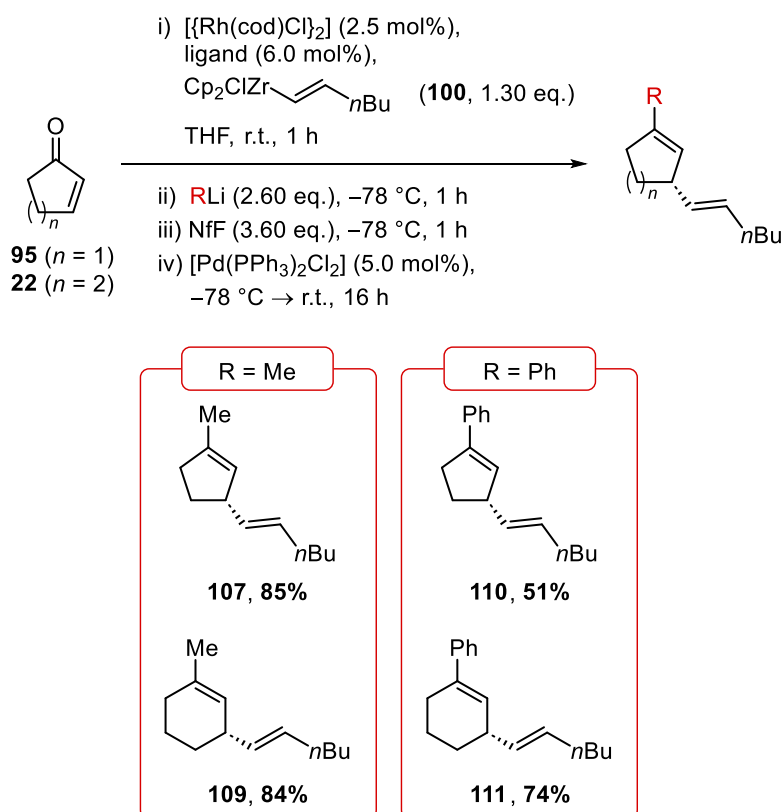
Scheme 69: Integration of the developed methods into the synthesis of building block **90**.

The first of the two methods is the enantioselective rhodium-catalyzed 1,4-addition of alkenylzirconocenes **100** to cyclic enones, followed by derivatization of the *in situ* generated lithium enolate. By varying the electrophile, this method makes it possible to address either the oxygen or the carbon atom of the enolate. Moreover, it is the first known rhodium-catalyzed 1,4-addition of alkenylzirconocenes **100** which, after *O*-derivatization, enables the synthesis of vinyl triflates and nonaflates which subsequently can be used for various transition metal-catalyzed transformations such as cross-couplings. Cyclopentenone (**95**), cyclohexenone (**22**) and cycloheptenone (**101**) were used as starting materials, furnishing the corresponding vinyl triflates, nonaflates and acetates (**99**, **102**, **103**) in good to excellent yields and very good enantiomeric excess (96–98%) (scheme 70). In addition, *C*-derivatizations with allyl, methyl, and benzyl halides could be carried out and the corresponding ketones (**124–127**) could be isolated in yields of 28–91% and with moderate to excellent diastereomeric ratios.



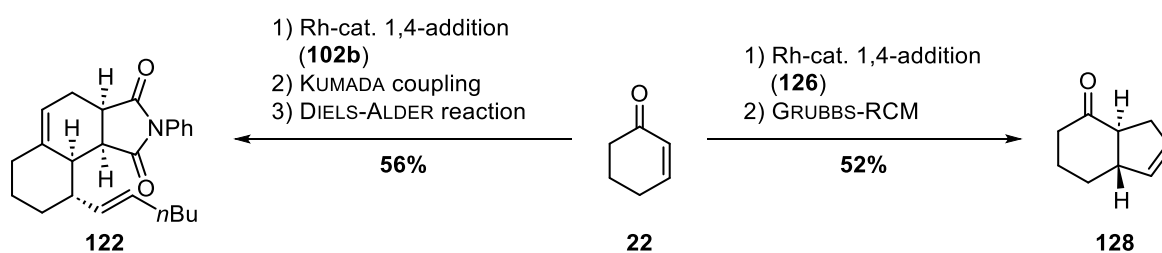
Scheme 70: Substrate scope of the Rh-catalyzed 1,4-addition with subsequent derivatization of the enolate.

Isolation and characterisation of a by-product in the synthesis of triflates and nonaflates disclosed a cross-coupling between the zirconocene Cp_2ZrMe_2 contained in the solution and the desired product as an *in situ* follow-up reaction. Thus, by adding a palladium catalyst after formation of the tri- or nonaflates, the method could be further developed into a one-pot reaction enabling methyl and phenyl group transfers so far. As a result, the coupling products **107** and **109–111** could be prepared in yields of 51–85% (scheme 71).



Scheme 71: Substrate scope of the one-pot reaction of Rh-catalyzed 1,4-addition and Pd-catalyzed cross-coupling.

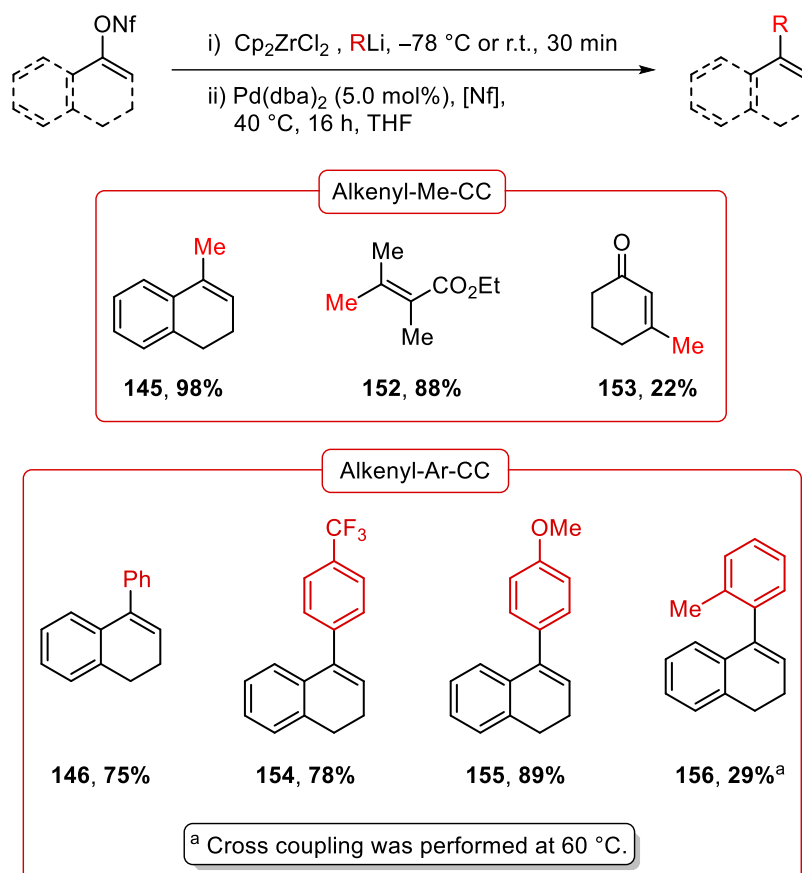
The practicability of the developed method was demonstrated using it as the key step and the starting point of the stereoselective synthesis of the multicyclic systems **122** and **128** (scheme 72).



Scheme 72: The Rh-catalyzed 1,4-addition as the starting point for the stereoselective synthesis of the multicyclic systems **122** and **128**.

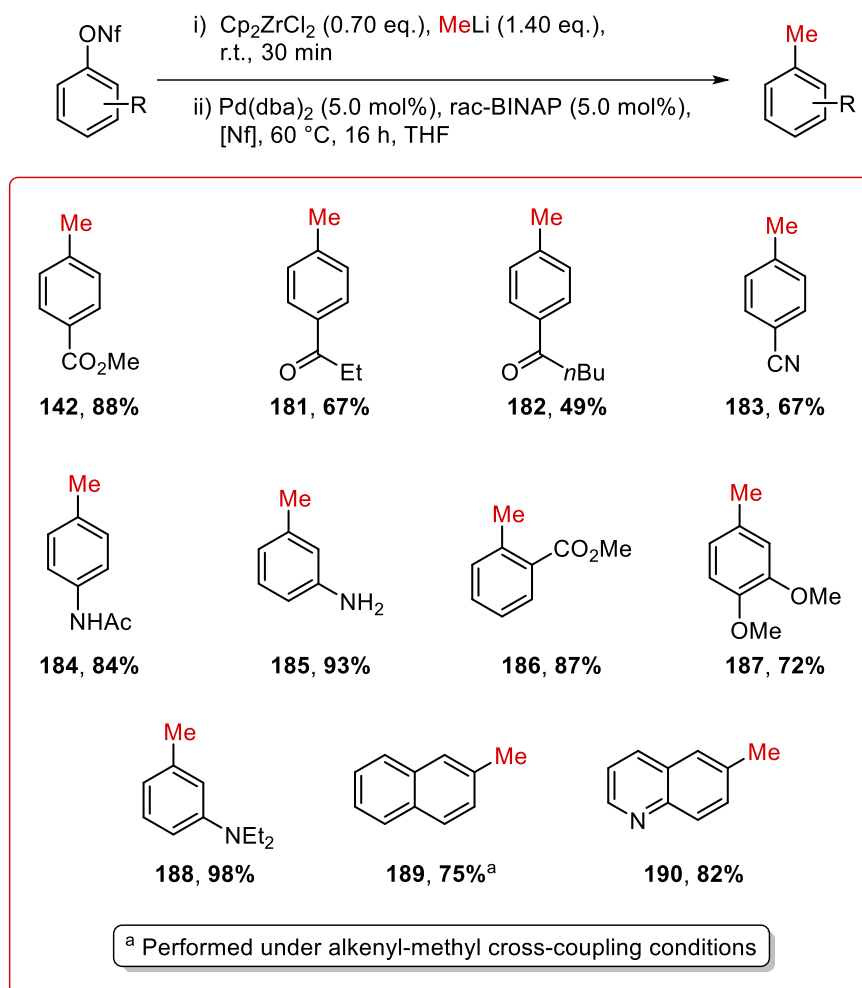
Based on the discovery of the one-pot reaction, a second method was developed, i. e. a palladium-catalyzed cross-coupling of methyl and aryl zirconocenes. Due to the use of zirconocenes, this reaction is referred to as a NEGISHI-type cross-coupling. Two conditions for this reaction could be developed, the conditions for coupling alkenyl nonaflates are shown in

scheme 73. Except for the difficult substrates **153** and **156**, all couplings could be carried out in good to very good yields.



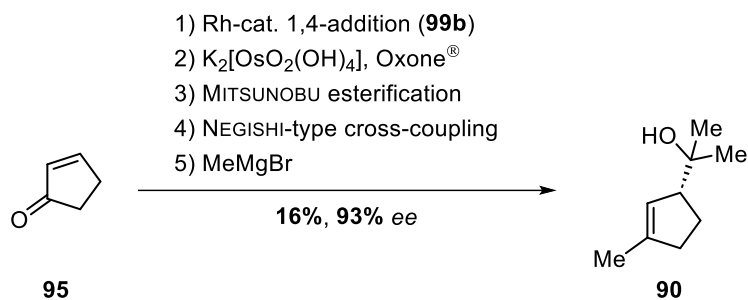
Scheme 73: Substrate scope of the alkenyl cross-couplings.

By increase of the temperature and addition of BINAP as a stabilizing ligand for the palladium(0) catalyst, it was also possible to use aryl nonaflates as starting materials in the cross-coupling. With the help of substituted aromatics, the limitations of the method could be investigated, and it could be shown that many different electrophilic and acidic substituents are tolerated in the reaction. As can be seen in scheme 74, almost all substrates could be prepared in good to excellent yields.



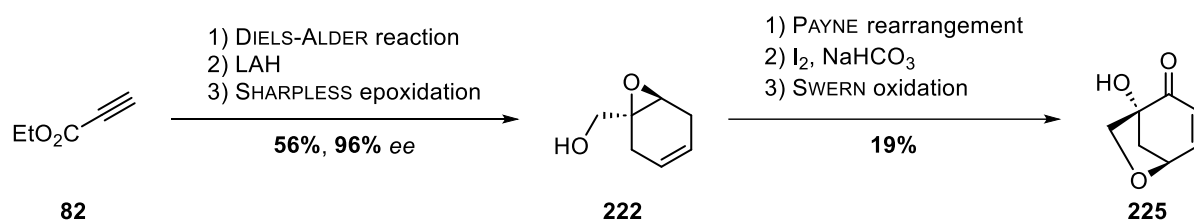
Scheme 74: Substrate scope of the aryl-methyl cross-couplings.

As mentioned at the beginning, the two methods developed could be used towards the total synthesis of guignardone A in a selective preparation of the proposed building block **90**. This compound could be prepared in a five-step synthesis with an overall yield of 16%, using the rhodium-catalyzed 1,4-addition to build up the stereocenter and position the olefin moiety and the NEGISHI-type cross-coupling to introduce the olefinic methyl group (scheme 75). The advantage of these newly developed cross-couplings over the literature known methods is the low basicity and nucleophilicity of the dimethyl zirconocene, which prevents racemisation of the stereocenter, which is in α -position to an ester moiety during the synthesis.



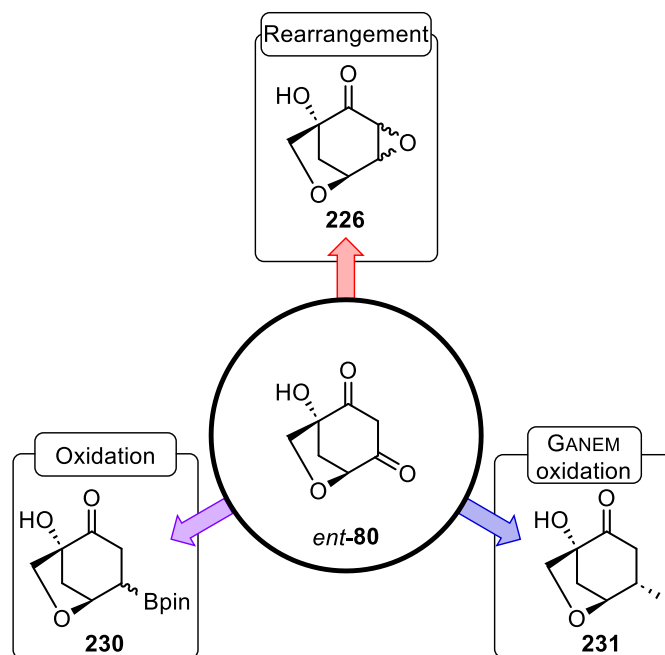
Scheme 75: Synthesis of the building block **90**.

The work towards the synthesis of diene building block **89** could not be completed, but it was possible to prepare the enone **225** stereoselectively in a six-step synthesis starting from the alkyne **82** in an overall yield of 11% (scheme 76). Presumably the yield can easily be increased in subsequent work, since in this work problems in the SHARPLESS epoxidation and the SWERN oxidation could be identified.



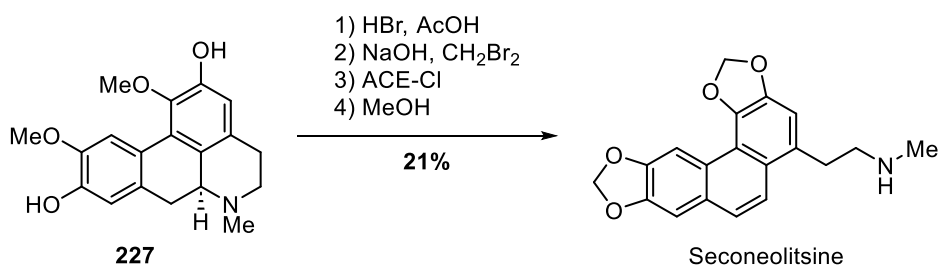
Scheme 76: Synthesis of enone **225** according to the LOU route.

Starting from the enone **225**, several syntheses of the diketone **80** are possible, three of them being shown in scheme 77. Epoxidation followed by rearrangement has already been investigated in this work but could not be carried out successfully because no formation of the oxirane **226** was observed. Another possibility would be a 1,4-addition of a boron organyl to form ketone **230**,^[133] which could be oxidized first to the β -hydroxyketone and then to the diketone **80**. The third possibility would be the formation of iodide **231** by oxidation without elimination and its conversion to **80** by GANEM oxidation. Since LOU *et al.*^[83] have already observed rearrangement of the ether bridge in a similar system under classical KORNBLUM conditions, this would be a high-risk approach, but might lead to the desired success under silver-free conditions. If the synthesis of **80** can be implemented in this way, it would be a significant improvement compared to its preparation according to YANG *et al.*,^[82] whose route involves 16 steps.



Scheme 77: Three options for the synthesis of the diketone **80**.

In a collaboration project with the SOBETZKO group, the semisynthesis of seconeolitsine was successfully carried out in a gram scale (scheme 78). It was observed that the purification of the product according to the literature procedure^[128] is not optimal, since seconeolitsine is partially decomposed on silica gel and thus, contaminated product is obtained. This impurity could be removed by filtration of the dissolved seconeolitsine, therefore, it can be assumed that the product obtained in this work has a higher purity than the one synthesized by DE LA CAMPA *et al.*^[128]



Scheme 78: Gram scale semisynthesis of seconeolitsine.

6. Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Informationen

6.1.1 Betreute Abschlussarbeiten

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Bachelorarbeit von ALEXANDER CONRAD betreut, dessen Ergebnisse im Ergebnisteil aufgeführt sind.^[98]

6.1.2 Materialien und Methoden

Die eingesetzten Lösungsmittel wurden an einem Rotationsverdampfer von höher siedenden Verunreinigungen abdestilliert. Hydrolyse- oder luftempfindliche Umsetzungen sowie Reaktionen bei tiefen Temperaturen wurden unter Argonatmosphäre in ausgeheizten Apparaturen durchgeführt. Dafür wurde eine SCHLENK-Line mit einer Drehschiebervakuumpumpe (VACUUBRAND RZ6, Endvakuum $8 \cdot 10^{-3}$ mbar) verwendet. Die zum Abmessen von Flüssigkeiten verwendeten Spritzen und Kanülen wurden vor dem Gebrauch mehrmals mit Argon gespült. Die Lösungsmittel für hydrolyse- oder luftempfindliche Reaktionen wurden unmittelbar vor dem Gebrauch folgendermaßen destilliert:

Acetonitril *HPLC grade* Qualität der Firma SIGMA-ALDRICH wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert.

1,2-Dichlorethan wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

Dichlormethan *HPLC grade* Qualität der Firma SIGMA-ALDRICH wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert.

Diethylether *HPLC grade* Qualität der Firma VWR wurde über Solvona[®] unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert.

N,N-Dimethylformamid *extra dry* Qualität der Firma ACROS ORGANICS wurde unter Argonatmosphäre über 4 Å Molekularsieb gelagert.

Dimethylsulfoxid *extra dry* Qualität der Firma ACROS ORGANICS wurde mit der *Freeze-Pump-Thaw*-Methode entgast.

Methanol *extra dry* Qualität der Firma ACROS ORGANICS wurde unter Argonatmosphäre über 4 Å Molekularsieb gelagert.

Tetrahydrofuran *HPLC grade* Qualität der Firma SIGMA-ALDRICH wurde über Solvona[®] mit Benzophenon als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert.

Toluol wurde zunächst am Rotationsverdampfer destilliert, dann über Solvona[®] unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert.

Triethylamin der Firma GRÜSSING GMBH wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Stickstoff destilliert.

Wasser wurde durch einen Ionentauscher gereinigt und mit der *Freeze-Pump-Thaw*-Methode entgast.

Cyclopentenon (**95**) und Cyclohexenon (**22**) wurden umkondensiert und unter Argonatmosphäre gelagert. DIPEA und Pyridin wurden umkondensiert und über 3 Å Molekularsieb unter Argonatmosphäre gelagert. Nonaflatfluorid wurde entsprechend der Literaturangaben gereinigt.^[134] TMSCl wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert. MeLi-Lösungen wurden nach längerer Lagerung entsprechend der Literaturangaben titriert.^[135] Alle anderen kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

6.1.2.1 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie wurde auf vorgefertigten Platten (Kieselgel 60 auf Glas mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄) von MERCK KGAA für alle durchgeführten Reaktionen vorgenommen. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm) und durch Eintauchen der Chromatogramme in eine Kaliumpermanganat-Lösung (1.50 g KMnO₄, 10.0 g K₂CO₃, 1.25 mL NaOH_(aq) (10%), 200 mL H₂O) und anschließendem Erhitzen mit einem Heißluftfön.

Flashchromatographie wurde mit Kieselgel 60 (40–63 μ m) von MERCK KGAA als stationärer Phase durchgeführt. Das Kieselgel wurde mit *n*-Pentan aufgeschlämmt, als Suspension in die Chromatographiesäule eingefüllt und unter Druck verdichtet. Danach wurde das überschüssige Lösungsmittel unter Druck bis zur Grenze des Kieselgels abgelassen, das Rohprodukt in wenig Laufmittel gelöst und auf das Kieselgel aufgetragen. Bei Löslichkeitsproblemen des Rohprodukts im Laufmittel wurde dieses in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und mit wenig Kieselgel versetzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das an das Kieselgel gebundene Rohprodukt auf die Chromatographiesäule aufgetragen. Durch

einen Stickstoffanschluss mit Druckregler wurde ein passender Überdruck eingestellt. Die verwendeten Eluenten sind in den Versuchsbeschreibungen angegeben und wurden vor dem Gebrauch am Rotationsverdampfer destilliert.

Gaschromatographie: Die Chromatogramme wurden an einem GC-2010 Plus mit einem AOC-20i Autosampler der Firma SHIMADZU oder an einem 7820A GC-System der Firma AGILENT TECHNOLOGIES gemessen. Die Ausbeutenbestimmung mittels GC erfolgte mit einer SUPELCO SPB-1 Säule (L = 30 m, I.D. = 0.32 mm, $d_f = 0.25 \mu\text{m}$) gegen Mesitylen als internen Standard. Enantiomerenüberschüsse wurden mit einer Cyclodextrin TA (6-TBDMS-2,3-acetyl- β -cyclodextrin, 50% in PS086, L = 25 m, I.D. = 0.25 mm, $d_f = 0.125 \mu\text{m}$), einer Cyclodextrin TE (6-TBDMS-2,3-ethyl- β -cyclodextrin, 30% in PS086, L = 30 m, I.D. = 0.25 mm, $d_f = 0.125 \mu\text{m}$), oder einer HYDRODEX β -TBDAC (L = 25 m, I.D. = 0.25 mm, proprietäre d_f) Säule gemessen. Als Trägergas wurde Helium verwendet und die folgenden Temperaturprofile wurden genutzt:

TP 1: 10 min 50 °C isotherm $\rightarrow 40 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ auf 270 °C \rightarrow 4 min isotherm; $45 \frac{\text{cm}}{\text{s}}$ gas flow.

TP 2: 15 min 100 °C isotherm $\rightarrow 5 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ auf 160 °C \rightarrow 10 min isotherm; $45 \frac{\text{cm}}{\text{s}}$ gas flow.

TP 3: 2 min 100 °C isotherm $\rightarrow 0.1 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ auf 106 °C $\rightarrow 20 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ auf 160 °C \rightarrow 10 min isotherm;
 $45 \frac{\text{cm}}{\text{s}}$ gas flow.

TP 4: 15 min 100 °C isotherm $\rightarrow 5 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ auf 140 °C \rightarrow 1 min isotherm $\rightarrow 0.5 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ auf 145 °C
 \rightarrow 1 min isotherm $\rightarrow 20 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ auf 150 °C \rightarrow 5 min isotherm; $45 \frac{\text{cm}}{\text{s}}$ gas flow.

TP 5: 15 min 100 °C isotherm $\rightarrow 5 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ auf 140 °C \rightarrow 1 min isotherm $\rightarrow 0.5 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ auf 145 °C
 \rightarrow 1 min isotherm $\rightarrow 20 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ auf 150 °C \rightarrow 5 min isotherm; 0.95 bar.

TP 6: 5 min 100 °C isotherm $\rightarrow 5 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ auf 115 °C \rightarrow 1 min isotherm $\rightarrow 0.5 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ auf 120 °C \rightarrow
1 min isotherm $\rightarrow 20 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ auf 160 °C \rightarrow 5 min isotherm; 0.95 bar.

6.1.2.2 Physikalische Daten

Kernresonanzspektroskopie: ^1H -NMR-Spektren wurden bei 250 MHz an BRUKER AV III HD 250, bei 300 MHz an BRUKER HD 300 oder Neo 300 und bei 500 MHz an BRUKER AV III 500 oder HD 500 Spektrometern gemessen. Die Kalibration erfolgte auf das

Restprotonensignal des jeweiligen Lösungsmittels (Aceton-d₆: $\delta = 2.05$ ppm, C₆D₆: $\delta = 7.16$ ppm, CDCl₃: $\delta = 7.26$ ppm, DMSO-d₆: $\delta = 2.50$ ppm, D₂O: $\delta = 4.79$ ppm, MeOH-d₄: $\delta = 3.31$ ppm). ¹³C-NMR-Spektren wurden breitbandentkoppelt bei 75 MHz an BRUKER HD 300 oder Neo 300 und bei 125 MHz an BRUKER AV III 500 oder HD 500 Spektrometern gemessen. Die Kalibrierung erfolgte auf das deuteriumgekoppelte Lösungsmittelsignal (C₆D₆: $\delta = 128.06$ ppm, CDCl₃: $\delta = 77.16$ ppm, DMSO-d₆: $\delta = 39.52$ ppm, MeOH-d₄: $\delta = 49.00$ ppm). ¹⁹F-NMR-Spektren wurden bei 282 MHz an einem BRUKER HD 300 Spektrometer gemessen. Die Angabe der chemischen Verschiebung (δ) erfolgt in ppm relativ zu TMS. Alle Spektren wurden bei Raumtemperatur gemessen, wobei Messungen an den Neo 300, AV III 500 und HD 500 Spektrometern durch die Mitarbeiter der NMR-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg (K. GRIMMEISEN, C. MISCHKE, A. RENTZOS, Dr. R. WAGNER und Dr. X. XIE) durchgeführt wurden. Es werden die tatsächlich beobachteten und nicht die theoretisch erwarteten Multiplizitäten beschrieben und die Zuordnung der ¹H- und ¹³C-Signale wird mit Hilfe von 2D-Experimenten (COSY, HSQC und HMBC) unter Einsatz der Standardpulssequenzen durchgeführt. Die Angaben der Multiplizitäten erfolgen in s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), p (Pentett), br (*broad*) und m (Multiplett) bzw. m_c (zentriertes Multiplett).

Infrarotspektroskopie: IR-Spektren wurden an einem BRUKER Alpha-P FT-IR Spektrometer gemessen. Die Angabe der Lage der Absorptionsbanden erfolgt in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) und deren Intensität mit br (*broad*), s (*strong*), m (*medium*) und w (*weak*).

Massenspektrometrie: HR-ESI-Spektren wurden mit einem LTQ-FT Ultra (THERMO FISCHER SCIENTIFIC) oder einem Orbitrap Q Exactive plus Massenspektrometer (THERMO FISCHER SCIENTIFIC) erhalten. Die Auflösung wurde auf 100000 bzw. 140000 gesetzt. HR-FD- und HR-EI-Spektren wurden mit einem AccuTOF GCv 4G (JEOL) *Time of Flight* (TOF) Massenspektrometer erhalten. Ein interner oder externer Standard wurde zur Driftzeitkorrektur verwendet. Alle Spektren wurden durch Mitarbeiter der Massenspektrometrie- und Elementanalytik-Abteilung der Philipps-Universität Marburg (N. BRAUN, T. KRIEG, J. BAMBERGER und Dr. U. LINNE) gemessen. Die Ionenmassen m/z sind in u angegeben.

Elementaranalytik: Die Elementaranalyse wurde an einem CHN(S)-Analysator vario MICRO CUBE (ELEMENTAR) in einem Sn-Tiegel durchgeführt. Die Doppelbestimmung wurde durch Mitarbeiter der Massenspektrometrie- und Elementanalytik-Abteilung der Philipps-Universität Marburg (M. STUCKE, H. MALLINGER und Dr. U. LINNE) vorgenommen.

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden in einer einseitig offenen Kapillare mit einem Schmelzpunktsystem MP70 von METTLER TOLEDO gemessen und nicht korrigiert.

Drehwerte: Die spezifischen Drehwerte wurden bei 20 °C in einem KRÜSS P8000 T Polarimeter mit einer Na-D-Lampe (589 nm) und einer Küvettenlänge von 50 mm gemessen. Die Konzentration c ist in $\frac{\text{g}}{100 \text{ mL}}$ angegeben.

Diastereomerenverhältnis: Sofern nicht anders angegeben, wurden die Diastereoselektivitäten aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Rohgemische durch Integration freiliegender Signale bestimmt.

6.1.2.3 Berechnung der Ausbeuten von Produkt-Lösungsmittel-Gemischen

Die im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum detektierten Integrale I des Produkts und des Lösungsmittels wurden entsprechend Gleichung 1 standardisiert.

$$sI_i = \frac{I_i}{eI_i} \quad (1)$$

sI : standardisiertes Integral, I : detektiertes Integral, eI : erwartetes Integral.

Der prozentuale Massenanteil (m/m) $m\%$ des Produkts und des Lösungsmittels in der NMR-Probe wurden mittels Gleichung 2 berechnet.

$$m\%_i = \frac{sI_i \cdot M_i}{\sum(sI_i \cdot M_i)} \quad (2)$$

$m\%$: prozentualer Massenanteil, M : molare Masse.

Die Masse des Produktes wurde anschließend mit Gleichung 3 bestimmt.

$$m_i = m\%_i \cdot m \quad (3)$$

m_i : berechnete Masse des Produktes, m : Masse des Produkt-Lösungsmittel-Gemischs.

6.1.2.4 Berechnung der Ausbeuten mittels GC

Eine Kalibrierlösung mit bekannter Masse m der gewünschten Komponente i und des internen Standards wurde vermessen. Mittels Gleichung 4, den bekannten Massen m und den gemessenen Flächen der Signale wurde der Kalibrierfaktor KF bestimmt.

$$KF_i = \frac{m_i^K \cdot a_S^K}{m_S^K \cdot a_i^K} \quad (4)$$

KF: Kalibrierfaktor, *m*: Masse, *a*: Fläche, *K*: Kalibrierlösung, *S*: interner Standard.

Nach Messung der Probenlösungen wurde mit Gleichung 5 die in der Probenlösung enthaltene Masse der gewünschten Komponente *i* berechnet.

$$m_i^P = KF_i \cdot \frac{a_i^P}{a_S^P} \cdot m_S \quad (5)$$

P: Probenlösung.

6.1.2.5 Mikrowellen-Reaktionen

Mikrowellen-Reaktionen wurden in einem CEM Focused Microwave™ Synthesis System, Discover® SP in verschlossenen 10 mL Mikrowellengefäßen durchgeführt. Die Energie der Mikrowelle wurde intern kontrolliert und die Temperatur wurde durch einen externen IR-Sensor gemessen. Die Reaktionszeit und -temperatur ist in der entsprechenden Durchführung angegeben.

6.1.3 Sprache

Um spätere Publikationen unveröffentlichter Ergebnisse in den gängigen, englischsprachigen Fachzeitschriften zu erleichtern, ist der folgende Teil der Arbeit in englischer Sprache verfasst.

6.1.4 Nummerierung

Die Namen der Strukturen wurden mit Hilfe des Programms ChemDraw 22.0 von PERKINELMER entsprechend der IUPAC-Regeln generiert, die Nummerierung zur Zuordnung der ¹H- und ¹³C-Signale erfolgte jedoch nach eigenem Ermessen.

6.2 Literature known substances

The substances listed below were prepared in accordance with the respective literature references:

(*S,E*)-((3-(Hex-1-en-1-yl)cyclopent-1-en-1-yl)oxy)trimethylsilane (**97**),^[42]

Methyl 4-(((perfluorobutyl)sulfonyl)oxy)benzoate (**141**),^[108]

3,4-Dihydronaphthalen-1-yl perfluorobutane-1-sulfonate (**144**),^[109]

Ethyl (*E*)-2-methyl-3-(((perfluorobutyl)sulfonyl)oxy)but-2-enoate (**148**),^[111]

3-Oxocyclohex-1-en-1-yl perfluorobutane-1-sulfonate (**149**),^[112]

4-Acetylphenyl perfluorobutane-1-sulfonate (**158**),^[113]

4-Cyanophenyl perfluorobutane-1-sulfonate (**161**),^[113]

o-Tolyl perfluorobutane-1-sulfonate (**162**),^[113]

4-Acetamidophenyl perfluorobutane-1-sulfonate (**163**),^[113]

Methyl 2-(((perfluorobutyl)sulfonyl)oxy)benzoate (**168**),^[108]

2,6-Dimethylphenyl perfluorobutane-1-sulfonate (**170**),^[108]

4-Bromophenyl perfluorobutane-1-sulfonate (**172**),^[108]

Naphthalen-2-yl perfluorobutane-1-sulfonate (**174**),^[114]

4-Formylphenyl perfluorobutane-1-sulfonate (**175**),^[115]

Pyridin-2-yl perfluorobutane-1-sulfonate (**177**),^[116]

Quinolin-6-yl perfluorobutane-1-sulfonate (**178**),^[117]

(7-Oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-1-yl)methanol (rac-**222**).^[83]

6.3 Experiments

6.3.1 General procedures

GP 1: General procedure for the conjugate addition of 1-hexenyl zirconocenes (**100**) with trapping as enol ethers or ketones

[{Rh(cod)Cl}₂] (2.5 mol%) and the respective ligand (6.0 mol%) were dissolved in THF (2.0 mL/mmol of enone) and the mixture was stirred for 30 min at r.t. under argon atmosphere. In parallel, SCHWARTZ' reagent (1.30 eq.) was dissolved in THF (4.0 mL/mmol of enone) and hex-1-yne (1.30 eq.) was added. The mixture was stirred for 30 min at r.t. under argon atmosphere. The respective enone (1.00 eq.) was added to the catalyst mixture followed by the zirconocene solution. The reaction mixture was stirred at r.t. for the given time and then cooled to -78 °C followed by the addition of the respective organolithium species (2.60 eq.). After 1 h, the respective trapping reagent (3.60 eq.) was added and the solution was stirred at the given temperature for the given time. Hydrochloric acid (1 M, 6.0 mL/mmol of enone) was added to the solution and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 X 6.0 mL/mmol of enone). In the case of the enol acetates and phosphates the combined organic layers were washed with NaHCO_{3(aq)} (sat., 20 mL/mmol of enone) and brine (20 mL/mmol of enone), for all other cases just with brine (20 mL/mmol of enone), dried over MgSO₄ and filtered. The filtrate was carefully concentrated under reduced pressure (for volatile substrates not below 300 mbar) and the crude product was purified by flash column chromatography. The respective products were obtained as volatile oils.

GP 2: General procedure for cleavage of triflates and nonaflates for *ee* determination

The respective enol ester (1.00 eq.) was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂/MeOH (10:1) and freshly pulverized NaOH was added. The mixture was stirred for the given time at the given temperature, then H₂O (10 mL/mmol of enol ester) was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 X 10 mL/mmol of enol ester). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL/mmol of enol ester), dried over MgSO₄ and filtered. The filtrate was concentrated carefully under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography. The respective products were obtained as oils.

GP 3: General procedure for the investigation of temperature and time effects in the conjugate addition (according to table 6)

According to **GP 1** [$\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2$] (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-SEGPHOS (18.7 mg, 30.1 μmol , 6.00 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cyclopentenone (**95**, 41.8 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with NfF (0.32 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at -78 °C for 1 h. Mesitylene (34.5 μL) was added to the mixture and GC samples were taken at the given times. Therefore, aliquots of the reaction mixture (20 μL) were filtered over a short pad of silica (EtOAc, 1.5 mL). The thus obtained solution was subjected to GC analysis.

GC: (SUPELCO SPB-1, TP 1) retention times: 7.3 min (mesitylene), 14.2 min (nonaflate **99b**), 12.8 min (methylcyclopentene **107**).

GP 4: General procedure for the NEGISHI-type cross coupling of alkenyl and aryl nonaflates

Cp₂ZrCl₂ (0.70 eq.) was dissolved in THF (7.0 mL/mmol of nonaflate) under an argon atmosphere and the respective organolithium species (1.40 eq.) was added. The solution was stirred for 30 min and then, the respective nonaflate (1.00 eq.) and Pd(dba)₂ (5.0 mol%) were added. The solution was stirred for the given time at 40 °C. In the case of aryl nonaflates, rac-BINAP (5.0 mol%) was also added, and the solution was stirred at 60 °C for the given time. Hydrochloric acid (1 M, 5.0 mL/mmol of nonaflate) or NaHCO_{3(aq)} (sat., 5.0 mL/mmol of nonaflate) in case of alkaline compounds was added to the solution and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 X 5.0 mL/mmol of nonaflate). The combined organic layers were washed with brine (20 mL/mmol of nonaflate), dried over MgSO₄ and filtered. The filtrate was carefully concentrated under reduced pressure (for volatile substrates not below 300 mbar) and the crude product was purified by flash column chromatography.

GP 5: General procedure for the optimization reactions of the NEGISHI-type cross coupling

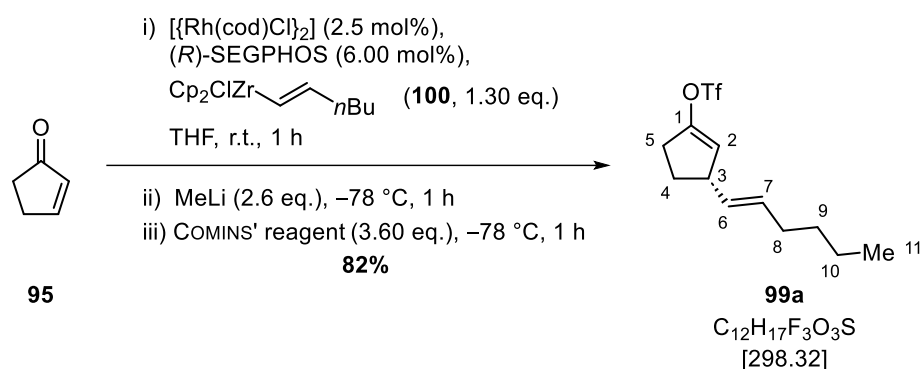
The optimization reactions were performed according to **GP 4**. The employed amounts of Cp₂ZrCl₂, the respective organolithium species and the possible additives can be taken from the corresponding tables. Mesitylene (0.05 eq.) was added to the mixture together with the respective precatalyst and GC samples were taken at the given times. Therefore, aliquots of the

reaction mixture (20 μ L) were filtered over a short pad of silica (EtOAc, 1.5 mL). The thus obtained solution was subjected to GC analysis.

GC: (SUPELCO SPB-1, TP 1) retention times: 7.3 min (mesitylene), 14.0 min (nonaflate **141**), 12.7 min (ester **142**), 14.3 min (nonaflate **144**), 13.1 min (dihydronaphthalene **145**).

6.3.2 Rhodium-catalyzed 1,4-Addition

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)cyclopent-1-en-1-yl Triflate (**99a**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cyclopentenone (95)	82.10	1.0	0.50	-	0.98	0.042
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.12	6.3	-	-
(<i>R</i>)-SEGPHOS (98%)	610.57	0.0600	0.0301	18.7	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
COMINS' reagent (99%)	392.67	3.60	1.80	713	-	-

According to **GP 1**, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (6.3 mg, 12 μ mol, 2.5 mol%) and (*R*)-SEGPHOS (18.7 mg, 30.1 μ mol, 6.00 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μ mol, 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μ L, 650 μ mol, 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cyclopentenone (**95**, 41.8 μ L, 500 μ mol, 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol,

2.6 eq.) and the trapping with COMINS' reagent (713 mg, 1.80 mmol, 3.60 eq.) in THF (1.0 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane) and triflate **99a** (122 mg, 409 μmol , 82%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.49$ (*n*-pentane).

^1H NMR: (CDCl_3 , 500 MHz) $\delta = 5.54$ (dd, $^3J = 4.2$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H, 2-*H*), 5.45 (dtd, $^3J = 15.3$, 6.6 Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1 H, 7-*H*), 5.34 (ddt, $^3J = 15.3$, 7.6 Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, 6-*H*), 3.34 (m_c, 1 H, 3-*H*), 2.63–2.54 (m, 2 H, 5-*H*), 2.25 (dtd, $^2J = 13.0$ Hz, $^3J = 8.7$, 5.4 Hz, 1 H, 4-*H*), 2.02–1.96 (m, 2 H, 8-*H*), 1.72 (dtd, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 9.2$, 5.7 Hz, 1 H, 4-*H*), 1.35–1.29 (m, 4 H, 9-*H*, 10-*H*), 0.89 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 11-*H*) ppm.

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 126 MHz) $\delta = 149.7$ (1 C, 1-*C*), 131.8 (1 C, 6-*C*), 131.1 (1 C, 7-*C*), 121.1 (1 C, 2-*C*), 118.7 (q, $^1J = 320.7$ Hz, 1 C, CF_3), 44.1 (1 C, 3-*C*), 32.2 (1 C, 8-*C*), 31.7 (1 C, 9-*C*), 30.8 (1 C, 5-*C*), 29.1 (1 C, 4-*C*), 22.3 (1 C, 10-*C*), 14.1 (1 C, 11-*C*) ppm.

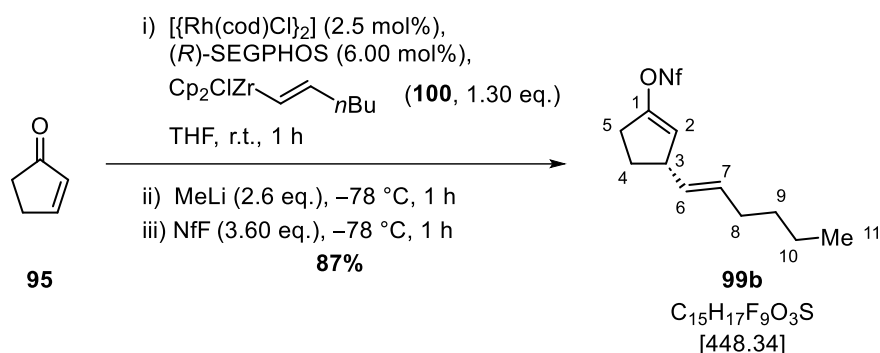
^{19}F NMR: (CDCl_3 , 282 MHz) $\delta = -73.5$ (s, 3 F, CF_3) ppm.

HRMS: (FD+) m/z $[\text{M}]^+$ calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$: 298.0851; found: 298.0850.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 2960$ (w), 2929 (w), 2865 (w), 1656 (w), 1422 (m), 1334 (w), 1207 (s), 1136 (s), 1085 (w), 969 (w), 914 (m), 849 (w), 765 (w), 605 (s), 518 (m), 435 (w) cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +86.7 (c 0.5, CHCl_3).

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)cyclopent-1-en-1-yl Nonaflate (99b**)**



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cyclopentenone (95)	82.10	1.0	0.50	-	0.98	0.042
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.012	6.3	-	-
(<i>R</i>)-SEGPHOS (98%)	610.57	0.0600	0.0301	18.7	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
NfF	302.09	3.6	1.8	-	1.68	0.32

According to **GP 1**, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-SEGPHOS (18.7 mg, 30.1 μmol , 6.00 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cyclopentenone (**95**, 41.8 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with NfF (0.32 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane) and nonaflate **99b** (194 mg, 433 μmol , 87%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.46$ (*n*-pentane).

¹H NMR: (CDCl_3 , 500 MHz) $\delta = 5.55$ (m_c, 1 H, 2-*H*), 5.45 (dtd, $^3J = 15.3$, 6.6 Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1 H, 7-*H*), 5.34 (ddt, $^3J = 15.3$, 7.6 Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, 6-*H*), 3.33 (m_c, 1 H, 3-*H*), 2.65–2.50 (m, 2 H, 5-*H*), 2.24 (dtd, $^2J = 13.0$ Hz, $^3J = 8.6$, 5.4 Hz, 1 H, 4-*H*), 2.02–1.95 (m, 2 H, 8-*H*), 1.72

(dddd, $^2J = 12.9$ Hz, $^3J = 9.2, 6.9, 5.7$ Hz, 1 H, 4-*H*), 1.29–1.20 (m, 4 H, 9-*H*, 10-*H*), 0.89 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 11-*H*) ppm.

^{13}C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 149.9$ (1 C, 1-*C*), 131.7 (1 C, 6-*C*), 131.1 (1 C, 7-*C*), 121.1 (1 C, 2-*C*), 44.1 (1 C, 3-*C*), 32.2 (1 C, 8-*C*), 31.6 (1 C, 9-*C*), 30.8 (1 C, 5-*C*), 29.1 (1 C, 4-*C*), 22.5 (1 C, 10-*C*), 14.2 (1 C, 11-*C*) ppm. The signals of the C₄F₉ group could not be detected.

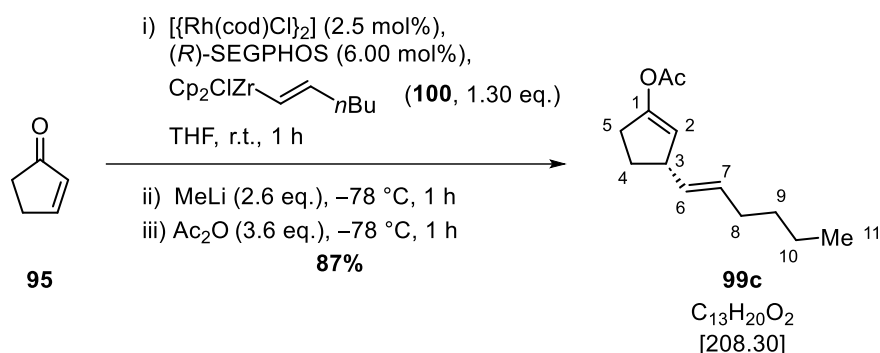
^{19}F NMR: (CDCl₃, 282 MHz) $\delta = -80.6$ (tt, $^3J = 9.9$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 3 F, CF₃), -109.5 (m_c, 2 F, SO₂CF₂CF₂C₂F₅), -120.1 (m_c, 2 F, CF₂CF₃), -125.8 (m_c, 2 F, SO₂CF₂C₃F₇) ppm.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for C₁₅H₁₇F₉O₃S: 448.0755; found: 448.0740.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 2930$ (w), 2866 (w), 1656 (w), 1424 (m), 1350 (w), 1291 (w), 1232 (w), 1199 (s), 1136 (m), 1034 (w), 970 (w), 916 (m), 855 (w), 795 (w), 737 (w), 697 (w), 654 (w), 582 (m), 525 (m), 444 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +402.7 (c 0.5, CHCl₃).

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)cyclopent-1-en-1-yl Acetate (99c**)**



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cyclopentenone (95)	82.10	1.0	0.50	-	0.98	0.042
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.012	6.3	-	-
(<i>R</i>)-SEGPHOS (98%)	610.57	0.0600	0.0301	18.7	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
Ac_2O	102.09	3.6	1.8	-	1.08	0.17

According to **GP 1**, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-SEGPHOS (18.7 mg, 30.1 μmol , 6.00 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cyclopentenone (**95**, 41.8 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with Ac_2O (0.17 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at -78°C for 1 h. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1) and acetate **99c** (91 mg, 0.44 mmol, 87%) was obtained as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.70$ (*n*-pentane/Et₂O 20:1).

¹H NMR: (C_6D_6 , 300 MHz) $\delta = 5.58$ (m_c, 1 H, 2-*H*), 5.51–5.34 (m, 2 H, 6-*H*, 7-*H*), 3.24 (m_c, 1 H, 3-*H*), 2.56–2.35 (m, 2 H, 5-*H*), 2.06–1.89 (m, 3 H, 4-*H*, 8-*H*), 1.62 (s, 3 H, COCH₃), 1.60–1.49 (m, 1 H, 4-*H*), 1.33–1.18 (m, 4 H, 9-*H*, 10-*H*), 0.85 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3 H, 11-*H*) ppm.

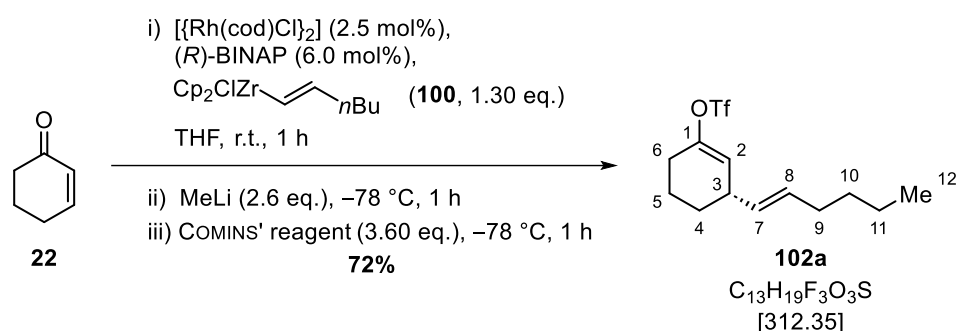
¹³C NMR: (C₆D₆, 75 MHz) δ = 167.7 (1 C, OCCH₃), 151.7 (1 C, 1-C), 134.2 (1 C, 6-C), 129.7 (1 C, 7-C), 116.2 (1 C, 2-C), 45.2 (1 C, 3-C), 32.5 (1 C, 8-C), 32.0 (1 C, 9-C), 31.3 (1 C, 5-C), 29.4 (1 C, 4-C), 22.6 (1 C, 10-C), 20.6 (1 C, COCH₃), 14.2 (1 C, 11-C) ppm.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for C₁₃H₂₀O₂: 208.1463; found: 208.1451.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu}$ = 2956 (w), 2926 (w), 2860 (w), 1759 (m), 1643 (w), 1577 (w), 1456 (w), 1369 (w), 1195 (s), 1157 (w), 1090 (w), 1044 (w), 1009 (w), 969 (w), 925 (w), 880 (w), 835 (w), 722 (w), 597 (w), 562 (w), 470 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{20}$: +21.8 (c 0.5, CHCl₃).

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl Triflate (102a)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cyclohexenone (22)	96.13	1.0	0.50	-	0.99	0.049
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.12	6.3	-	-
(<i>R</i>)-BINAP (98%)	622.67	0.060	0.030	19	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
COMINS' reagent (99%)	392.67	3.60	1.80	713	-	-

According to **GP 1**, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-BINAP (19 mg, 30 μmol , 6.0 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The

conjugate addition was performed with cyclohexenone (**22**, 48.5 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with COMINS' reagent (713 mg, 1.80 mmol, 3.60 eq.) in THF (1.0 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane) and triflate **102a** (112 mg, 359 μmol , 72%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.23$ (*n*-pentane).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 5.66$ (mc, 1 H, 2-*H*), 5.45 (dtd, ³*J* = 15.4, 6.6 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1 H, 8-*H*), 5.34 (dtd, ³*J* = 15.4, 7.0 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H, 7-*H*), 2.95 (mc, 1 H, 3-*H*), 2.30 (mc, 2 H, 6-*H*), 2.00 (mc, 2 H, 9-*H*), 1.84 (dddd, ³*J* = 14.0, 9.5, 5.7, 2.5 Hz, 1 H, 5-*H*), 1.75 (dtd, ³*J* = 12.9, 5.1, 2.5 Hz, 1 H, 4-*H*), 1.72–1.65 (m, 1 H, 5-*H*), 1.39 (ddt, ³*J* = 12.6, 6.0, 2.7 Hz, 1 H, 4-*H*), 1.36–1.27 (m, 4 H, 10-*H*, 11-*H*), 0.89 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3 H, 12-*H*) ppm.

¹³C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 149.6$ (1 C, 1-*C*), 132.0 (1 C, 8-*C*), 131.5 (1 C, 7-*C*), 121.6 (1 C, 2-*C*), 118.7 (q, ¹*J* = 320.2 Hz, 1 C, CF₃), 37.8 (1 C, 3-*C*), 32.3 (1 C, 9-*C*), 31.7 (1 C, 10-*C*), 28.2 (1 C, 4-*C*), 27.7 (1 C, 6-*C*), 22.3 (1 C, 11-*C*), 20.6 (1 C, 5-*C*), 14.1 (1 C, 12-*C*) ppm.

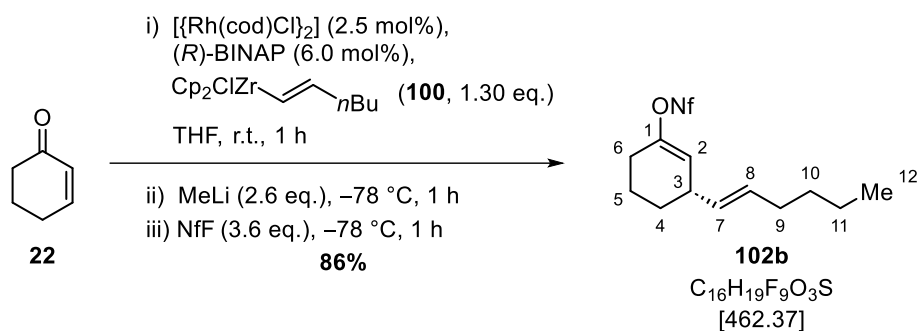
¹⁹F NMR: (CDCl₃, 282 MHz) $\delta = -74.0$ (s, 3 F, CF₃) ppm.

HRMS: (FD+) *m/z* [M]⁺ calc. for C₁₃H₁₉F₃O₃S: 312.1007; found: 312.0997.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 3559$ (w), 2933 (w), 2863 (w), 2060 (w), 1685 (w), 1605 (w), 1415 (m), 1364 (w), 1242 (w), 1206 (s), 1141 (s), 1100 (w), 1062 (w), 1022 (w), 972 (m), 894 (s), 823 (m), 759 (w), 609 (s), 511 (m), 437 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{20}$: +83.4 (c 0.5, CHCl₃).

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl Nonaflate (102b**)**



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cyclohexenone (22)	96.13	1.0	0.50	-	0.99	0.049
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.12	6.3	-	-
(R) -BINAP (98%)	622.67	0.060	0.030	19	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
NfF	302.09	3.6	1.8	-	1.68	0.32

According to **GP 1**, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (R) -BINAP (19 mg, 30 μmol , 6.0 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cyclohexenone (**22**, 48.5 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with NfF (0.32 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane) and nonaflate **102b** (199 mg, 430 μmol , 86%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.27$ (*n*-pentane).

¹H NMR: (CDCl_3 , 500 MHz) $\delta = 5.68$ (m_c, 1 H, 2-*H*), 5.44 (dtd, $^3J = 15.4$, 6.6 Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1 H, 8-*H*), 5.35 (ddt, $^3J = 15.3$, 6.9 Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, 7-*H*), 2.96 (m_c, 1 H, 3-*H*), 2.30 (m_c, 2 H, 6-*H*), 2.00 (q, $^3J = 6.9$ Hz, 2 H, 9-*H*), 1.83 (dddd, $^3J = 14.0$, 11.6, 6.1, 2.5 Hz, 1 H, 5-*H*), 1.78–1.72 (m, 1 H, 4-*H*), 1.72–1.65 (m, 1 H, 5-*H*), 1.42–1.36 (m, 1 H, 4-*H*), 1.36–1.27 (m, 4 H, 10-*H*, 11-*H*), 0.89 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 12-*H*) ppm.

¹³C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) δ = 149.7 (1 C, 1-C), 132.0 (1 C, 8-C), 131.4 (1 C, 7-C), 121.7 (1 C, 2-C), 37.8 (1 C, 3-C), 32.3 (1 C, 9-C), 31.7 (1 C, 10-C), 28.2 (1 C, 4-C), 27.8 (1 C, 6-C), 22.3 (1 C, 11-C), 20.6 (1 C, 5-C), 14.1 (1 C, 12-C) ppm. The signals of the C₄F₉ group could not be detected.

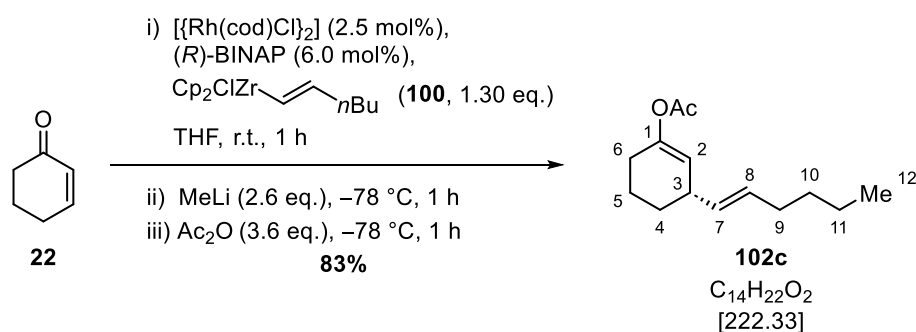
¹⁹F NMR: (CDCl₃, 282 MHz) δ = -80.7 (m_c, 3 F, CF₃), -110.1 (m_c, 2 F, SO₂CF₂CF₂C₂F₅), -121.0 (m_c, 2 F, CF₂CF₃), -125.9 (m_c, 2 F, SO₂CF₂C₃F₇) ppm.

HRMS: (FD+) *m/z* [M]⁺ calc. for C₁₆H₁₉F₉O₃S: 462.0911; found: 462.0890.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu}$ = 2933 (w), 2864 (w), 1685 (w), 1417 (m), 1352 (w), 1291 (w), 1231 (w), 1198 (s), 1139 (m), 1026 (m), 972 (w), 897 (m), 797 (w), 736 (w), 695 (w), 654 (w), 585 (m), 524 (w) cm⁻¹.

[α]_D²⁰: +61.5 (c 0.5, CHCl₃).

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl Acetate (102c)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cyclohexenone (22)	96.13	1.0	0.50	-	0.99	0.049
[{Rh(cod)Cl} ₂] (98%)	493.08	0.025	0.12	6.3	-	-
(<i>R</i>)-BINAP (98%)	622.67	0.060	0.030	19	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
Ac ₂ O	102.09	3.6	1.8	-	1.08	0.17

According to **GP 1**, [$\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2$] (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-BINAP (19 mg, 30 μmol , 6.0 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cyclohexenone (**22**, 48.5 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with Ac₂O (0.17 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at -78 °C for 1 h. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1) and acetate **102c** (92 mg, 0.43 mmol, 83%) was obtained as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.44$ (*n*-pentane/Et₂O 10:1).

¹H NMR: (C₆D₆, 300 MHz) $\delta = 5.55\text{--}5.43$ (m, 2 H, 8-*H*, 2-*H*), 5.37 (dd, ³*J* = 15.4, 6.8 Hz, 1 H, 7-*H*), 2.81 (mc, 1 H, 3-*H*), 2.25–2.10 (m, 2 H, 6-*H*), 1.96 (q, ³*J* = 6.8 Hz, 2 H, 9-*H*), 1.68 (s, 3 H, COCH₃), 1.66–1.54 (m, 2 H, 4-*H*, 5-*H*), 1.53–1.42 (m, 1 H, 5-*H*), 1.34–1.18 (m, 5 H, 4-*H*, 10-*H*, 11-*H*), 0.88 (t, ³*J* = 6.5 Hz, 3 H, 12-*H*) ppm.

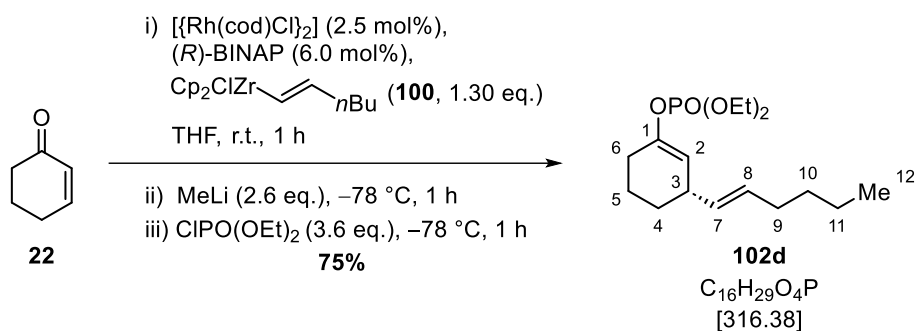
¹³C NMR: (C₆D₆, 75 MHz) $\delta = 168.5$ (1 C, OCCH₃), 149.3 (1 C, 1-*C*), 133.7 (1 C, 7-*C*), 130.8 (1 C, 8-*C*), 117.3 (1 C, 2-*C*), 37.9 (1 C, 3-*C*), 32.6 (1 C, 9-*C*), 32.1 (1 C, 10-*C*), 29.1 (1 C, 4-*C*), 27.3 (1 C, 6-*C*), 22.6 (1 C, 11-*C*), 20.8 (1 C, COCH₃), 20.6 (1 C, 5-*C*), 14.2 (1 C, 12-*C*) ppm.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for C₁₄H₂₂O₂: 222.1619; found: 222.1620.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 2929$ (m), 2860 (w), 1755 (m), 1686 (w), 1448 (w), 1366 (m), 1212 (s), 1125 (m), 1046 (w), 1012 (w), 968 (w), 918 (w), 876 (w), 802 (w), 729 (w), 600 (w), 456 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{20}$: +94.1 (c 0.5, CHCl₃).

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl Phosphate (102d)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cyclohexenone (22)	96.13	1.0	0.50	-	0.99	0.049
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.12	6.3	-	-
(<i>R</i>)-BINAP (98%)	622.67	0.060	0.030	19	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
CIPO(OEt) ₂ (95%)	172.55	3.6	1.8	-	1.19	0.28

According to **GP 1**, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-BINAP (19 mg, 30 μmol , 6.0 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cyclohexenone (**22**, 48.5 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with CIPO(OEt)₂ (0.28 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at -78°C for 1 h. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 2:1 \rightarrow 1:1) and phosphate **102d** (118 mg, 373 μmol , 75%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.20$ (*n*-pentane/Et₂O 2:1).

¹H NMR: (C₆D₆, 300 MHz) $\delta = 5.76$ (m_c, 1 H, 2-*H*), 5.48 (dtd, ³*J* = 15.2, 6.3 Hz, ⁴*J* = 0.7 Hz, 1 H, 8-*H*), 5.44–5.29 (m, 1 H, 7-*H*), 3.98 (dq, ³*J* = 8.5, 7.1 Hz, 4 H, OCH₂CH₃), 2.79 (m_c, 1 H, 3-*H*), 2.30–2.21 (m, 2 H, 6-*H*), 1.96 (q, ³*J* = 6.7 Hz, 2 H, 9-*H*), 1.66–1.49 (m, 2 H, 4-*H*, 5-*H*), 1.48–1.34 (m, 1 H, 5-*H*), 1.35–1.17 (m, 5 H, 4-*H*, 10-*H*, 11-*H*), 1.04 (td,

$^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 6 H, OCH₂CH₃), 0.86 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, 12-H) ppm.

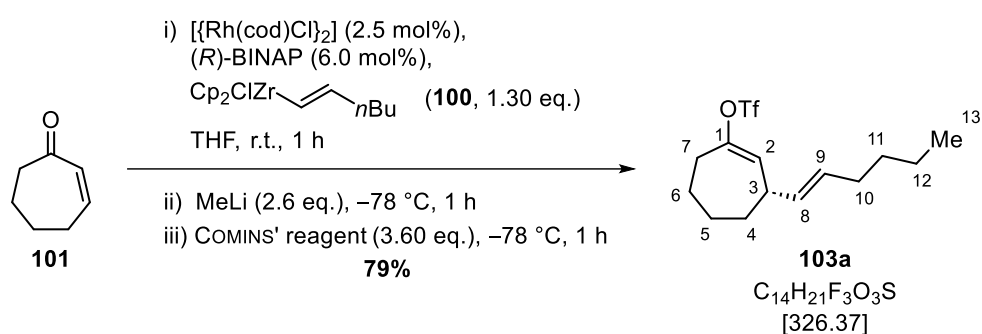
¹³C NMR: (C₆D₆, 75 MHz) $\delta = 148.7$ (d, $^2J = 8.5$ Hz, 1 C, 1-C), 133.8 (1 C, 7-C), 130.7 (1 C, 8-C), 114.2 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 1 C, 2-C), 63.9 (d, $^2J = 5.8$ Hz, 2 C, OCH₂CH₃), 37.9 (1 C, 3-C), 32.6 (1 C, 9-C), 32.1 (1 C, 10-C), 29.1 (1 C, 4-C), 28.2 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1 C, 6-C), 22.6 (1 C, 11-C), 20.8 (1 C, 5-C), 16.2 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 2 C, OCH₂CH₃), 14.2 (1 C, 12-C) ppm.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for C₁₆H₂₉O₄P: 316.1803; found: 316.1828.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 2929$ (w), 2862 (w), 1675 (w), 1448 (w), 1370 (w), 1271 (m), 1143 (w), 1098 (w), 1027 (s), 969 (w), 853 (w), 810 (w), 746 (w), 524 (w) cm⁻¹.

[α]_D²⁰: +48.4 (c 0.5, CHCl₃).

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)cyclohept-1-en-1-yl Triflate (103a)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cycloheptenone (101)	110.16	1.0	0.50	-	0.99	0.056
[[Rh(cod)Cl] ₂] (98%)	493.08	0.025	0.12	6.3	-	-
(<i>R</i>)-BINAP (98%)	622.67	0.060	0.030	19	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
COMINS' reagent (99%)	392.67	3.60	1.80	713	-	-

According to **GP 1**, [$\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2$] (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-BINAP (19 mg, 30 μmol , 6.0 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cycloheptenone (**101**, 55.7 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with COMINS' reagent (713 mg, 1.80 mmol, 3.60 eq.) in THF (1.0 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane) and triflate **103a** (129 mg, 394 μmol , 79%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.22$ (*n*-pentane).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 5.76$ (d, $^3J = 5.4$ Hz, 1 H, 2-*H*), 5.52–5.34 (m, 2 H, 8-*H*, 9-*H*), 3.02–2.88 (m, 1 H, 3-*H*), 2.62–2.40 (m, 2 H, 7-*H*), 2.09–1.93 (m, 2 H, 10-*H*), 1.89–1.55 (m, 6 H, 4-*H*, 5-*H*, 6-*H*), 1.42–1.21 (m, 4 H, 11-*H*, 12-*H*), 0.89 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 13-*H*) ppm.

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz) $\delta = 152.2$ (1 C, 1-*C*), 131.8 (1 C, 8-*C*), 131.2 (1 C, 9-*C*), 126.8 (1 C, 2-*C*), 118.7 (q, $^1J = 320.4$ Hz, 1 C, CF₃), 39.1 (1 C, 3-*C*), 33.2 (1 C, 7-*C*), 33.0 (1 C, 4-*C*), 32.3 (1 C, 10-*C*), 31.7 (1 C, 11-*C*), 26.9 (1 C, 5-*C*), 24.9 (1 C, 6-*C*), 22.3 (1 C, 12-*C*), 14.1 (1 C, 13-*C*) ppm.

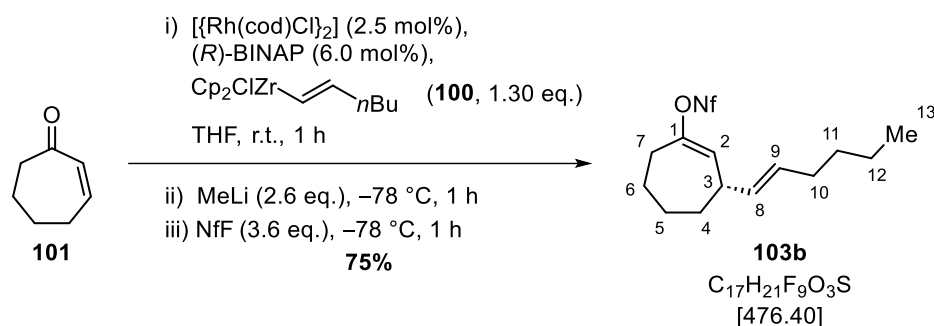
¹⁹F NMR: (CDCl₃, 282 MHz) $\delta = -73.9$ (s, 3 F, CF₃) ppm.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for C₁₄H₂₁F₃O₃S: 326.1163; found: 326.1159.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 2928$ (w), 2860 (w), 1679 (w), 1413 (m), 1204 (s), 1141 (s), 1043 (w), 977 (m), 873 (m), 791 (w), 753 (w), 610 (m), 510 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{20}$: +58.2 (c 0.5, CHCl₃).

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)cyclohept-1-en-1-yl Nonaflate (103b)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cycloheptenone (101)	110.16	1.0	0.50	-	0.99	0.056
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.12	6.3	-	-
(<i>R</i>)-BINAP (98%)	622.67	0.060	0.030	19	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
NfF	302.09	3.6	1.8	-	1.68	0.32

According to **GP 1**, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-BINAP (19 mg, 30 μmol , 6.0 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cycloheptenone (**101**, 55.7 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with NfF (0.32 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at -78°C for 1 h. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane) and nonaflate **103b** (179 mg, 376 μmol , 75%) was obtained as a pale-yellow oil.

TLC: $R_f = 0.35$ (*n*-pentane).

¹H NMR: (CDCl_3 , 500 MHz) $\delta = 5.78$ (d, $^3J = 5.4$ Hz, 1 H, 2-*H*), 5.47 (dtd, $^3J = 15.4$, 6.4 Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1 H, 9-*H*), 5.40 (ddt, $^3J = 15.3$, 6.9 Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, 8-*H*), 2.96 (m_c, 1 H, 3-*H*), 2.55 (m_c, 1 H, 7-*H*), 2.48 (m_c, 1 H, 7-*H*), 2.01 (qd, $^3J = 6.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 2 H, 10-*H*), 1.86–1.79 (m, 1 H, 5-*H*), 1.79–1.72 (m, 1 H, 4-*H*), 1.73–1.66 (m, 2 H, 6-*H*), 1.65–1.58

(m, 2 H, 4-*H*, 5-*H*), 1.36–1.29 (m, 4 H, 11-*H*, 12-*H*), 0.89 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 13-*H*) ppm.

^{13}C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 152.3$ (1 C, 1-*C*), 131.8 (1 C, 8-*C*), 131.2 (1 C, 9-*C*), 126.9 (1 C, 2-*C*), 39.2 (1 C, 3-*C*), 33.2 (1 C, 4-*C*), 33.1 (1 C, 7-*C*), 32.3 (1 C, 10-*C*), 31.7 (1 C, 11-*C*), 26.9 (1 C, 5-*C*), 24.9 (1 C, 6-*C*), 22.3 (1 C, 12-*C*), 14.0 (1 C, 13-*C*) ppm. The signals of the C₄F₉ group could not be detected.

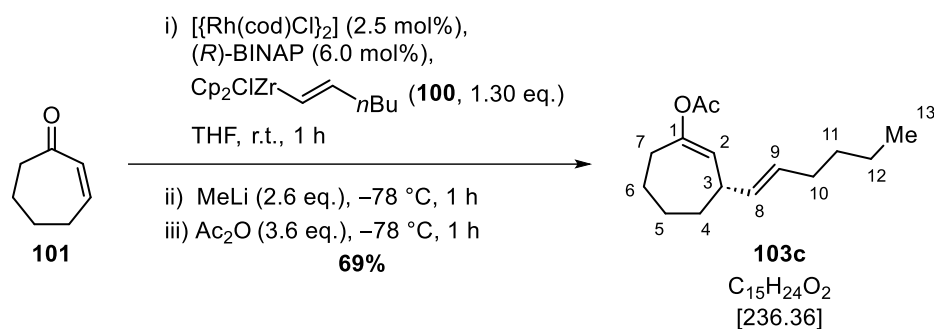
^{19}F NMR: (CDCl₃, 282 MHz) $\delta = -80.7$ (tt, $^3J = 9.9$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 3 F, CF₃), -110.1 (m_c, 2 F, SO₂CF₂CF₂C₂F₅), -121.0 (m_c, 2 F, CF₂CF₃), -125.9 (m_c, 2 F, SO₂CF₂C₃F₇) ppm.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for C₁₇H₂₁F₉O₃S: 476.1067; found: 476.1057.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 2929$ (w), 2861 (w), 1678 (w), 1415 (m), 1352 (w), 1290 (w), 1232 (w), 1198 (s), 1139 (m), 1034 (w), 977 (m), 879 (m), 800 (w), 735 (w), 695 (w), 654 (w), 585 (m), 528 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +54.1 (c 0.5, CHCl₃).

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)cyclohept-1-en-1-yl Acetate (103c)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cycloheptenone (101)	110.16	1.0	0.50	-	0.99	0.056
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.12	6.3	-	-
(<i>R</i>)-BINAP (98%)	622.67	0.060	0.030	19	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
Ac_2O	102.09	3.6	1.8	-	1.08	0.17

According to **GP 1**, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-BINAP (19 mg, 30 μmol , 6.0 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cycloheptenone (**101**, 55.7 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with Ac_2O (0.17 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane \rightarrow *n*-pentane/Et₂O 20:1) and acetate **103c** (81 mg, 0.34 mmol, 69%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.52$ (*n*-pentane/Et₂O 10:1).

¹H NMR: (C_6D_6 , 300 MHz) $\delta = 5.57\text{--}5.36$ (m, 3 H, 2-*H*, 8-*H*, 9-*H*), 2.85 (m_c, 1 H, 3-*H*), 2.43–2.21 (m, 2 H, 7-*H*), 1.97 (m_c, 2 H, 10-*H*), 1.74–1.61 (m, 5 H, COCH_3 , 4-*H*, 6-*H*), 1.58–1.38 (m, 3 H, 4-*H*, 5-*H*, 6-*H*), 1.38–1.16 (m, 5 H, 5-*H*, 11-*H*, 12-*H*), 0.87 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 13-*H*) ppm.

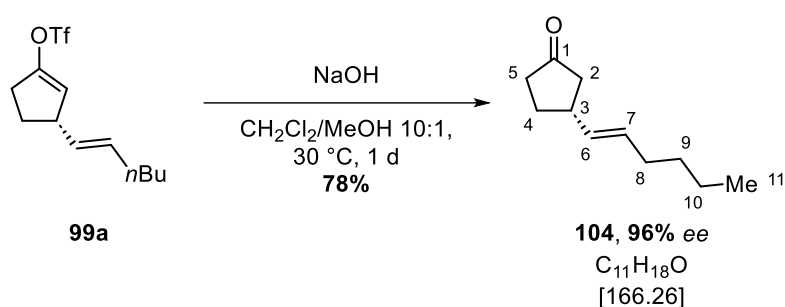
¹³C NMR: (C₆D₆, 75 MHz) δ = 168.9 (1 C, OCCH₃), 152.7 (1 C, 1-C), 134.0 (1 C, 8-C), 129.9 (1 C, 9-C), 121.8 (1 C, 2-C), 39.8 (1 C, 3-C), 34.2 (1 C, 4-C), 33.3 (1 C, 7-C), 32.6 (1 C, 10-C), 32.1 (1 C, 11-C), 28.5 (1 C, 5-C), 25.5 (1 C, 6-C), 22.6 (1 C, 12-C), 20.5 (1 C, OCCH₃), 14.2 (1 C, 13-C) ppm.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu}$ = 2923 (m), 2856 (w), 1750 (s), 1682 (w), 1444 (w), 1367 (m), 1212 (s), 1077 (m), 1025 (w), 969 (w), 913 (w), 845 (w), 806 (w), 735 (w), 696 (w), 605 (w), 483 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{20}$: +93.3 (c 0.5, CHCl₃).

(*R,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)cyclopentan-1-one (104)

Starting from 99a:



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]
Triflate 99a	298.32	1.00	0.360	108
NaOH	40.00	5.0	1.8	73

According to **GP 2**, triflate **99a** (108 mg, 0.360 mmol, 1.00 eq.) and NaOH (73 mg, 1.8 mmol, 5.0 eq.) were stirred for 1 d at 30 °C in a mixture of CH₂Cl₂ (3.0 mL) and MeOH (0.3 mL). The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 15:1) and ketone **104** (47 mg, 0.28 mmol, 78%) was obtained as a yellow oil.

TLC: R_f = 0.70 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) δ = 5.54–5.44 (m, 1 H, 7-*H*), 5.42 (dd, ³*J* = 15.4, 6.6 Hz, 1 H, 6-*H*), 2.84–2.74 (m, 1 H, 3-*H*), 2.37 (dd, ³*J* = 18.2, 7.1 Hz, 1 H, 2-*H*), 2.33–2.25 (m, 1 H, 5-*H*), 2.21–2.10 (m, 2 H, 4-*H*, 5-*H*), 2.03–1.95 (m, 3 H, 2-*H*, 8-*H*), 1.73–1.62 (m, 1 H, 4-*H*), 1.37–1.26 (m, 4 H, 9-*H*, 10-*H*), 0.89 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3 H, 11-*H*) ppm.

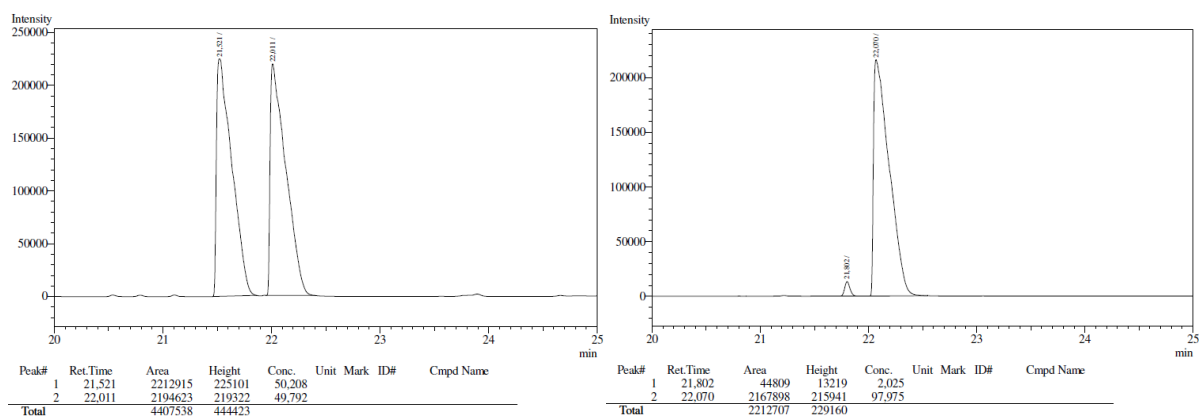
^{13}C NMR: (CDCl_3 , 126 MHz) $\delta = 219.5$ (1 C, 1-C), 132.0 (1 C, 6-C), 130.8 (1 C, 7-C), 45.2 (1 C, 2-C), 39.9 (1 C, 3-C), 38.4 (1 C, 5-C), 32.3 (1 C, 8-C), 31.7 (1 C, 9-C), 30.2 (1 C, 4-C), 22.3 (1 C, 10-C), 14.1 (1 C, 11-C) ppm.

HRMS: (ESI+) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ONa}$: 189.1250; found: 189.1256.

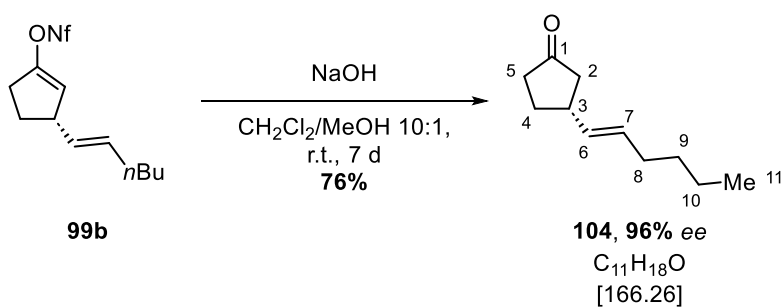
FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 2957$ (w), 2925 (m), 2863 (w), 1741 (s), 1460 (w), 1405 (w), 1275 (w), 1154 (w), 1093 (w), 969 (m), 930 (w), 863 (w), 809 (w), 734 (w), 577 (w), 488 (w) cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20}$: +120.4 (c 0.5, CHCl_3).

GC: (Cyclodextrin TA, TP 2) retention times: 21.8 min (minor enantiomer), 22.1 min (major enantiomer): 96% *ee*.



Starting from 99b:

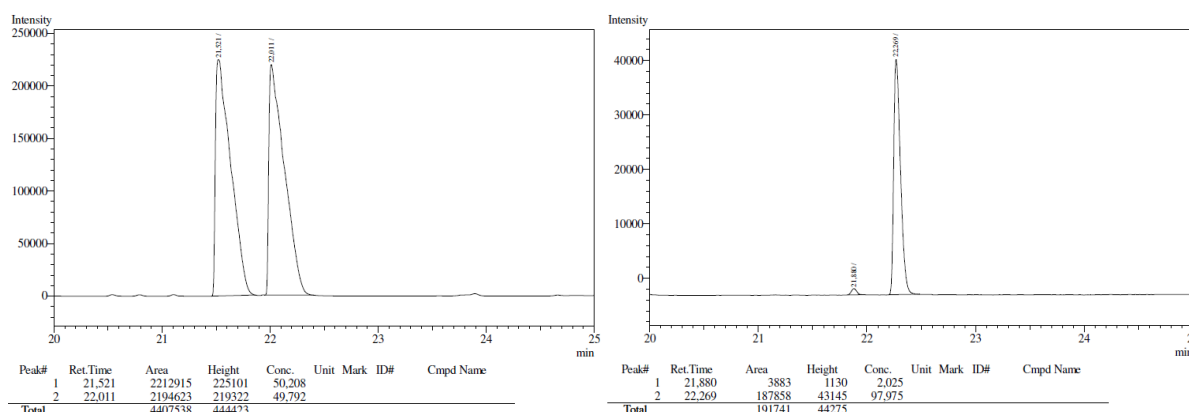


Compound	M [g/mol]	eq.	n [μmol]	m [mg]
Nonaflate 99b	448.34	1.00	223	100
NaOH	40.00	2.2	$0.49 \cdot 10^{-3}$	20

According to **GP 2**, nonaflate **99b** (100 mg, 223 μmol , 1.00 eq.) and NaOH (20 mg, 0.49 mmol, 2.2 eq.) were stirred for 7 d at r.t. in a mixture of CH_2Cl_2 (2.0 mL) and MeOH (0.2 mL). The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/ Et_2O 15:1) and ketone **104** (28 mg, 0.17 mmol, 76%) was obtained as a yellow oil.

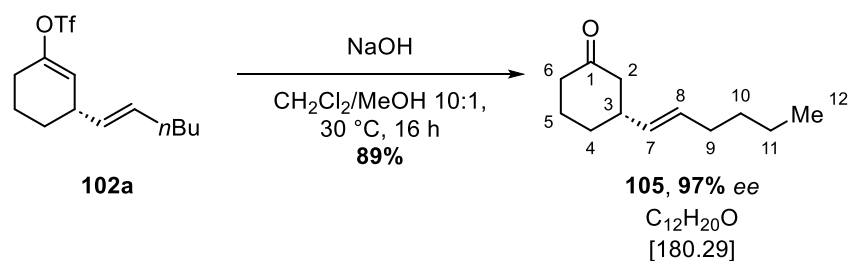
The analytical data is in accordance with **104** from **99a**.

GC: (Cyclodextrin TA, TP 2) retention times: 21.9 min (minor enantiomer), 22.3 min (major enantiomer): 96% *ee*.



(*R,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)cyclohexan-1-one (**105**)

Starting from **102a**:



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]
Triflate 102a	312.35	1.00	0.360	111
NaOH	40.00	5.0	1.8	71

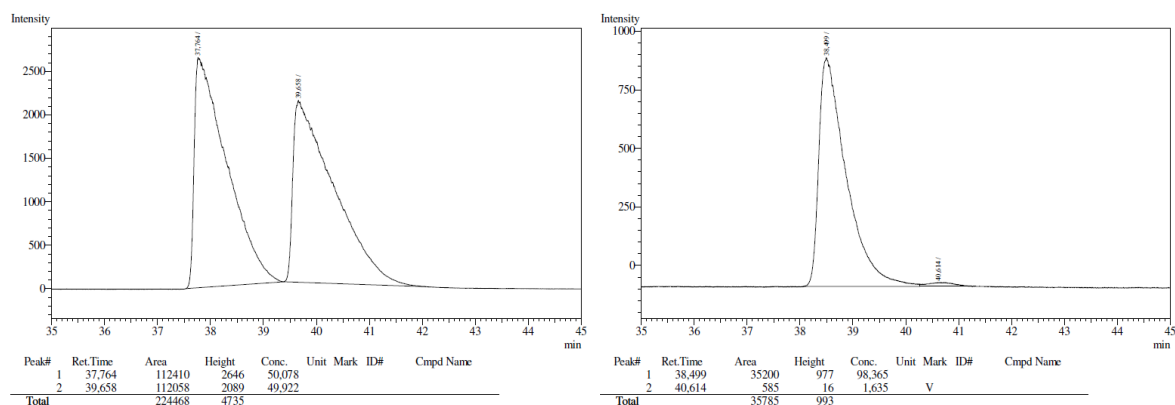
According to **GP 2**, triflate **102a** (111 mg, 0.360 mmol, 1.00 eq.) and NaOH (71 mg, 1.8 mmol, 5.0 eq.) were stirred for 16 h at 30 °C in a mixture of CH_2Cl_2 (3.0 mL) and MeOH (0.3 mL). The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/ Et_2O 20:1) and ketone **105** (57 mg, 0.32 mmol, 89%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.38$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

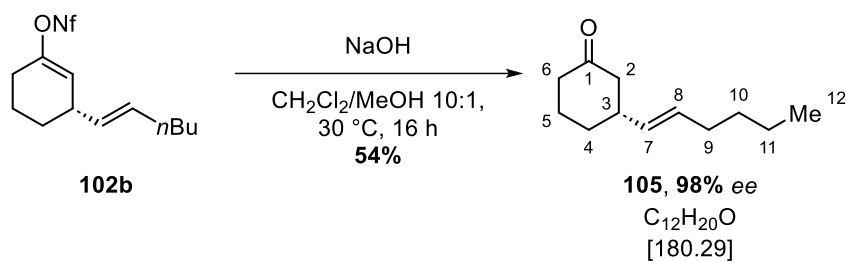
$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 5.51\text{--}5.29$ (m, 2 H, 7-*H*, 8-*H*), 2.53–2.12 (m, 5 H, 2-*H*, 3-*H*, 6-*H*), 2.12–1.94 (m, 3 H, 5-*H*, 9-*H*), 1.94–1.83 (m, 1 H, 4-*H*), 1.68 (m_c, 1 H, 5-*H*), 1.49 (m_c, 1 H, 4-*H*), 1.39–1.21 (m, 4 H, 10-*H*, 11-*H*), 0.88 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, 12-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[136,137]

GC: (Cyclodextrin TE, TP 3) retention times: 38.5 min (major enantiomer), 40.6 min (minor enantiomer): 97% *ee*.



Starting from **102b**:

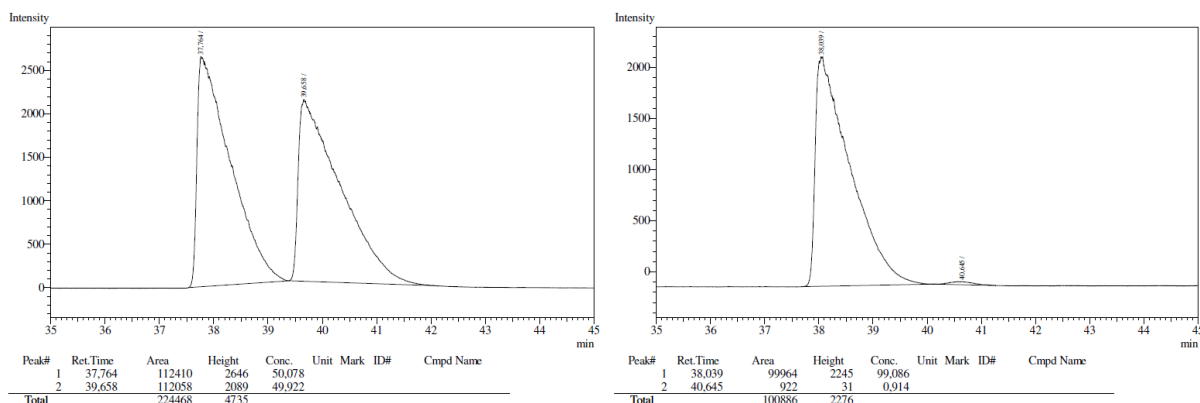


Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]
Nonaflate 102b	462.37	1.00	0.220	100
NaOH	40.00	5.0	1.1	43

According to **GP 2**, nonaflate **102b** (100 mg, 0.220 mmol, 1.00 eq.) and NaOH (43 mg, 1.1 mmol, 5.0 eq.) were stirred for 16 h at 30 °C in a mixture of CH_2Cl_2 (2.0 mL) and MeOH (0.2 mL). The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1) and ketone **105** (21 mg, 0.12 mmol, 54%) was obtained as a colourless oil.

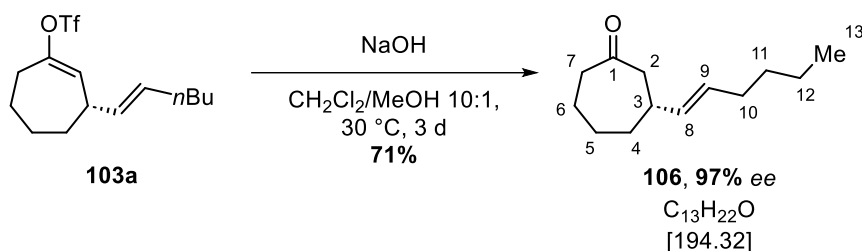
The analytical data is in accordance with **105** from **102a**.

GC: (Cyclodextrin TE, TP 3) retention times: 38.0 min (major enantiomer),
40.7 min (minor enantiomer): 98% *ee*.



(*R,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)cycloheptan-1-one (**106**)

Starting from **103a**:



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]
Triflate 102a	326.37	1.0	0.30	95
NaOH	40.00	5.0	1.5	58

According to **GP 2**, triflate **103a** (95 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq.) and NaOH (58 mg, 1.5 mmol, 5.0 eq.) were stirred for 3 d at 30 °C in a mixture of CH₂Cl₂ (2.5 mL) and MeOH (0.25 mL). The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1) and ketone **106** (40 mg, 0.21 mmol, 71%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.27$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 5.49\text{--}5.30$ (m, 2 H, 8-*H*, 9-*H*), 2.57–2.44 (m, 4 H, 2-*H*, 7-*H*), 2.34 (m_c, 1 H, 3-*H*), 2.03–1.80 (m, 5 H, 4-*H*, 5-*H*, 6-*H*, 10-*H*),

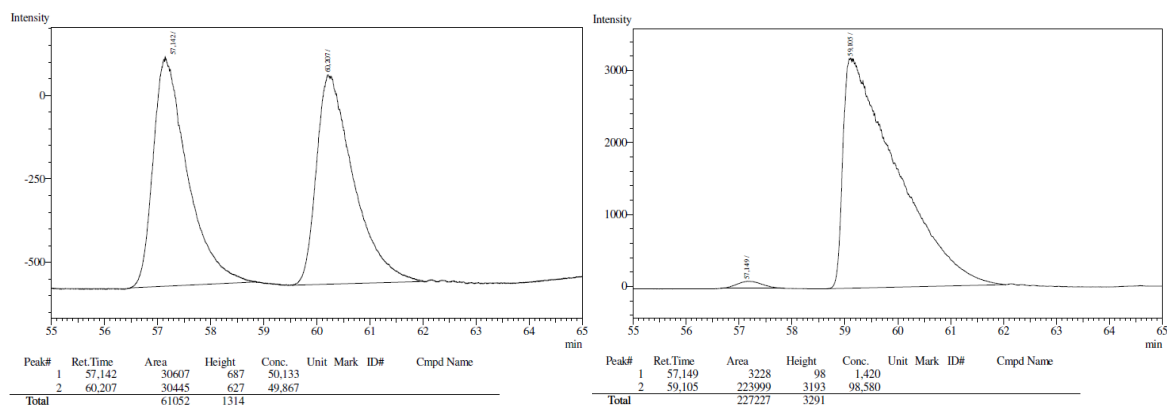
1.70–1.58 (m, 1 H, 6-*H*), 1.48–1.37 (m, 2 H, 4-*H*, 5-*H*), 1.36–1.23 (m, 4 H, 11-*H*, 12-*H*), 0.88 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 13-*H*) ppm.

HRMS: (ESI+) m/z $[M+Na]^+$ calc. for $C_{13}H_{22}ONa$: 217.1563; found: 217.1566.

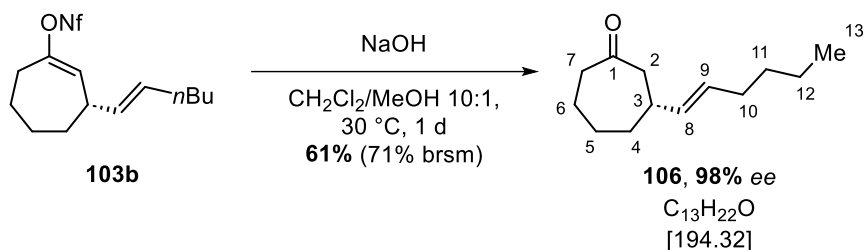
FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 2923$ (s), 2857 (w), 1699 (s), 1450 (m), 1342 (w), 1287 (w), 1249 (w), 1192 (w), 1163 (w), 1084 (w), 968 (m), 932 (w), 878 (w), 840 (w), 736 (w), 524 (w) cm^{-1} .

The analytical data is in accordance with the literature.^[34]

GC: (Cyclodextrin TE, TP 3) retention times: 57.2 min (minor enantiomer), 59.1 min (major enantiomer): 97% *ee*.



Starting from 103b:



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]
Nonaflate 103b	476.40	1.00	0.300	141
NaOH	40.00	5.0	1.5	59

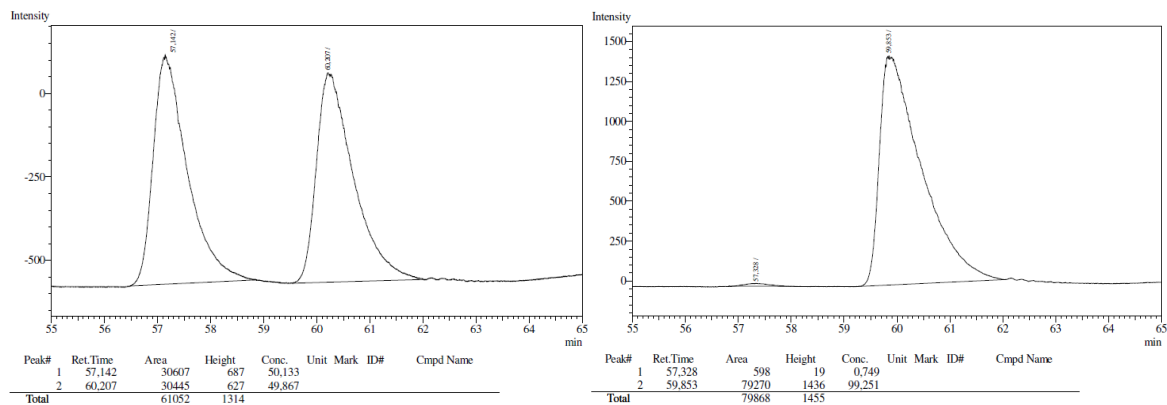
According to **GP 2**, nonaflate **103b** (141 mg, 0.300 mmol, 1.00 eq.) and NaOH (59 mg, 1.5 mmol, 5.0 eq.) were stirred for 1 d at 30 °C in a mixture of CH_2Cl_2 (2.5 mL) and MeOH (0.25 mL). The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane \rightarrow

- Experimenteller Teil -

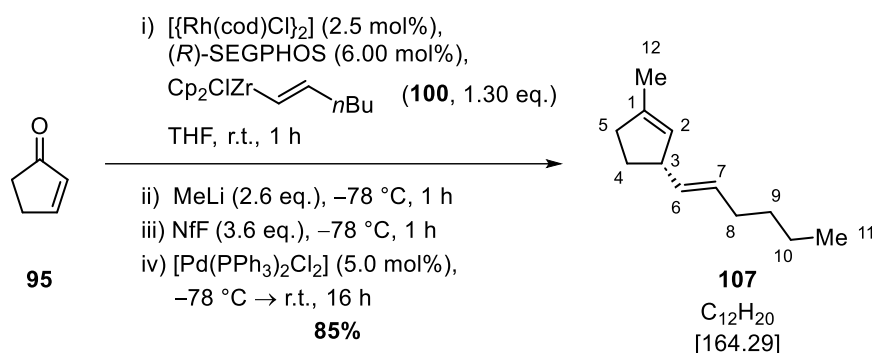
n-pentane/Et₂O 10:1) and ketone **106** (35 mg, 0.18 mmol, 61%) and nonaflate **102b** (20 mg, 42 μmol, 14%) were obtained as colourless oils.

The analytical data is in accordance with **106** from **103a**.

GC: (Cyclodextrin TE, TP 3) retention times: 57.3 min (minor enantiomer), 59.9 min (major enantiomer): 98% *ee*.



(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)-1-methylcyclopent-1-ene (107)



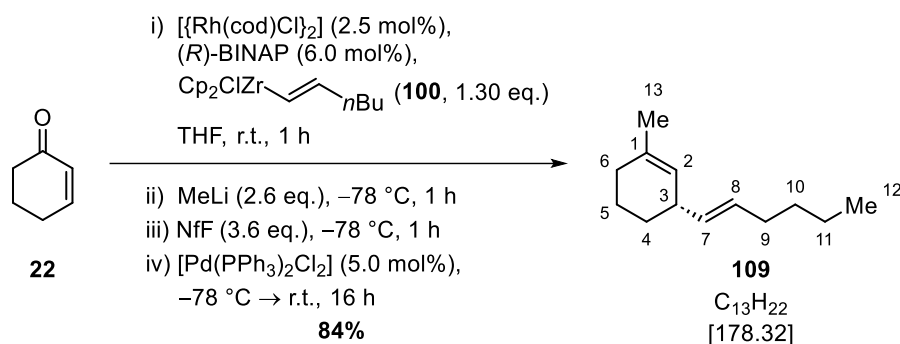
Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cyclopentenone (95)	82.10	1.0	0.50	-	0.98	0.042
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.012	6.3	-	-
(<i>R</i>)-SEGPHOS (98%)	610.57	0.0600	0.0301	18.7	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
NfF	302.09	3.6	1.8	-	1.68	0.32
$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (99%)	701.90	0.050	0.025	17	-	-

According to **GP 1**, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-SEGPHOS (18.7 mg, 30.1 μmol , 6.00 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cyclopentenone (**95**, 41.8 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with NfF (0.32 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h. Then, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (17 mg, 25 μmol , 5.0 mol%) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and the reaction mixture was allowed to reach r.t. over 16 h. The aqueous work up was performed according to **GP 1**, the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane) and methylcyclopentene **107** (70 mg, 0.43 mmol, 85%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.88$ (*n*-pentane).

- ^1H NMR:** (CDCl_3 , 500 MHz) δ = 5.36 (m_c, 2 H, 6-*H*, 7-*H*), 5.19 (m_c, 1 H, 2-*H*), 3.22 (m_c, 1 H, 3-*H*), 2.29–2.21 (m, 1 H, 5-*H*), 2.21–2.15 (m, 1 H, 5-*H*), 2.15–2.07 (m, 1 H, 4-*H*), 1.97 (q, 3J = 6.6 Hz, 2 H, 8-*H*), 1.73 (m_c, 3 H, 12-*H*), 1.60–1.53 (m, 1 H, 4-*H*), 1.37–1.27 (m, 4 H, 9-*H*, 10-*H*), 0.89 (t, 3J = 7.2 Hz, 3 H, 11-*H*) ppm.
- ^{13}C NMR:** (CDCl_3 , 126 MHz) δ = 140.9 (1 C, 1-*C*), 134.7 (1 C, 6-*C*), 128.7 (1 C, 7-*C*), 128.3 (1 C, 2-*C*), 48.9 (1 C, 3-*C*), 36.6 (1 C, 5-*C*), 32.3 (1 C, 8-*C*), 32.0 (1 C, 4-*C*), 31.9 (1 C, 9-*C*), 22.4 (1 C, 10-*C*), 16.8 (1 C, 12-*C*), 14.1 (1 C, 11-*C*) ppm.
- FT-IR:** (film) $\tilde{\nu}$ = 3036 (w), 2955 (w), 2922 (s), 2854 (w), 1744 (w), 1654 (w), 1450 (m), 1377 (w), 1344 (w), 1232 (w), 1096 (w), 1031 (w), 967 (s), 929 (w), 823 (w), 734 (w), 594 (w), 495 (w), 411 (w) cm^{-1} .
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:** +176.9 (c 0.5, CHCl_3).

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)-1-methylcyclohex-1-ene (109)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cyclohexenone (22)	96.13	1.0	0.50	-	0.99	0.049
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.12	6.3	-	-
(<i>R</i>)-BINAP (98%)	622.67	0.060	0.030	19	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
NfF	302.09	3.6	1.8	-	1.68	0.32
$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (99%)	701.90	0.050	0.025	17	-	-

According to **GP 1**, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-BINAP (19 mg, 30 μmol , 6.0 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cyclohexenone (**22**, 48.5 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with NfF (0.32 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at -78°C for 1 h. Then, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (17 mg, 25 μmol , 5.0 mol%) was added at -78°C and the reaction mixture was allowed to reach r.t. over 16 h. The aqueous work up was performed according to **GP 1**, the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane) and methylcyclohexene **109** (75 mg, 0.42 mmol, 84%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.72$ (*n*-pentane).

¹H NMR: (C_6D_6 , 500 MHz) $\delta = 5.52\text{--}5.46$ (m, 2 H, 7-*H*, 8-*H*), 5.46–5.43 (m, 1 H, 2-*H*), 2.78 (m_c, 1 H, 3-*H*), 2.03 (m_c, 2 H, 9-*H*), 1.86–1.76 (m, 2 H, 6-*H*),

1.76–1.70 (m, 1 H, 4-*H*), 1.70–1.64 (m, 1 H, 5-*H*), 1.63 (mc, 3 H, 13-*H*), 1.54–1.43 (m, 1 H, 5-*H*), 1.42–1.35 (m, 1H, 4-*H*), 1.35–1.24 (m, 4 H, 10-*H*, 11-*H*), 0.87 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 12-*H*) ppm.

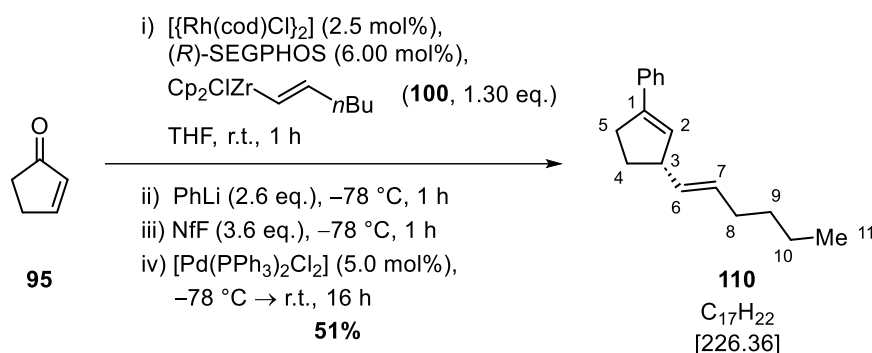
^{13}C NMR: (C_6D_6 , 126 MHz) $\delta =$ 135.3 (1 C, 7-*C*), 134.2 (1 C, 1-*C*), 129.7 (1 C, 8-*C*), 125.3 (1 C, 2-*C*), 39.3 (1 C, 3-*C*), 32.8 (1 C, 9-*C*), 32.2 (1 C, 10-*C*), 30.3 (1 C, 6-*C*), 29.8 (1 C, 4-*C*), 24.1 (1 C, 13-*C*), 22.6 (1 C, 11-*C*), 21.5 (1 C, 5-*C*), 14.2 (1 C, 12-*C*) ppm.

HRMS: (FD+) m/z $[\text{M}]^+$ calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}$: 178.1721; found: 178.1712.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} =$ 2923 (s), 2858 (w), 1665 (w), 1447 (m), 1376 (w), 1301 (w), 1249 (w), 1109 (w), 1018 (w), 966 (s), 895 (w), 852 (w), 814 (w), 735 (w), 639 (w), 415 (w) cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +158.7 (c 0.5, CHCl_3).

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)-1-phenylcyclopent-1-ene (110)



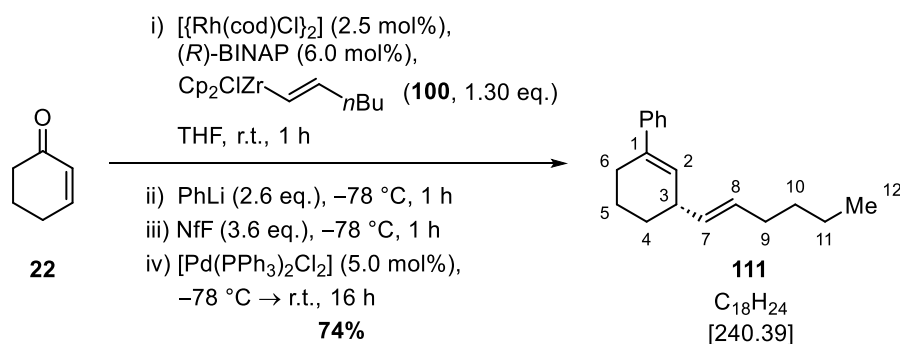
Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cyclopentenone (95)	82.10	1.0	0.50	-	0.98	0.042
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.012	6.3	-	-
(<i>R</i>)-SEGPHOS (98%)	610.57	0.0600	0.0301	18.7	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
PhLi (1.9 M in Bu_2O)	-	2.6	1.3	-	-	0.68
NfF	302.09	3.6	1.8	-	1.68	0.32
$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (99%)	701.90	0.050	0.025	17	-	-

According to **GP 1**, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-SEGPHOS (18.7 mg, 30.1 μmol , 6.00 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cyclopentenone (**95**, 41.8 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with PhLi (1.9 M in Bu_2O , 0.68 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with NfF (0.32 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at -78°C for 1 h. Then, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (17 mg, 25 μmol , 5.0 mol%) was added at -78°C and the reaction mixture was allowed to reach r.t. over 16 h. The aqueous work up was performed according to **GP 1**, the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane) and phenylcyclopentene **110** (58 mg, 0.26 mmol, 51%) was obtained as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.61$ (*n*-pentane).

- ¹H NMR:** (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.46–7.43 (m, 2 H, *o*-H_{ar.}), 7.33–7.29 (m, 2 H, *m*-H_{ar.}), 7.24–7.20 (m, 1 H, *p*-H_{ar.}), 6.05 (m_c, 1 H, 2-*H*), 5.48 (dt, ³*J* = 15.4, 6.2 Hz, 1 H, 7-*H*), 5.44–5.38 (m, 1 H, 6-*H*), 3.48–3.39 (m, 1 H, 3-*H*), 2.76 (m_c, 1 H, 5-*H*), 2.67 (m_c, 1 H, 5-*H*), 2.26 (dtd, ²*J* = 13.0 Hz, ³*J* = 8.5, 4.6 Hz, 1 H, 4-*H*), 2.00 (q, ³*J* = 6.7 Hz, 2 H, 8-*H*), 1.72 (ddt, ²*J* = 13.1 Hz, ³*J* = 9.2, 6.8 Hz, 1 H, 4-*H*), 1.38–1.28 (m, 4 H, 9-*H*, 10-*H*), 0.89 (t, ³*J* = 7.0 Hz, 3 H, 11-*H*) ppm.
- ¹³C NMR:** (CDCl₃, 126 MHz) δ = 142.5 (1 C, 1-*C*), 136.7 (1 C, *i*-C_{ar.}), 133.7 (1 C, 6-*C*), 129.7 (1 C, 2-*C*), 129.6 (1 C, 7-*C*), 128.4 (2 C, *m*-C_{ar.}), 127.2 (1 C, *p*-C_{ar.}), 125.8 (2 C, *o*-C_{ar.}), 49.3 (1 C, 3-*C*), 32.8 (1 C, 5-*C*), 32.3 (1 C, 8-*C*), 31.9 (1 C, 9-*C*), 31.4 (1 C, 4-*C*), 22.4 (1 C, 10-*C*), 14.1 (1 C, 11-*C*) ppm.
- HRMS:** (FD+) *m/z* [M]⁺ calc. for C₁₇H₂₂: 226.1721; found: 226.1715.
- FT-IR:** (film) $\tilde{\nu}$ = 2927 (m), 2861 (w), 1682 (w), 1494 (w), 1452 (m), 1340 (w), 1032 (m), 970 (w), 859 (w), 693 (s), 539 (w) cm⁻¹.
- [α]_D²⁰:** +35.9 (c 0.5, CHCl₃).

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)-1-phenylcyclohex-1-ene (111)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cyclohexenone (22)	96.13	1.0	0.50	-	0.99	0.049
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.12	6.3	-	-
(<i>R</i>)-BINAP (98%)	622.67	0.060	0.030	19	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
PhLi (1.9 M in Bu ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.68
NfF	302.09	3.6	1.8	-	1.68	0.32
$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (99%)	701.90	0.050	0.025	17	-	-

According to **GP 1**, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-BINAP (19 mg, 30 μmol , 6.0 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cyclohexenone (**22**, 48.5 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with PhLi (1.9 M in Bu₂O, 0.68 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with NfF (0.32 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at -78°C for 1 h. Then, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (17 mg, 25 μmol , 5.0 mol%) was added at -78°C and the reaction mixture was allowed to reach r.t. over 16 h. The aqueous work up was performed according to **GP 1**, the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane) and phenylcyclohexene **111** (89 mg, 0.37 mmol, 74%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.49$ (*n*-pentane).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 7.42\text{--}7.38$ (m, 2 H, *o*-H_{ar.}), 7.31 (m_c, 2 H, *m*-H_{ar.}), 7.22 (tt, ³*J* = 7.3 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H, *p*-H_{ar.}), 5.98 (m_c, 1 H, 2-*H*), 5.52–

5.40 (m, 2 H, 7-*H*, 8-*H*), 2.91 (mc, 1 H, 3-*H*), 2.42–2.37 (m, 2 H, 6-*H*), 2.02 (q, $^3J = 6.2$ Hz, 2 H, 9-*H*), 1.91–1.80 (m, 2 H, 4-*H*, 5-*H*), 1.73–1.64 (m, 1 H, 5-*H*), 1.48–1.38 (m, 1 H, 4-*H*), 1.37–1.27 (m, 4 H, 10-*H*, 11-*H*), 0.90 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 12-*H*) ppm.

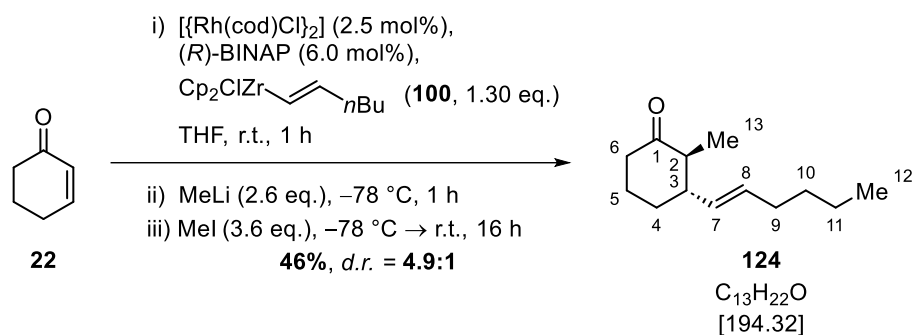
^{13}C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 142.7$ (1 C, *i*-C_{ar.}), 136.8 (1 C, 1-*C*), 134.2 (1 C, 7-*C*), 130.3 (1 C, 8-*C*), 128.3 (2 C, *m*-C_{ar.}), 128.2 (1 C, 2-*C*), 126.8 (1 C, *p*-C_{ar.}), 125.3 (2 C, *o*-C_{ar.}), 39.3 (1 C, 3-*C*), 32.5 (1 C, 9-*C*), 31.9 (1 C, 10-*C*), 29.3 (1 C, 4-*C*), 27.6 (1 C, 6-*C*), 22.4 (1 C, 11-*C*), 21.3 (1 C, 5-*C*), 14.1 (1 C, 12-*C*) ppm.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for C₁₈H₂₄: 240.1878; found: 240.1894.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 3025$ (w), 2924 (s), 2856 (w), 1642 (w), 1598 (w), 1494 (w), 1446 (m), 1373 (w), 1298 (w), 1188 (w), 1104 (w), 1075 (w), 1031 (w), 967 (s), 906 (w), 851 (w), 750 (s), 693 (s), 543 (w), 487 (w), 455 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +103.3 (c 0.5, CHCl₃).

(2*S*,3*S*)-3-((*E*)-Hex-1-en-1-yl)-2-methylcyclohexan-1-one (124)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cyclohexenone (22)	96.13	1.0	0.50	-	0.99	0.049
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.12	6.3	-	-
(<i>R</i>)-BINAP (98%)	622.67	0.060	0.030	19	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
MeI	141.94	3.6	1.8	-	2.28	0.11

According to **GP 1**, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-BINAP (19 mg, 30 μmol , 6.0 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cyclohexenone (**22**, 48.5 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with MeI (0.11 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at -78°C . The solution was stirred for 1 h at -78°C and then allowed to reach r.t. over 16 h. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1) and ketone **124** (45 mg, 0.23 mmol, 46%, *d.r.* = 4.9:1) was obtained as a pale yellow oil.

TLC: $R_f = 0.30$ (*n*-pentane/Et₂O 15:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 5.42$ (dtd, ³*J* = 15.2, 6.8 Hz, ⁴*J* = 0.7 Hz, 1 H, 8-*H*), 5.26 (dtd, ³*J* = 15.2, 8.5 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1 H, 7-*H*), 2.39 (dddd, ²*J* = 13.5 Hz, ³*J* = 4.6, 3.0 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1 H, 6-*H*), 2.31 (m_c, 1 H, 6-*H*), 2.21–2.11 (m, 1 H, 2-*H*), 2.08–2.02 (m, 1 H, 5-*H*), 2.02–1.94 (m,

3 H, 3-*H*, 9-*H*), 1.85–1.80 (m, 1 H, 4-*H*), 1.71–1.63 (m, 1 H, 5-*H*), 1.63–1.57 (m, 1 H, 4-*H*), 1.39–1.26 (m, 4 H, 10-*H*, 11-*H*), 0.97 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3 H, 13-*H*), 0.89 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 12-*H*) ppm.

^{13}C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 212.9$ (1 C, 1-*C*), 133.0 (1 C, 7-*C*), 131.5 (1 C, 8-*C*), 50.6 (1 C, 3-*C*), 49.9 (1 C, 2-*C*), 41.9 (1 C, 6-*C*), 33.1 (1 C, 4-*C*), 32.3 (1 C, 9-*C*), 31.8 (1 C, 10-*C*), 26.2 (1 C, 5-*C*), 22.3 (1 C, 11-*C*), 14.1 (1 C, 12-*C*), 12.5 (1 C, 13-*C*) ppm.

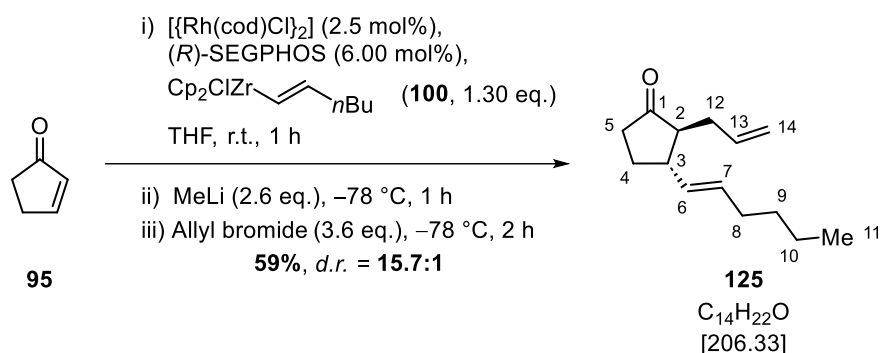
HRMS: (ESI+) m/z [M+Na]⁺ calc. for C₁₃H₂₂ONa: 217.1563; found: 217.1566.

For NMR spectra recorded in C₆D₆, see literature.^[97]

Minor diastereomer:

^{13}C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 214.0$ (1 C), 133.2 (1 C), 128.6 (1 C), 48.9 (1 C), 46.9 (1 C), 41.0 (1 C), 32.4 (1 C), 30.8 (1 C), 23.8 (1 C), 12.6 (1 C) ppm.
Three signals are hidden by signals of the main diastereomer.

(2*S*,3*S*)-2-Allyl-3-((*E*)-hex-1-en-1-yl)cyclopentan-1-one (125)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cyclopentenone (94)	82.10	1.0	0.50	-	0.98	0.042
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.12	6.3	-	-
(<i>R</i>)-SEGPHOS (98%)	610.57	0.0600	0.0301	18.7	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
Allyl bromide	120.99	3.6	1.8	-	1.40	0.16

According to **GP 1**, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-SEGPHOS (18.7 mg, 30.1 μmol , 6.00 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cyclopentenone (**95**, 41.8 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with allyl bromide (0.16 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at -78°C for 2 h. The crude product contained two diastereomers of ketone **125** in a 6.6:1 ratio; purification by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1) yielded ketone **125** (61 mg, 0.30 mmol, 59%, *d.r.* = 15.7:1) as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.40$ (*n*-pentane/Et₂O 10:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 5.73$ (dddd, ³*J* = 16.8, 10.1, 7.8, 6.5 Hz, 1 H, 13-*H*), 5.51 (dtd, ³*J* = 15.2, 6.7 Hz, ⁴*J* = 0.8 Hz, 1 H, 7-*H*), 5.35 (ddt, ³*J* = 15.2, 7.9 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1 H, 6-*H*), 5.07–4.97 (m, 2 H, 14-*H*), 2.47

(tdd, $^3J = 11.5, 7.9, 5.8$ Hz, 1 H, 3-*H*), 2.43–2.37 (m, 1 H, 12-*H*), 2.37–2.32 (m, 1 H, 4-*H*), 2.29 (dddd, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 7.8, 5.4$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, 12-*H*), 2.12–2.08 (m, 1 H, 5-*H*), 2.08–2.00 (m, 3 H, 4-*H*, 8-*H*), 1.91 (dtd, $^3J = 11.1, 5.4$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, 2-*H*), 1.64–1.56 (m, 1 H, 5-*H*), 1.41–1.28 (m, 4 H, 9-*H*, 10-*H*), 0.90 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 11-*H*) ppm.

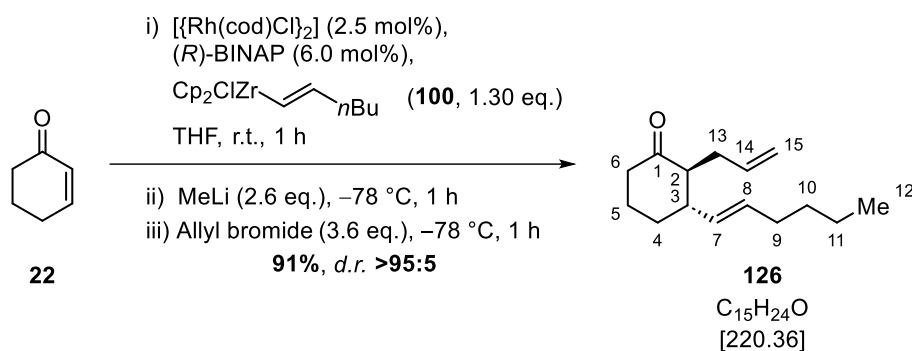
^{13}C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 219.5$ (1 C, 1-*C*), 135.5 (1 C, 13-*C*), 132.1 (1 C, 7-*C*), 131.9 (1 C, 6-*C*), 117.1 (1 C, 14-*C*), 54.7 (1 C, 2-*C*), 44.9 (1 C, 3-*C*), 38.0 (1 C, 4-*C*), 32.3 (1 C, 8-*C*), 31.8 (1 C, 9-*C*), 31.6 (1 C, 12-*C*), 28.2 (1 C, 5-*C*), 22.3 (1 C, 10-*C*), 14.1 (1 C, 11-*C*) ppm.

HRMS: (ESI+) m/z [M+Na]⁺ calc. for C₁₄H₂₂ONa: 229.1563; found: 229.1563.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 3076$ (w), 2958 (w), 2924 (m), 2863 (w), 1740 (s), 1640 (w), 1440 (w), 1409 (w), 1331 (w), 1275 (w), 1157 (w), 1094 (w), 1004 (w), 969 (m), 913 (m), 813 (w), 729 (w), 633 (w), 561 (w), 495 (w), 413 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +94.7 (c 0.5, CHCl₃).

(2*S*,3*S*)-2-Allyl-3-((*E*)-hex-1-en-1-yl)cyclohexan-1-one (126)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cyclohexenone (22)	96.13	1.0	0.50	-	0.99	0.049
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.12	6.3	-	-
(<i>R</i>)-BINAP (98%)	622.67	0.060	0.030	19	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
Allyl bromide	120.99	3.6	1.8	-	1.40	0.16

According to **GP 1**, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-BINAP (19 mg, 30 μmol , 6.0 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cyclohexenone (**22**, 48.5 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with allyl bromide (0.16 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at -78°C for 1.5 h. The crude product contained only one diastereomer of ketone **126**; purification by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1) yielded ketone **126** (100 mg, 454 μmol , 91%) as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.30$ (*n*-pentane/Et₂O 25:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 5.81$ (ddt, $^3J = 17.1, 10.2, 6.9$ Hz, 1 H, 14-*H*), 5.42 (dt, $^3J = 15.2, 6.7$ Hz, 1 H, 8-*H*), 5.26 (ddt, $^3J = 15.2, 8.2$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, 7-*H*), 5.00–4.93 (m, 2 H, 15-*H*), 2.39 (dddd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 4.5, 3.6$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1 H, 6-*H*), 2.36–2.25 (m, 3 H, 6-*H*, 13-*H*), 2.24–2.15 (m, 2 H, 2-*H*, 3-*H*), 2.07–1.96 (m, 3 H, 5-*H*, 9-*H*),

1.87–1.80 (m, 1 H, 4-*H*), 1.73–1.61 (m, 1 H, 5-*H*), 1.62–1.56 (m, 1 H, 4-*H*), 1.39–1.27 (m, 4 H, 10-*H*, 11-*H*), 0.90 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, 12-*H*) ppm.

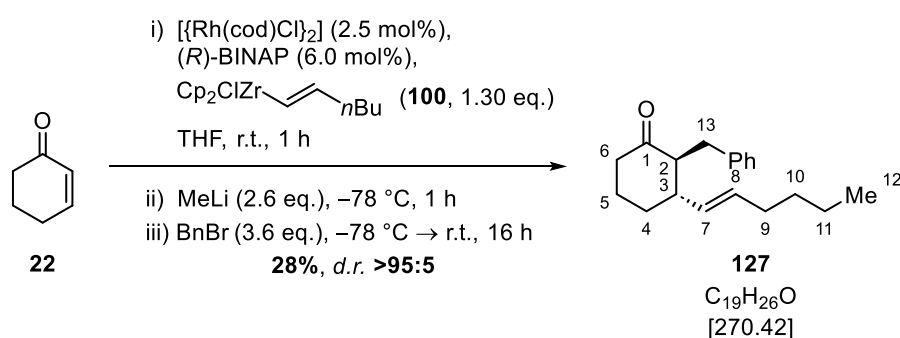
^{13}C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 211.7$ (1 C, 1-*C*), 137.1 (1 C, 14-*C*), 132.7 (1 C, 7-*C*), 131.8 (1 C, 8-*C*), 115.9 (1 C, 15-*C*), 55.1 (1 C, 2-*C*), 47.9 (1 C, 3-*C*), 42.1 (1 C, 6-*C*), 32.8 (1 C, 4-*C*), 32.3 (1 C, 9-*C*), 31.8 (1 C, 10-*C*), 31.4 (1 C, 13-*C*), 25.9 (1 C, 5-*C*), 22.3 (1 C, 11-*C*), 14.1 (1 C, 12-*C*) ppm.

HRMS: (ESI+) m/z [M+Na]⁺ calc. for C₁₅H₂₄ONa: 243.1719; found: 243.1723.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 3075$ (w), 2926 (m), 2860 (w), 1710 (s), 1639 (w), 1436 (w), 1347 (w), 1312 (w), 1235 (w), 1176 (w), 1105 (w), 1002 (w), 969 (m), 910 (m), 830 (w), 734 (w), 657 (w), 568 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{20}$: +23.4 (c 0.5, CHCl₃).

(2*S*,3*S*)-2-Benzyl-3-((*E*)-hex-1-en-1-yl)cyclohexan-1-one (127)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Cyclohexenone (22)	96.13	1.0	0.50	-	0.99	0.049
$[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ (98%)	493.08	0.025	0.12	6.3	-	-
(<i>R</i>)-BINAP (98%)	622.67	0.060	0.030	19	-	-
Hex-1-yne (98%)	82.14	1.3	0.65	-	0.72	0.076
SCHWARTZ' reagent (95%)	257.87	1.30	0.650	176	-	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	1.3	-	-	0.81
BnBr	171.04	3.6	1.8	-	1.44	0.21

According to **GP 1**, [$\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2$] (6.3 mg, 12 μmol , 2.5 mol%) and (*R*)-BINAP (19 mg, 30 μmol , 6.0 mol%) were dissolved in THF (1.0 mL). SCHWARTZ' reagent (176 mg, 650 μmol , 1.30 eq.) and hex-1-yne (76.0 μL , 650 μmol , 1.30 eq.) were dissolved in THF (2.0 mL). The conjugate addition was performed with cyclohexenone (**22**, 48.5 μL , 500 μmol , 1.00 eq.) for 1 h, the transmetalation with MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.6 eq.) and the trapping with BnBr (0.21 mL, 1.8 mmol, 3.6 eq.) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was stirred for 1 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and then allowed to reach r.t. over 16 h. The crude product contained only one diastereomer of ketone **127**; purification by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1) yielded ketone **127** (38 mg, 0.14 mmol, 28%) as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.35$ (*n*-pentane/Et₂O 12:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 7.25\text{--}7.20$ (m, 2 H, *m*-H_{ar.}), 7.20–7.17 (m, 2 H, *o*-H_{ar.}), 7.13 (tt, ³*J* = 7.1 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H, *p*-H_{ar.}), 5.47 (dtd, ³*J* = 15.3, 6.7 Hz, ⁴*J* = 0.6 Hz, 1 H, 8-*H*), 5.32 (ddt, ³*J* = 15.1, 8.5 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H, 7-*H*), 3.04 (dd, ²*J* = 14.0 Hz, ³*J* = 8.7 Hz, 1 H, 13-*H*), 2.72 (dd, ²*J* = 14.0 Hz, ³*J* = 3.0 Hz, 1 H, 13-*H*), 2.48 (mc, 1 H, 2-*H*), 2.38 (dtd, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 4.3 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1 H, 6-*H*), 2.30 (mc, 1 H, 6-*H*), 2.20 (tdd, ³*J* = 10.9, 8.6, 4.0 Hz, 1 H, 3-*H*), 2.04 (mc, 3 H, 5-*H*, 9-*H*), 1.90–1.84 (m, 1 H, 4-*H*), 1.70 (mc, 1 H, 5-*H*), 1.66–1.57 (m, 1 H, 4-*H*), 1.40–1.28 (m, 4 H, 10-*H*, 11-*H*), 0.90 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3 H, 12-*H*) ppm.

¹³C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 211.5$ (1 C, 1-*C*), 141.8 (1 C, *i*-C_{ar.}), 132.9 (1 C, 7-*C*), 132.3 (1 C, 8-*C*), 129.4 (2 C, *o*-C_{ar.}), 128.2 (2 C, *m*-C_{ar.}), 125.7 (1 C, *p*-C_{ar.}), 57.9 (1 C, 2-*C*), 49.3 (1 C, 3-*C*), 42.3 (1 C, 6-*C*), 33.1 (1 C, 4-*C*), 32.8 (1 C, 13-*C*), 32.3 (1 C, 9-*C*), 31.7 (1 C, 10-*C*), 26.3 (1 C, 5-*C*), 22.4 (1 C, 11-*C*), 14.1 (1 C, 12-*C*) ppm.

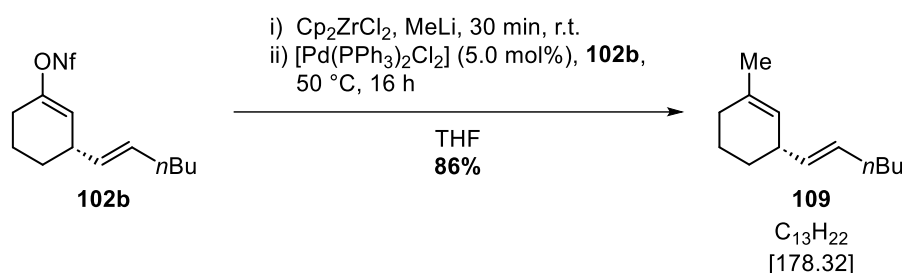
HRMS: (ESI+) *m/z* [M+Na]⁺ calc. for C₁₉H₂₆ONa: 293.1876; found: 293.1881.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 2925$ (s), 2859 (w), 1602 (w), 1494 (w), 1451 (m), 1314 (w), 1170 (w), 1107 (w), 1023 (w), 969 (s), 921 (w), 741 (m), 698 (s), 587 (w), 511 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{20}$: +59.4 (c 0.5, CHCl₃).

6.3.3 Follow-up Chemistry of the Conjugate Addition

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)-1-methylcyclohex-1-ene (**109**)

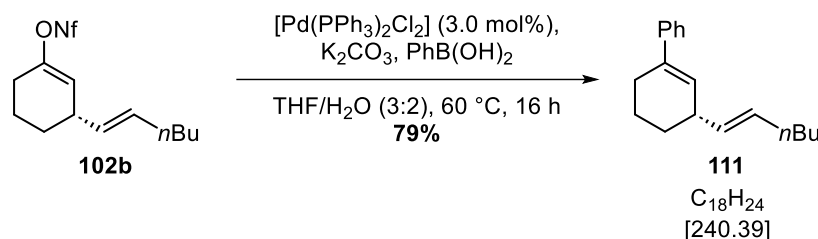


Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 102b	462.37	1.00	0.216	100	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	1.3	0.28	84	-
MeLi (1.6 M in Et_2O)	-	2.6	0.56	-	0.35
$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (99%)	701.90	0.050	0.011	7.7	-

Cp_2ZrCl_2 (84 mg, 0.28 mmol, 1.3 eq.) was suspended in THF (1.5 mL) under argon atmosphere and MeLi (1.6 M in Et_2O , 0.35 mL, 0.56 mmol, 2.6 eq.) was added at r.t. After being stirred for 30 min, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (7.7 mg, 11 μmol , 5.0 mol%) and nonaflate **102b** (100 mg, 216 μmol , 1.00 eq.) were added and the solution was stirred for 16 h at 50 °C. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (sat., 2.0 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 X 2.0 mL). The combined organic layers were washed with brine (5.0 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane) to yield methylcyclohexene **109** (33 mg, 0.19 mmol, 86%) as a colourless oil.

The analytical data is in accordance with the previous described synthesis of **109**.

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)-1-phenylcyclohex-1-ene (111)

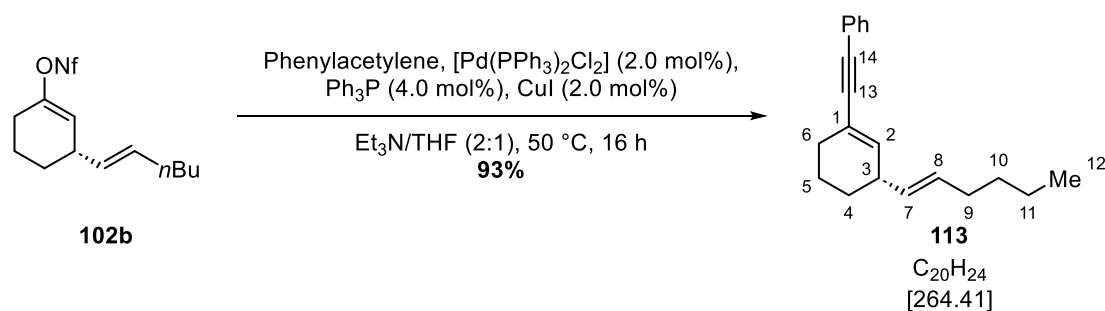


Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]
Nonaflate 102b	462.37	1.00	0.433	200
$\text{PhB}(\text{OH})_2$ (95%)	121.93	1.3	0.56	72
$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (99%)	701.90	0.030	0.013	9.0
K_2CO_3	138.21	4.00	1.73	239

$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (9.0 mg, 13 μmol , 3.0 mol%), phenylboronic acid (72 mg, 0.56 mmol, 1.3 eq.) and K_2CO_3 (239 mg, 1.73 mmol, 4.00 eq.) were dissolved in a mixture of THF (1.2 mL) and H_2O (0.8 mL) under argon atmosphere. Nonaflate **102b** (200 mg, 433 μmol , 1.00 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at 60 °C for 16 h. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (sat., 2.0 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 X 2.0 mL). The combined organic layers were washed with brine (5.0 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane) to yield phenylcyclohexene **111** (82 mg, 341 μmol , 79%) as a colourless oil.

The analytical data is in accordance with the previous described synthesis of **111**.

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)-1-phenylethynylcyclohex-1-ene (113)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [μmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [μL]
Nonaflate 102b	462.37	1.00	433	200	-	-
Phenylacetylene (98%)	102.13	1.54	666	-	0.93	74.6
[Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂] (99%)	701.90	0.020	8.7	6.1	-	-
Ph ₃ P	262.28	0.040	17	4.5	-	-
CuI (98%)	190.44	0.020	8.7	1.7	-	-

[Pd(PPh₃)₂Cl₂] (6.1 mg, 8.7 μmol, 2.0 mol%), Ph₃P (4.5 mg, 17 μmol, 4.0 mol%) and CuI (1.7 mg, 8.7 μmol, 2.0 mol%) were dissolved in a mixture of Et₃N (1.0 mL) and THF (0.5 mL) under argon atmosphere. Nonaflate **102b** (200 mg, 433 μmol, 1.00 eq.) and phenylacetylene (74.6 μL, 666 μmol, 1.54 eq.) were added, the solution was stirred for 16 h at 50 °C, and it was filtered over Celite[®] (Et₂O). The solvents were removed under reduced pressure, the residue was dissolved in Et₂O (5.0 mL), and washed with HCl (1.0 M in water, 5.0 mL) and water (5.0 mL). The combined aqueous layers were extracted with Et₂O (3 X 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane) to yield phenylethynylcyclohexene **113** (106 mg, 401 μmol, 93%) as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.40$ (*n*-pentane).

¹H NMR: (C₆D₆, 300 MHz) $\delta = 7.53\text{--}7.46$ (m, 2 H, *o*-H_{ar.}), $7.03\text{--}6.93$ (m, 3 H, *m*-H_{ar.}, *p*-H_{ar.}), 6.30 (m_c, 1 H, 2-*H*), 5.47–5.27 (m, 2 H, 7-*H*, 8-*H*), 2.80–2.68 (m, 1 H, 3-*H*), 2.23 (m_c, 2 H, 6-*H*), 1.96 (q, ³*J* = 6.5 Hz, 2 H, 9-*H*), 1.68–1.50 (m, 2 H, 4-*H*, 5-*H*), 1.48–1.32 (m, 1 H, 5-*H*), 1.32–1.19 (m, 5H, 4-*H*, 10-*H*, 11-*H*), 0.87 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3 H, 12-*H*) ppm.

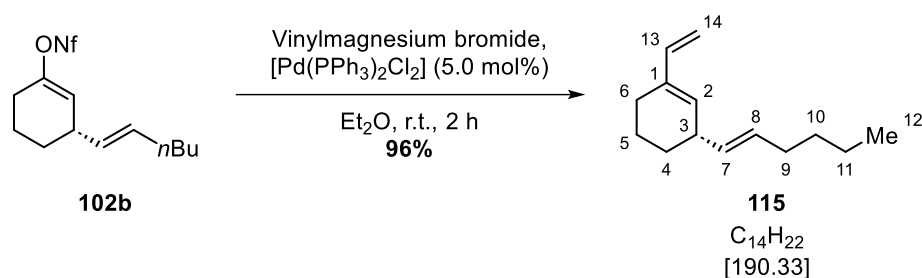
¹³C NMR: (C₆D₆, 75 MHz) δ = 138.1 (1 C, 2-C), 133.4 (1 C, 7-C), 131.9 (2 C, *o*-C_{ar.}), 130.9 (1 C, 8-C), 128.6 (2 C, *m*-C_{ar.}), 124.5 (1 C, *i*-C_{ar.}), 121.6 (1 C, 1-C), 91.9 (1 C, 13-C), 88.1 (1 C, 14-C), 39.4 (1 C, 3-C), 32.7 (1 C, 9-C), 32.0 (1 C, 10-C), 29.7 (1 C, 6-C), 28.9 (1 C, 4-C), 22.6 (1 C, 11-C), 20.8 (1 C, 5-C), 14.2 (1 C, 12-C) ppm. The signal of *p*-C_{ar.} is hidden by the solvent signal.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for C₂₀H₂₄: 264.1878; found: 264.1890.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu}$ = 3024 (w), 2926 (s), 2856 (w), 2206 (w), 1650 (w), 1596 (w), 1488 (w), 1445 (m), 1350 (w), 1301 (w), 1244 (w), 1181 (w), 1070 (w), 1029 (w), 967 (m), 910 (w), 876 (w), 847 (w), 752 (s), 688 (s), 625 (w), 583 (w), 529 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{20}$: +88.6 (c 0.5, CHCl₃).

(*S,E*)-3-(Hex-1-en-1-yl)-1-vinylcyclohex-1-ene (115)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 102b	462.37	1.00	0.433	200	-
Vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF)	-	3.0	1.3	-	1.3
[Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂] (99%)	701.90	0.050	0.022	15	-

[Pd(PPh₃)₂Cl₂] (15 mg, 22 μ mol, 5.0 mol%) was suspended in Et₂O (6.5 mL) under argon atmosphere and nonaflate **102b** (200 mg, 433 μ mol, 1.00 eq.) and vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 1.3 mL, 1.3 mmol, 3.0 eq.) were added. The solution was stirred at r.t. for 2 h and then diluted with Et₂O (5.0 mL) and water (5.0 mL) at 0 °C. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 X 5.0 mL) and the combined organic layers were washed with brine (15.0 mL), dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure

and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane) to yield vinylcyclohexene **115** (79 mg, 0.42 mmol, 96%) as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.71$ (*n*-pentane).

^1H NMR: (C_6D_6 , 300 MHz) $\delta = 6.43$ (dd, $^3J = 17.5, 10.7$ Hz, 1 H, 13-*H*), 5.70 (m_c, 1 H, 2-*H*), 5.50–5.33 (m, 2 H, 7-*H*, 8-*H*), 5.12 (dd, $^3J = 17.5$ Hz, $^2J = 0.9$ Hz, 1 H, 14_(cis)-*H*), 4.95 (dd, $^3J = 10.8$ Hz, $^2J = 1.0$ Hz, 1 H, 14_(trans)-*H*), 2.81 (m_c, 1 H, 3-*H*), 2.13–1.92 (m, 4 H, 6-*H*, 9-*H*), 1.75–1.59 (m, 2 H, 4-*H*, 5-*H*), 1.52–1.39 (m, 1 H, 5-*H*), 1.39–1.33 (m, 1 H, 4-*H*), 1.34–1.21 (m, 4 H, 10-*H*, 11-*H*), 0.87 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H, 12-*H*) ppm.

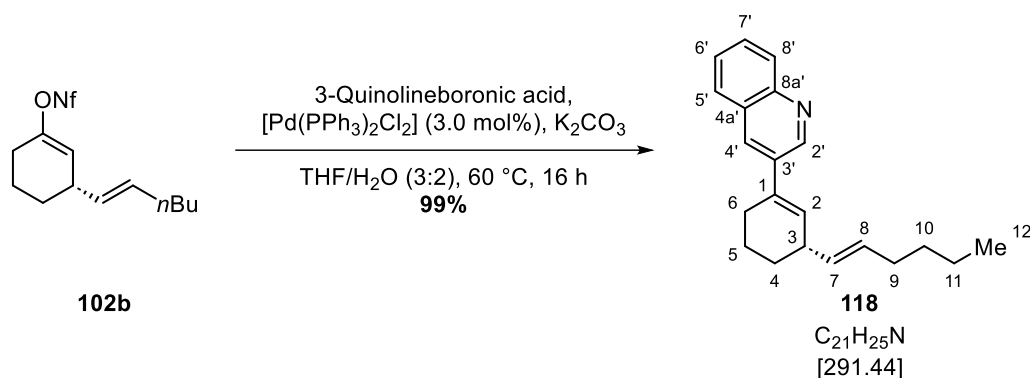
^{13}C NMR: (C_6D_6 , 75 MHz) $\delta = 140.7$ (1 C, 13-*C*), 136.5 (1 C, 1-*C*), 134.2 (1 C, 7-*C*), 133.0 (1 C, 2-*C*), 130.4 (1 C, 8-*C*), 110.6 (1 C, 14-*C*), 39.6 (1 C, 3-*C*), 32.7 (1 C, 9-*C*), 32.1 (1 C, 10-*C*), 29.9 (1 C, 4-*C*), 24.1 (1 C, 6-*C*), 22.6 (1 C, 11-*C*), 20.9 (1 C, 5-*C*), 14.2 (1 C, 12-*C*) ppm.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}$: 190.1721; found: 190.1696.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 3089$ (w), 2924 (s), 2857 (w), 1793 (w), 1639 (w), 1604 (w), 1452 (m), 1377 (w), 1346 (w), 1297 (w), 1252 (w), 1189 (w), 1102 (w), 1053 (w), 967 (s), 893 (s), 854 (w), 733 (w), 417 (w) cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +252.3 (c 0.5, CHCl_3).

(*S,E*)-3-(3-(Hex-1-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)quinoline (118)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]
Nonaflate 102b	462.37	1.00	0.433	200
3-Quinolineboronic acid	172.98	1.3	0.56	97
[Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂] (99%)	701.90	0.030	0.013	9.2
K ₂ CO ₃	138.21	4.00	1.73	239

[Pd(PPh₃)₂Cl₂] (9.2 mg, 13 μmol, 3.0 mol%), 3-quinolineboronic acid (97 mg, 0.56 mmol, 1.3 eq.), and K₂CO₃ (239 mg, 1.73 mmol, 4.00 eq.) were dissolved in a mixture of THF (1.2 mL) and H₂O (0.8 mL) under argon atmosphere. Nonaflate **102b** (200 mg, 433 μmol, 1.00 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at 60 °C for 16 h. NH₄Cl_(aq) (sat., 2.0 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 X 2.0 mL). The combined organic layers were washed with brine (5.0 mL), dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1 → 10:1) to yield quinoline **118** (125 mg, 430 μmol, 99%) as a colourless oil.

TLC: R_f = 0.26 (*n*-pentane/Et₂O 10:1).

¹H NMR: (C₆D₆, 500 MHz) δ = 9.22 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, 2'-H), 8.36 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1 H, 8'-H), 7.72 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, 4'-H), 7.49 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, 5'-H), 7.35 (ddd, ³J = 8.4, 6.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, 7'-H), 7.22 (ddd, ³J = 8.1, 6.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, 6'-H), 6.15 (mc, 1 H, 2-H), 5.54–5.41 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 2.86 (mc, 1 H, 3-H), 2.16 (mc, 2 H, 6-H), 2.04 (q, ³J = 6.4 Hz, 2 H, 9-H), 1.73 (mc, 2 H, 4-H, 5-H), 1.57–1.47 (m, 1 H, 5-H), 1.45–1.37 (m, 1 H, 4-H), 1.37–1.27 (m, 4 H, 10-H, 11-H), 0.89 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, 12-H) ppm.

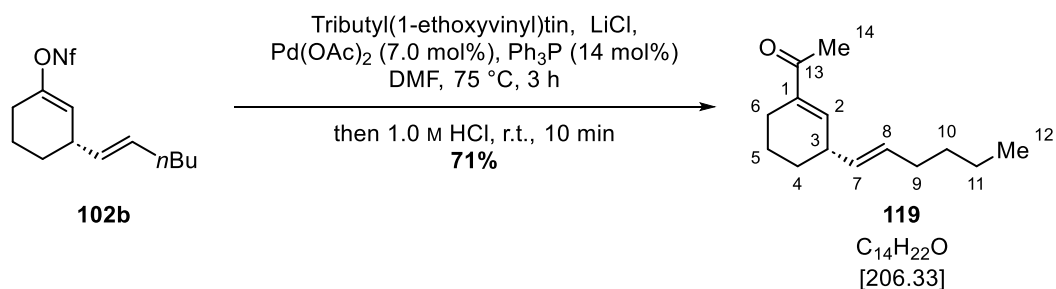
^{13}C NMR: (C_6D_6 , 126 MHz) $\delta = 149.3$ (1 C, 2'-C), 148.3 (1 C, 8a'-C), 134.9 (1 C, 3'-C), 134.6 (1 C, 1-C), 134.0 (1 C, 7-C), 130.7 (1 C, 8-C), 130.5 (1 C, 4'-C), 130.1 (2 C, 8'-C, 2-C), 128.9 (1 C, 7'-C), 126.8 (1 C, 6'-C), 39.6 (1 C, 3-C), 32.8 (1 C, 9-C), 32.1 (1 C, 10-C), 29.3 (1 C, 4-C), 27.2 (1 C, 6-C), 22.7 (1 C, 11-C), 21.3 (1 C, 5-C), 14.2 (1 C, 12-C) ppm. The signals of 4a'-C and 5'-C are hidden by the solvent signal.

HRMS: (ESI+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}$: 292.2060; found: 292.2062.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 3025$ (w), 2924 (s), 2856 (w), 1633 (w), 1568 (w), 1491 (w), 1453 (m), 1376 (w), 1337 (w), 1194 (w), 1126 (w), 1019 (w), 965 (s), 905 (w), 845 (m), 784 (w), 748 (s), 617 (w), 548 (w), 476 (w), 434 (w) cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +87.9 (c 0.5, CHCl_3).

(*S,E*)-1-(3-(Hex-1-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)ethan-1-one (119)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Nonaflate 102b	462.37	1.00	0.433	200	-	-
Tributyl(1-ethoxyvinyl)tin (95%)	361.16	1.5	0.65	-	1.07	0.23
LiCl	42.39	3.0	1.3	55	-	-
Pd(OAc) ₂	224.51	0.070	0.030	6.8	-	-
Ph ₃ P	262.28	0.14	0.061	16	-	-

Pd(OAc)₂ (6.8 mg, 30 μmol , 7.0 mol%), Ph₃P (16 mg, 61 μmol , 14 mol%) and LiCl (55 mg, 1.3 mmol, 3.0 eq.) were dissolved in DMF (8.5 mL) under argon atmosphere, then nonaflate **102b** (200 mg, 433 μmol , 1.00 eq.) and tributyl(1-ethoxyvinyl)tin (0.23 mL,

0.65 mmol, 1.5 eq.) were added. After being stirred for 3 h at 75 °C, hydrochloric acid (1.0 M, 6.0 mL) was added at r.t. and the mixture was stirred for 10 min. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 X 6.0 mL) and the combined organic layers were washed with KF_(aq) (sat., 20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography with a small plug of silica gel/potassium fluoride (9:1) on top of the column (*n*-pentane/Et₂O 20:1) to yield ketone **14** (63 mg, 0.31 mmol, 71%) as a pale yellow oil.

TLC: $R_f = 0.52$ (*n*-pentane/Et₂O 10:1).

¹H NMR: (C₆D₆, 500 MHz) $\delta = 6.43$ (m_c, 1 H, 2-*H*), 5.37 (dtd, ³*J* = 15.4, 6.4 Hz, ⁴*J* = 0.8 Hz, 1 H, 8-*H*), 5.29 (dtd, ³*J* = 15.3, 7.3 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1 H, 7-*H*), 2.67 (m_c, 1 H, 3-*H*), 2.40–2.31 (m, 1 H, 6-*H*), 2.28–2.19 (m, 1 H, 6-*H*), 2.00–1.95 (m, 5H, 14-*H*, 9-*H*), 1.59–1.50 (m, 2 H, 4-*H*, 5-*H*), 1.35–1.26 (m, 5H, 5-*H*, 10-*H*, 11-*H*), 1.24–1.18 (m, 1 H, 4-*H*), 0.88 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3 H, 12-*H*) ppm.

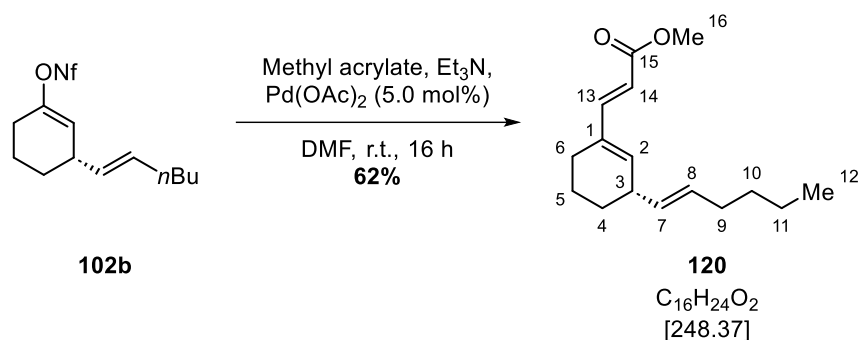
¹³C NMR: (C₆D₆, 126 MHz) $\delta = 197.5$ (1 C, 13-*C*), 141.8 (1 C, 2-*C*), 139.9 (1 C, 1-*C*), 132.7 (1 C, 7-*C*), 131.3 (1 C, 8-*C*), 39.5 (1 C, 3-*C*), 32.7 (1 C, 9-*C*), 32.0 (1 C, 10-*C*), 29.0 (1 C, 4-*C*), 25.0 (1 C, 14-*C*), 23.6 (1 C, 6-*C*), 22.6 (1 C, 11-*C*), 20.5 (1 C, 5-*C*), 14.2 (1 C, 12-*C*) ppm.

HRMS: (FD+) *m/z* [M]⁺ calc. for C₁₄H₂₂O: 206.1670; found: 206.1687.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 2927$ (m), 2859 (w), 1667 (s), 1632 (w), 1447 (w), 1383 (w), 1351 (w), 1298 (w), 1263 (w), 1234 (m), 1104 (w), 1068 (w), 1019 (w), 967 (m), 908 (w), 847 (w), 758 (w), 691 (w), 589 (w), 452 (w) cm⁻¹.

[α]_D²⁰: +148.2 (c 0.5, CHCl₃).

Methyl (*S,E,E*)-(3-(Hex-1-en-1-yl)-cyclohex-1-en-1-yl)acrylate (120**)**



Compound	M [g/mol]	eq.	n [μmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [μL]
Nonaflate 102b	462.37	1.00	433	200	-	-
Methyl acrylate (99%)	86.09	1.30	562	-	0.95	51.5
Et ₃ N	101.19	2.00	865	-	0.73	120
Pd(OAc) ₂	224.51	0.050	22	4.9	-	-

Pd(OAc)₂ (4.9 mg, 22 μmol, 5.0 mol%) was dissolved in DMF (0.6 mL) under argon atmosphere and nonaflate **102b** (200 mg, 433 μmol, 1.00 eq.), methyl acrylate (51.5 μL, 562 μmol, 1.30 eq.) and Et₃N (0.12 mL, 0.86 mmol, 2.0 eq.) were added. The solution was stirred at r.t. for 16 h and then diluted with *n*-pentane (3.0 mL). The organic layer was washed with water (5.0 mL) and the aqueous layer was extracted with *n*-pentane (3 X 5.0 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 10:1) to yield acrylate **120** (67 mg, 0.27 mmol, 62%) as a colourless oil.

TLC: R_f = 0.51 (*n*-pentane/Et₂O 10:1).

¹H NMR: (C₆D₆, 500 MHz) δ = 7.55 (d, ³J = 15.8 Hz, 1 H, 13-*H*), 5.93 (dt, ³J = 15.8 Hz, ⁵J = 0.8 Hz, 1 H, 14-*H*), 5.80 (m_c, 1 H, 2-*H*), 5.33 (dtd, ³J = 15.3, 6.3 Hz, ⁴J = 0.7 Hz, 1 H, 8-*H*), 5.25 (ddt, ³J = 15.3, 7.0 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H, 7-*H*), 3.49 (s, 3 H, 16-*H*), 2.65 (m_c, 1 H, 3-*H*), 1.97 (m_c, 2 H, 9-*H*), 1.86–1.73 (m, 2 H, 6-*H*), 1.59–1.53 (m, 1 H, 4-*H*), 1.53–1.46 (m, 1 H, 5-*H*), 1.33–1.23 (m, 5H, 5-*H*, 10-*H*, 11-*H*), 1.23–1.17 (m, 1 H, 4-*H*), 0.88 (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H, 12-*H*) ppm.

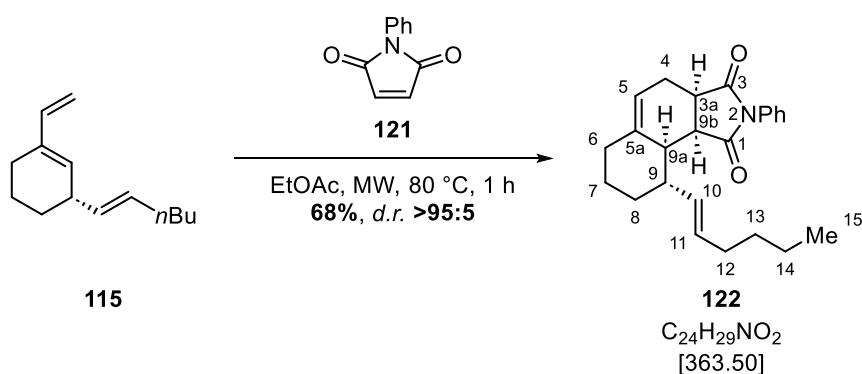
¹³C NMR: (C₆D₆, 126 MHz) δ = 167.5 (1 C, 15-C), 148.2 (1 C, 13-C), 141.1 (1 C, 2-C), 135.1 (1 C, 1-C), 133.0 (1 C, 7-C), 130.9 (1 C, 8-C), 115.8 (1 C, 14-C), 51.1 (1 C, 16-C), 39.8 (1 C, 3-C), 32.7 (1 C, 9-C), 32.0 (1 C, 10-C), 29.3 (1 C, 4-C), 24.2 (1 C, 6-C), 22.6 (1 C, 11-C), 20.5 (1 C, 5-C), 14.2 (1 C, 12-C) ppm.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for C₁₆H₂₄O₂: 248.1776; found: 248.1788.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu}$ = 2926 (s), 2857 (w), 1717 (s), 1625 (s), 1436 (m), 1381 (w), 1305 (s), 1275 (w), 1162 (s), 1099 (w), 1042 (m), 973 (s), 920 (w), 834 (m), 735 (w), 655 (w), 510 (w), 456 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{20}$: +175.3 (c 0.5, CHCl₃).

9-((*E*)-Hex-1-en-1-yl)-2-phenyl-3a,4,6,7,8,9,9a,9b-octahydro-1*H*-benzo[*e*]isoindole-1,3(2*H*)-dione (122**)**



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]
Diene 115	190.33	1.0	0.38	72
Maleimide 121 (97%)	173.17	1.0	0.38	68

Diene **115** (72 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq.) and maleimide **121** (68 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq.) were dissolved in EtOAc (0.2 mL) and stirred for 1 h at 80 °C in the microwave. After removal of the solvent, the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1) and adduct **122** (95 mg, 0.26 mmol, 68%) was obtained as a colourless semi-solid.

TLC: R_f = 0.36 (*n*-pentane/Et₂O 10:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.43 (mc, 2 H, *o*-H_{ar.}), 7.36 (mc, 1 H, *p*-H_{ar.}), 7.18 (mc, 2 H, *m*-H_{ar.}), 5.73 (dtd, ³*J* = 15.2, 6.8 Hz, ⁴*J* = 0.7 Hz, 1 H, 11-*H*),

5.60 (m_c, 1 H, 5-*H*), 5.27 (ddt, ³*J* = 15.2, 8.6 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H, 10-*H*), 3.35 (dd, ³*J* = 8.6, 5.4 Hz, 1 H, 9b-*H*), 3.21 (m_c, 2 H, 3a-*H*, 9-*H*), 2.71 (ddd, ³*J* = 15.4, 6.8, 1.9 Hz, 1 H, 4-*H*), 2.33–2.26 (m, 1 H, 6-*H*), 2.26–2.18 (m, 1 H, 4-*H*), 2.18–2.11 (m, 1 H, 6-*H*), 2.08–1.95 (m, 2 H, 12-*H*), 2.01–1.97 (m, 1 H, 9a-*H*), 1.81 (ddt, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 7.9, 3.9 Hz, 1 H, 8-*H*), 1.74–1.64 (m, 1 H, 7-*H*), 1.64–1.55 (m, 1 H, 7-*H*), 1.40–1.29 (m, 4 H, 13-*H*, 14-*H*), 1.27–1.17 (m, 1 H, 8-*H*), 0.90 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3 H, 15-*H*) ppm.

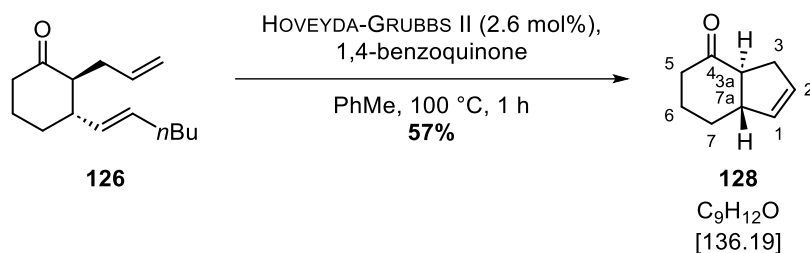
¹³C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) δ = 179.4 (1 C, 3-*C*), 177.6 (1 C, 1-*C*), 142.9 (1 C, 5a-*C*), 133.1 (1 C, 10-*C*), 132.5 (1 C, 11-*C*), 132.3 (1 C, *i*-C_{ar.}), 129.2 (2 C, *o*-C_{ar.}), 128.6 (1 C, *p*-C_{ar.}), 126.7 (2 C, *m*-C_{ar.}), 118.4 (1 C, 5-*C*), 43.1 (1 C, 9a-*C*), 41.5 (1 C, 9b-*C*), 41.0 (1 C, 3a-*C*), 36.7 (1 C, 9-*C*), 32.6 (1 C, 12-*C*), 31.9 (1 C, 13-*C*), 29.8 (1 C, 8-*C*), 28.6 (1 C, 6-*C*), 25.6 (1 C, 4-*C*), 22.4 (1 C, 14-*C*), 21.0 (1 C, 7-*C*), 14.1 (1 C, 15-*C*) ppm.

HRMS: (EI+) *m/z* [M]⁺ calc. for C₂₄H₂₉NO₂: 363.2198; found: 363.2192.

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu}$ = 2925 (m), 2853 (w), 1775 (w), 1706 (s), 1598 (w), 1499 (w), 1453 (w), 1377 (m), 1311 (w), 1258 (w), 1180 (m), 1099 (w), 1069 (w), 1022 (w), 971 (w), 942 (w), 890 (w), 859 (w), 787 (w), 753 (m), 691 (m), 643 (w), 619 (w), 585 (w), 504 (w), 461 (w), 419 (w) cm⁻¹.

[α]_D²⁰: –109.5 (c 0.5, CHCl₃).

(3a*S*,7a*S*)-3,3a,5,6,7,7a-Hexahydro-4*H*-inden-4-one (128)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]
Ketone 126	220.36	1.0	0.42	93
HOVEYDA-GRUBBS II (97%)	626.62	0.026	0.011	6.8
1,4-Benzoquinone (98%)	108.10	1.0	0.42	47

Ketone **126** (93 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in toluene (70 mL) under an argon atmosphere. HOVEYDA-GRUBBS catalyst[®] M720 (6.8 mg, 11 μ mol, 2.6 mol%) and 1,4-benzoquinone (47 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq.) were added and the solution was stirred at 100 °C for 1 h. After filtration over a silica plug, the solvent was removed under reduced pressure. The crude product contained hexahydroindenones **128** and **129** in a 13.5:1 ratio; purification by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1) yielded hexahydroindenone **128** (32 mg, 0.24 mmol, 57%) as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.33$ (*n*-pentane/Et₂O 10:1).

¹H NMR: (C₆D₆, 500 MHz) $\delta = 5.58\text{--}5.54$ (m, 1 H, 2-*H*), 5.49–5.46 (m, 1 H, 1-*H*), 2.63–2.55 (m, 1 H, 3-*H*), 2.24–2.07 (m, 4 H, 3-*H*, 3a-*H*, 5-*H*, 7a-*H*), 1.76 (dddd, ²*J* = 14.1 Hz, ³*J* = 13.0, 6.8 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1 H, 5-*H*), 1.63–1.53 (m, 2 H, 6-*H*, 7-*H*), 1.33–1.22 (m, 1 H, 6-*H*), 1.02 (dq, ²*J* = 12.1 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, 1 H, 7-*H*) ppm.

¹³C NMR: (C₆D₆, 126 MHz) $\delta = 207.6$ (1 C, 4-*C*), 133.5 (1 C, 1-*C*), 131.1 (1 C, 2-*C*), 60.1 (1 C, 3a-*C*), 53.2 (1 C, 7a-*C*), 41.2 (1 C, 5-*C*), 30.5 (1 C, 3-*C*), 30.0 (1 C, 7-*C*), 28.0 (1 C, 6-*C*) ppm.

HRMS: (ESI+) *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₉H₁₃O: 137.0961; found: 137.0961.

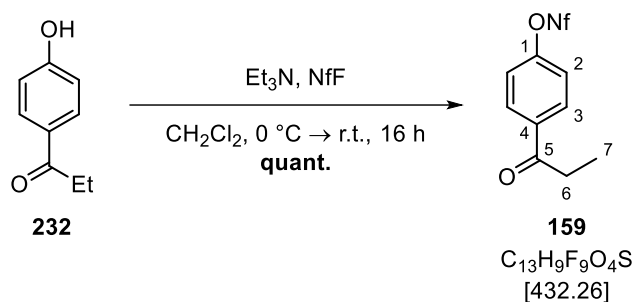
FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 3054$ (w), 2936 (w), 2857 (w), 2806 (w), 1713 (s), 1590 (w), 1447 (w), 1427 (w), 1377 (w), 1352 (w), 1328 (w), 1309 (w), 1259 (w),

1207 (m), 1187 (w), 1147 (w), 1125 (w), 1075 (w), 1042 (w), 954 (w), 928 (w), 876 (w), 813 (w), 756 (w), 702 (s), 651 (w), 575 (w), 556 (w), 480 (w), 400 (w) cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -7.5 (c 0.5, CHCl_3).

6.3.4 Syntheses of the Aryl Nonaflates

4-Propionylphenyl Perfluorobutane-1-sulfonate (**159**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Phenol 232 (98%)	150.18	1.00	1.31	200	-	-
Et_3N	101.19	2.5	3.3	-	0.73	0.45
NfF	302.09	1.5	1.9	-	1.68	0.35

Phenol **232** (200 mg, 1.31 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (4.4 mL) under an argon atmosphere. Et_3N (0.45 mL, 3.3 mmol, 2.5 eq.) and NfF (0.35 mL, 1.9 mmol, 1.5 eq.) were added at 0 °C and the solution was stirred for 30 min at this temperature and then for 16 h at r.t. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (5 mL) and the organic layer was washed with H_2O (3 X 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/ Et_2O 20:1) to yield nonaflate **159** (563 mg, 1.30 mmol, quant.) as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.41$ (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

¹H NMR: (CDCl_3 , 500 MHz) $\delta = 8.06$ (ddd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.8$ Hz, $^5J = 2.1$ Hz, 2 H, 3-*H*), 7.38 (ddd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.8$ Hz, $^5J = 2.1$ Hz, 2 H, 2-*H*), 3.01 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, 6-*H*), 1.24 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H, 7-*H*) ppm.

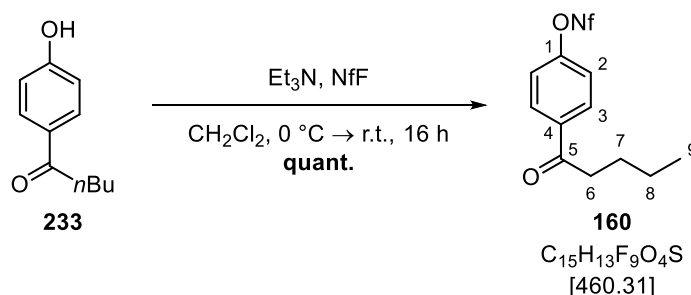
¹³C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) δ = 199.0 (1 C, 5-C), 152.7 (1 C, 4-C), 136.8 (1 C, 1-C), 130.4 (2 C, 3-C), 121.7 (2 C, 2-C), 32.2 (1 C, 6-C), 8.2 (1 C, 7-C) ppm. The signals of the C₄F₉ group could not be detected.

¹⁹F NMR: (CDCl₃, 282 MHz) δ = -80.6 (t, ³J = 9.8 Hz, 3 F, CF₃), -108.6 (mc, 2 F, SO₂CF₂CF₂C₂F₅), -120.8 (mc, 2 F, CF₂CF₃), -125.8 (mc, 2 F, SO₂CF₂C₃F₇) ppm.

HRMS: (FD+) *m/z* [M]⁺ calc. for C₁₃H₉F₉O₄S: 432.0078; found: 432.0125.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu}$ = 2984 (w), 2944 (w), 1694 (m), 1595 (w), 1497 (w), 1460 (w), 1428 (m), 1352 (w), 1292 (w), 1200 (s), 1140 (m), 1034 (w), 1011 (m), 954 (w), 888 (s), 852 (w), 801 (m), 774 (w), 737 (w), 693 (w), 653 (w), 620 (w), 585 (m), 530 (w), 484 (w) cm⁻¹.

4-Pentanoylphenyl Perfluorobutane-1-sulfonate (160)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Phenol 233 (97%)	178.23	1.00	1.09	200	-	-
Et ₃ N	101.19	2.5	2.7	-	0.73	0.38
NfF	302.09	1.5	1.6	-	1.68	0.29

Phenol **233** (200 mg, 1.09 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (3.8 mL) under an argon atmosphere. Et₃N (0.38 mL, 2.7 mmol, 2.5 eq.) and NfF (0.29 mL, 1.6 mmol, 1.5 eq.) were added at 0 °C and the solution was stirred for 15 min at this temperature and then for 16 h at r.t. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (5 mL) and the organic layer was washed with H₂O (3 X 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column

chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1) to yield nonaflate **160** (506 mg, 1.09 mmol, quant.) as a colourless semi-solid.

TLC: $R_f = 0.53$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 8.05$ (ddd, ³*J* = 8.9 Hz, ⁴*J* = 2.8 Hz, ⁵*J* = 2.1 Hz, 2 H, 3-*H*), 7.38 (ddd, ³*J* = 8.8 Hz, ⁴*J* = 2.9 Hz, ⁵*J* = 2.0 Hz, 2 H, 2-*H*), 2.96 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 2 H, 6-*H*), 1.73 (p, ³*J* = 7.4 Hz, 2 H, 7-*H*), 1.42 (mc, 2 H, 8-*H*), 0.96 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 3 H, 9-*H*) ppm.

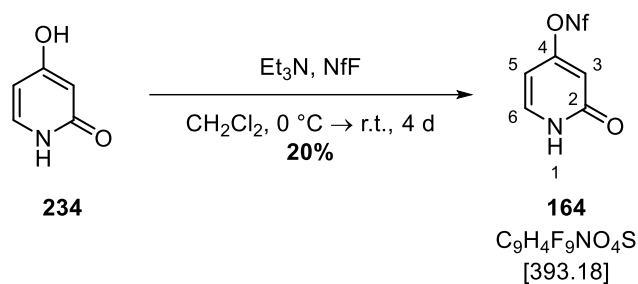
¹³C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 198.7$ (1 C, 5-*C*), 152.7 (1 C, 4-*C*), 137.0 (1 C, 1-*C*), 130.4 (2 C, 3-*C*), 121.7 (2 C, 2-*C*), 38.6 (1 C, 6-*C*), 26.4 (1 C, 7-*C*), 22.6 (1 C, 8-*C*), 14.0 (1 C, 9-*C*) ppm. The signals of the C₄F₉ group could not be detected.

¹⁹F NMR: (CDCl₃, 282 MHz) $\delta = -80.6$ (t, ³*J* = 9.7 Hz, 3 F, CF₃), -108.6 (mc, 2 F, SO₂CF₂CF₂C₂F₅), -120.8 (mc, 2 F, CF₂CF₃), -125.8 (mc, 2 F, SO₂CF₂C₃F₇) ppm.

HRMS: (FD+) *m/z* [M]⁺ calc. for C₁₅H₁₃F₉O₄S: 460.0391; found: 460.0409.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 2962$ (w), 2936 (w), 2875 (w), 1691 (m), 1594 (w), 1497 (w), 1465 (w), 1428 (m), 1410 (w), 1352 (w), 1292 (w), 1230 (w), 1201 (s), 1142 (m), 1034 (w), 1011 (m), 976 (w), 889 (s), 848 (w), 804 (w), 734 (m), 695 (w), 653 (w), 587 (m), 532 (w) cm⁻¹.

2-Oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl Perfluorobutane-1-sulfonate (164)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Pyridone 234 (98%)	111.10	1.00	1.76	200	-	-
Et ₃ N	101.19	2.5	4.4	-	0.73	0.61
NfF	302.09	1.5	2.7	-	1.68	0.48

Pyridone **234** (200 mg, 1.76 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (6.0 mL) under an argon atmosphere. Et₃N (0.61 mL, 4.4 mmol, 2.5 eq.) and NfF (0.48 mL, 2.7 mmol, 1.5 eq.) were added at 0 °C and the solution was stirred for 15 min at this temperature and then for 4 d at r.t. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (5 mL) and the organic layer was washed with H₂O (3 X 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (EtOAc) to yield nonaflate **164** (135 mg, 343 μmol, 20%) as a colourless solid.

TLC: $R_f = 0.15$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H NMR: (MeOH-d₄, 500 MHz) $\delta = 7.63$ (d, ³*J* = 7.4 Hz, 1 H, 6-*H*), 6.49 (d, ⁴*J* = 2.5 Hz, 1 H, 3-*H*), 6.45 (dd, ³*J* = 7.3 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1 H, 5-*H*) ppm. The signal of 1-*H* could not be detected due to *H,D*-exchange.

¹³C NMR: (MeOH-d₄, 126 MHz) $\delta = 165.8$ (1 C, 2-*C*), 161.3 (1 C, 4-*C*), 139.1 (1 C, 6-*C*), 111.7 (1 C, 3-*C*), 102.5 (1 C, 5-*C*) ppm. The signals of the C₄F₉ group could not be detected.

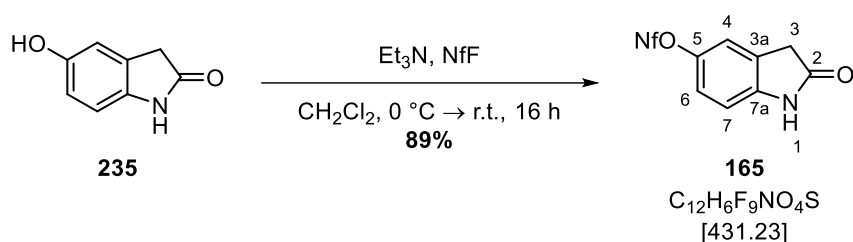
¹⁹F NMR: (CDCl₃, 282 MHz) $\delta = -80.6$ (t, ³*J* = 9.8 Hz, 3 F, CF₃), -108.4 (m_c, 2 F, SO₂CF₂CF₂C₂F₅), -120.8 (m_c, 2 F, CF₂CF₃), -125.8 (m_c, 2 F, SO₂CF₂C₃F₇) ppm.

HRMS: (ESI⁻) *m/z* [M-H]⁻ calc. for C₉H₃F₉NO₄S: 391.9645; found: 391.9647.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu}$ = 3525 (w), 3123 (w), 3074 (w), 2972 (w), 2783 (w), 1890 (w), 1677 (s), 1587 (m), 1481 (w), 1447 (w), 1421 (s), 1353 (w), 1321 (w), 1296 (w), 1228 (w), 1198 (s), 1141 (m), 1115 (s), 1077 (w), 1036 (m), 998 (m), 957 (w), 919 (w), 866 (m), 803 (w), 782 (m), 729 (m), 698 (w), 672 (m), 652 (w), 585 (w), 567 (s), 517 (m), 488 (w), 468 (w), 437 (w) cm^{-1} .

m.p.: 145.8 °C (EtOAc).

2-Oxindolin-5-yl Perfluorobutane-1-sulfonate (**165**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Oxindole 235 (95%)	149.15	1.00	1.27	200	-	-
Et ₃ N	101.19	2.5	3.2	-	0.73	0.44
NfF	302.09	1.5	1.9	-	1.68	0.34

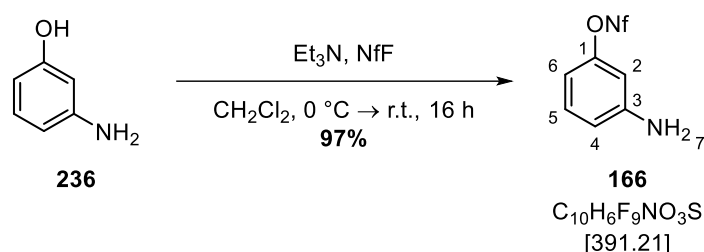
Oxindole **235** (200 mg, 1.27 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (4.4 mL) under an argon atmosphere. Et₃N (0.44 mL, 3.2 mmol, 2.5 eq.) and NfF (0.34 mL, 1.9 mmol, 1.5 eq.) were added at 0 °C and the solution was stirred for 15 min at this temperature and then for 16 h at r.t. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (5 mL) and the organic layer was washed with H₂O (3 X 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 1:1) to yield nonaflate **165** (488 mg, 1.13 mmol, 89%) as a colourless solid.

TLC: R_f = 0.44 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) δ = 8.52 (s, 1 H, 1-*H*), 7.19 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1 H, 4-*H*), 7.17 (dd, ³*J* = 8.5 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1 H, 6-*H*), 6.92 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 1 H, 7-*H*), 3.61 (s, 2 H, 3-*H*) ppm.

- ¹³C NMR:** (CDCl₃, 126 MHz) δ = 176.7 (1 C, 2-C), 145.0 (1 C, 5-C), 142.2 (1 C, 3a-C), 127.1 (1 C, 7a-C), 121.3 (1 C, 6-C), 118.5 (1 C, 4-C), 110.3 (1 C, 7-C), 36.3 (1 C, 3-C) ppm. The signals of the C₄F₉ group could not be detected.
- ¹⁹F NMR:** (CDCl₃, 282 MHz) δ = -80.6 (t, ³J = 9.8 Hz, 3 F, CF₃), -108.9 (mc, 2 F, SO₂CF₂CF₂C₂F₅), -120.8 (mc, 2 F, CF₂CF₃), -125.8 (mc, 2 F, SO₂CF₂C₃F₇) ppm.
- HRMS:** (ESI-) *m/z* [M-H]⁻ calc. for C₁₂H₅F₉NO₄S: 430.9831; found: 430.9831.
- FT-IR:** (film) $\tilde{\nu}$ = 3221 (w), 2875 (w), 2108 (w), 1710 (w), 1691 (s), 1627 (w), 1481 (m), 1417 (m), 1380 (w), 1352 (w), 1312 (w), 1226 (w), 1200 (s), 1179 (w), 1141 (m), 1123 (w), 1098 (w), 1034 (m), 1010 (w), 939 (m), 903 (m), 879 (w), 813 (w), 795 (m), 734 (w), 695 (m), 670 (w), 654 (w), 634 (w), 579 (s), 554 (w), 531 (w), 493 (m), 419 (w) cm⁻¹.
- m.p.:** 146.2 °C (EtOAc).

3-Aminophenyl Perfluorobutane-1-sulfonate (**166**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Phenol 236 (98%)	109.13	1.00	1.80	200	-	-
Et ₃ N	101.19	2.7	4.9	-	0.73	0.68
NfF	302.09	1.5	2.7	-	1.68	0.48

Phenol **236** (200 mg, 1.80 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (6.0 mL) under an argon atmosphere. Et₃N (0.68 mL, 4.9 mmol, 2.7 eq.) and NfF (0.48 mL, 2.7 mmol, 1.5 eq.) were added at 0 °C and the solution was stirred for 15 min at this temperature and then for 16 h at r.t. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (5 mL) and the organic layer was washed with H₂O (3 X 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and filtered. The solvents

were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 5:1) to yield nonaflate **166** (682 mg, 1.74 mmol, 97%) as a pale yellow oil.

TLC: $R_f = 0.30$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 7.18$ (t, ³*J* = 8.2 Hz, 1 H, 5-*H*), 6.67–6.61 (m, 2 H, 4-*H*, 6-*H*), 6.56 (t, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1 H, 2-*H*), 3.88 (s, br, 2 H, 7-*H*) ppm.

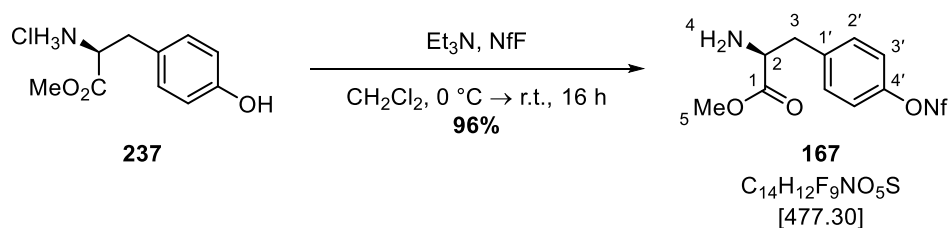
¹³C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 150.8$ (1 C, 1-*C*), 148.4 (1 C, 3-*C*), 130.8 (1 C, 5-*C*), 114.8 (1 C, 6-*C*), 110.7 (1 C, 4-*C*), 107.5 (1 C, 2-*C*) ppm. The signals of the C₄F₉ group could not be detected.

¹⁹F NMR: (CDCl₃, 282 MHz) $\delta = -80.6$ (t, ³*J* = 9.7 Hz, 3 F, CF₃), -109.1 (mc, 2 F, SO₂CF₂CF₂C₂F₅), -120.9 (mc, 2 F, CF₂CF₃), -125.8 (mc, 2 F, SO₂CF₂C₃F₇) ppm.

HRMS: (ESI+) *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₀H₇F₉NO₃S: 391.9997; found: 391.9990.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 3488$ (w), 3403 (w), 1628 (m), 1581 (w), 1494 (w), 1465 (w), 1416 (m), 1352 (w), 1224 (w), 1196 (s), 1141 (s), 1110 (w), 1034 (m), 1012 (w), 996 (w), 948 (s), 853 (m), 797 (m), 770 (w), 739 (w), 720 (w), 696 (w), 680 (m), 654 (w), 612 (w), 585 (s), 508 (m), 450 (w) cm⁻¹.

Methyl (*S*)-2-Amino-3-(4-(((perfluorobutyl)sulfonyl)oxy)phenyl)propanoate (**167**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Phenol 237 (98%)	231.68	1.00	0.846	200	-	-
Et ₃ N	101.19	3.5	3.0	-	0.73	0.41
NfF	302.09	1.5	1.3	-	1.68	0.23

Phenol **237** (200 mg, 846 μmol , 1.00 eq.) was suspended in CH_2Cl_2 (2.8 mL) under an argon atmosphere. Et_3N (0.41 mL, 3.0 mmol, 3.5 eq.) and NfF (0.23 mL, 1.3 mmol, 1.5 eq.) were added at 0 °C and the solution was stirred for 15 min at this temperature and then for 16 h at r.t. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (5 mL) and the organic layer was washed with H_2O (3 X 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (EtOAc) to yield nonaflate **167** (389 mg, 815 μmol , 96%) as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.19$ (EtOAc).

^1H NMR: (CDCl_3 , 500 MHz) $\delta = 7.29$ (ddd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, $^5J = 2.1$ Hz, 2 H, 2'-H), 7.22 (ddd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 2.8$ Hz, $^5J = 2.2$ Hz, 2 H, 3'-H), 3.74–3.71 (m, 1 H, 2-H), 3.71 (s, 3 H, 5-H), 3.09 (dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H, 3-H), 2.89 (dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, 3-H) ppm. The signal of 4-H could not be detected.

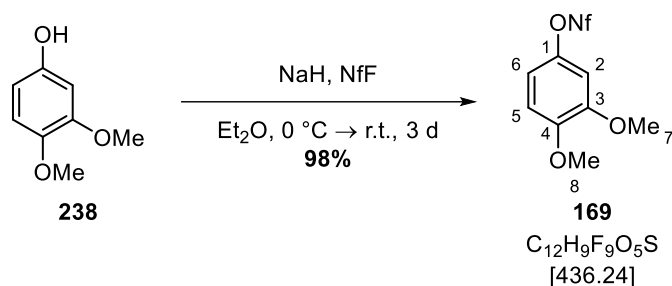
^{13}C NMR: (CDCl_3 , 126 MHz) $\delta = 175.2$ (1 C, 1-C), 148.8 (1 C, 4'-C), 138.2 (1 C, 1'-C), 131.2 (2 C, 2'-C), 121.5 (2 C, 3'-C), 55.7 (1 C, 2-C), 52.3 (1 C, 5-C), 40.4 (1 C, 3-C) ppm. The signals of the C_4F_9 group could not be detected.

^{19}F NMR: (CDCl_3 , 282 MHz) $\delta = -80.6$ (t, $^3J = 9.8$ Hz, 3 F, CF_3), -109.0 (mc, 2 F, $\text{SO}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{C}_2\text{F}_5$), -120.9 (mc, 2 F, CF_2CF_3), -125.8 (mc, 2 F, $\text{SO}_2\text{CF}_2\text{C}_3\text{F}_7$) ppm.

HRMS: (ESI+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_9\text{NO}_5\text{S}$: 478.0365; found: 478.0355.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 3381$ (w), 2956 (w), 1737 (m), 1599 (w), 1501 (w), 1422 (m), 1352 (w), 1289 (w), 1227 (w), 1198 (s), 1139 (m), 1034 (w), 1014 (m), 890 (s), 833 (w), 802 (w), 737 (w), 690 (w), 652 (w), 586 (m), 530 (w) cm^{-1} .

3,4-Dimethoxyphenyl Perfluorobutane-1-sulfonate (**169**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Phenol 238	154.17	1.00	1.30	200	-	-
NaH (60% in mineral oil)	23.99	1.9	2.4	97	-	-
NfF	302.09	1.4	1.8	-	1.68	0.33

Phenol **238** (200 mg, 1.30 mmol, 1.00 eq.) was suspended in Et₂O (0.65 mL) under an argon atmosphere. A suspension of NaH (60% in mineral oil, 67 mg, 1.7 mmol, 1.3 eq.) in Et₂O (5.2 mL) was added dropwise at 0 °C and the solution was stirred for 15 min at this temperature. NfF (0.33 mL, 1.8 mmol, 1.4 eq.) was added and the suspension was allowed to reach r.t. over 16 h. Again, NaH (60% in mineral oil, 30 mg, 0.75 mmol, 0.58 eq.) was added and the suspension was stirred for another 24 h. H₂O (5.0 mL) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 X 5 mL). The combined organic layers were washed with NaOH_(aq) (2 M, 10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 8:1) to yield nonaflate **169** (557 mg, 1.28 mmol, 98%) as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.26$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 6.86\text{--}6.85$ (m, 2 H, 5-*H*, 6-*H*), 6.78 (t, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H, 2-*H*), 3.90 (s, 3 H, 7-*H*), 3.89 (s, 3 H, 8-*H*) ppm.

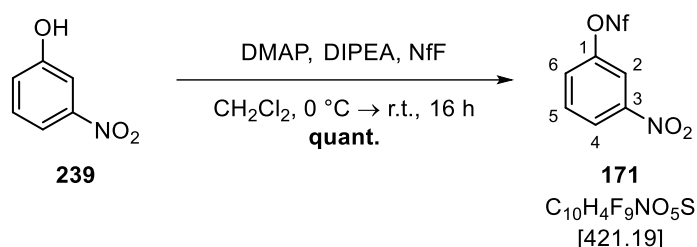
¹³C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 149.9$ (1 C, 4-*C*), 149.0 (1 C, 3-*C*), 143.3 (1 C, 1-*C*), 113.1 (1 C, 6-*C*), 111.2 (1 C, 5-*C*), 105.6 (1 C, 2-*C*), 56.4 (1 C, OCH₃), 56.4 (1 C, OCH₃) ppm. The signals of the C₄F₉ group could not be detected.

¹⁹F NMR: (CDCl₃, 282 MHz) $\delta = -80.6$ (t, $^3J = 9.9$ Hz, 3 F, CF₃), -108.9 (m_c, 2 F, SO₂CF₂CF₂C₂F₅), -120.8 (m_c, 2 F, CF₂CF₃), -125.8 (m_c, 2 F, SO₂CF₂C₃F₇) ppm.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for C₁₂H₉F₉O₅S: 436.0027; found: 436.0027.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 2943$ (w), 2842 (w), 1610 (w), 1509 (m), 1465 (w), 1420 (m), 1352 (w), 1229 (w), 1198 (s), 1139 (m), 1121 (w), 1027 (s), 941 (s), 854 (m), 796 (m), 768 (w), 738 (m), 692 (w), 651 (w), 629 (w), 609 (w), 586 (s), 517 (w), 491 (w) cm⁻¹.

3-Nitrophenyl Perfluorobutane-1-sulfonate (**171**)



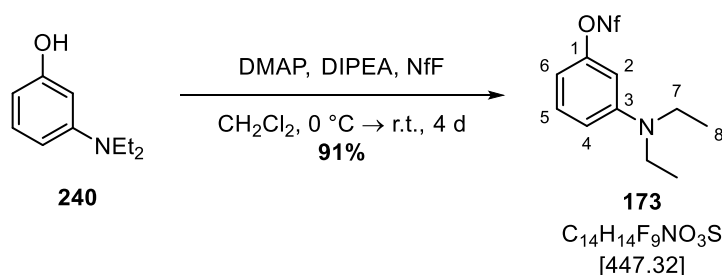
Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Phenol 239 (99%)	139.11	1.00	1.42	200	-	-
DMAP	122.17	0.05	0.07	9	-	-
DIPEA	129.25	1.2	1.7	-	0.76	0.29
NfF	302.09	1.1	1.6	-	1.68	0.28

Phenol **239** (200 mg, 1.42 mmol, 1.00 eq.) and DMAP (9 mg, 0.07 mmol, 5 mol%) were dissolved in CH₂Cl₂ (2.2 mL) under an argon atmosphere. DIPEA (0.29 mL, 1.7 mmol, 1.2 eq.) was added at r.t. and NfF (0.28 mL, 1.6 mmol, 1.1 eq.) was added at 0 °C. The solution was allowed to reach room temperature over 16 h and poured into H₂O (5.0 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 X 5 mL), the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 10:1) to yield nonaflate **171** (605 mg, 1.44 mmol, quant.) as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.49$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

- ¹H NMR:** (CDCl₃, 500 MHz) δ = 8.31 (ddd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 2.1, 1.3 Hz, 1 H, 4-*H*), 8.18 (t, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1 H, 2-*H*), 7.71 (t, ³*J* = 8.1 Hz, 1 H, 5-*H*), 7.66 (ddd, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 2.4, 1.2 Hz, 1 H, 6-*H*) ppm.
- ¹³C NMR:** (CDCl₃, 126 MHz) δ = 149.6 (1 C, 1-*C*), 149.1 (1 C, 3-*C*), 131.3 (1 C, 5-*C*), 127.7 (1 C, 6-*C*), 123.5 (1 C, 4-*C*), 117.4 (1 C, 2-*C*) ppm. The signals of the C₄F₉ group could not be detected.
- ¹⁹F NMR:** (CDCl₃, 282 MHz) δ = -80.6 (t, ³*J* = 9.8 Hz, 3 F, CF₃), -108.3 (m_c, 2 F, SO₂CF₂CF₂C₂F₅), -120.7 (m_c, 2 F, CF₂CF₃), -125.7 (m_c, 2 F, SO₂CF₂C₃F₇) ppm.
- HRMS:** (FD+) *m/z* [M]⁺ calc. for C₁₀H₄F₉NO₅S: 420.9667; found: 420.9660.
- FT-IR:** (film) $\tilde{\nu}$ = 3110 (w), 1537 (s), 1474 (w), 1429 (m), 1352 (m), 1292 (w), 1229 (w), 1199 (s), 1168 (w), 1141 (m), 1081 (w), 1034 (m), 1010 (w), 934 (s), 893 (w), 847 (m), 803 (m), 766 (w), 734 (m), 698 (w), 681 (w), 662 (m), 621 (w), 584 (m), 516 (s) cm⁻¹.

3-(Diethylamino)phenyl Perfluorobutane-1-sulfonate (173)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Phenol 240 (97%)	165.24	1.00	1.17	200	-	-
DMAP	122.17	0.05	0.06	7	-	-
DIPEA	129.25	1.2	1.4	-	0.76	0.24
NfF	302.09	1.1	1.3	-	1.68	0.23

Phenol **240** (200 mg, 1.17 mmol, 1.00 eq.) and DMAP (7 mg, 0.06 mmol, 5 mol%) were dissolved in CH₂Cl₂ (1.8 mL) under an argon atmosphere. DIPEA (0.24 mL, 1.4 mmol, 1.2 eq.) was added at r.t. and NfF (0.23 mL, 1.3 mmol, 1.1 eq.) was added at 0 °C. The solution was

stirred for 10 min at this temperature and then for 4 d at r.t. The mixture was poured into H₂O (5.0 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 X 5 mL), the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1) to yield nonaflate **173** (476 mg, 1.06 mmol, 91%) as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.61$ (*n*-pentane/Et₂O 10:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 7.20$ (t, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, 5-*H*), 6.61 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H, 4-*H*), 6.49 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, 6-*H*), 6.45 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, 2-*H*), 3.34 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 4 H, 7-*H*), 1.17 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 6 H, 8-*H*) ppm.

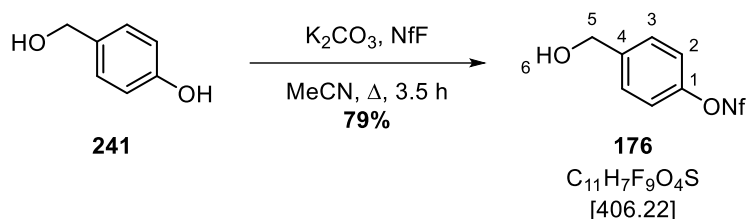
¹³C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 151.6$ (1 C, 1-*C*), 149.3 (1 C, 3-*C*), 130.5 (1 C, 5-*C*), 111.2 (1 C, 4-*C*), 107.0 (1 C, 6-*C*), 104.0 (1 C, 2-*C*), 44.7 (2 C, 7-*C*), 12.4 (3 C, 8-*C*) ppm. The signals of the C₄F₉ group could not be detected.

¹⁹F NMR: (CDCl₃, 282 MHz) $\delta = -80.6$ (t, $^3J = 9.8$ Hz, 3 F, CF₃), -109.2 (m_c, 2 F, SO₂CF₂CF₂C₂F₅), -120.9 (m_c, 2 F, CF₂CF₃), -125.8 (m_c, 2 F, SO₂CF₂C₃F₇) ppm.

HRMS: (ESI+) m/z [M+H]⁺ calc. for C₁₄H₁₅F₉NO₃S: 448.0623; found: 448.0618.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 2976$ (w), 2935 (w), 1617 (m), 1565 (w), 1505 (m), 1421 (m), 1380 (w), 1353 (w), 1229 (w), 1196 (s), 1141 (m), 1118 (w), 1078 (w), 1016 (m), 987 (w), 955 (m), 922 (w), 884 (m), 827 (w), 796 (w), 775 (w), 751 (w), 734 (m), 698 (w), 681 (m), 654 (w), 586 (s), 508 (m), 437 (w) cm⁻¹.

4-(Hydroxymethyl)phenyl Perfluorobutane-1-sulfonate (176)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Phenol 241	124.14	1.00	2.01	250	-	-
K ₂ CO ₃	138.21	1.50	3.02	418	-	-
NfF	302.09	1.1	2.2	-	1.68	0.40

Phenol **241** (250 mg, 2.01 mmol, 1.00 eq.), K₂CO₃ (418 mg, 3.02 mmol, 1.50 eq.), and NfF (0.40 mL, 2.2 mmol, 1.1 eq.) were dissolved in MeCN (4.0 mL), the suspension was heated to reflux and stirred for 3.5 h. The mixture was filtered over Celite[®] (Et₂O), the solvents were removed under reduced pressure, and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 2:1) to yield nonaflate **176** (643 mg, 1.58 mmol, 79%) as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.64$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 7.46$ (m_c, 2 H, 3-*H*), 7.28 (ddd, ³*J* = 8.7 Hz, ⁴*J* = 2.9 Hz, ⁵*J* = 2.1 Hz, 2 H, 2-*H*), 4.74 (d, ³*J* = 5.6 Hz, 2 H, 5-*H*), 1.77 (t, ³*J* = 5.8 Hz, 1 H, 6-*H*) ppm.

¹³C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 149.2$ (1 C, 1-*C*), 141.5 (1 C, 4-*C*), 128.6 (2 C, 3-*C*), 121.6 (2 C, 2-*C*), 64.3 (1 C, 5-*C*) ppm. The signals of the C₄F₉ group could not be detected.

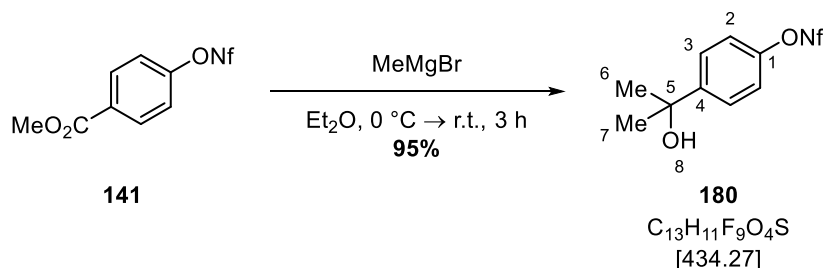
¹⁹F NMR: (CDCl₃, 282 MHz) $\delta = -80.6$ (t, ³*J* = 9.8 Hz, 3 F, CF₃), -108.9 (m_c, 2 F, SO₂CF₂CF₂C₂F₅), -120.9 (m_c, 2 F, CF₂CF₃), -125.8 (m_c, 2 F, SO₂CF₂C₃F₇) ppm.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for C₁₁H₇F₉O₄S: 405.9921; found: 405.9922.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 3318$ (br, w), 2880 (w), 1601 (w), 1502 (w), 1421 (m), 1353 (w), 1292 (w), 1227 (w), 1198 (s), 1139 (s), 1034 (w), 1011 (m), 889 (s),

831 (w), 798 (w), 737 (w), 687 (w), 652 (w), 615 (w), 585 (m), 527 (m),
491 (w), 444 (w) cm⁻¹.

4-(2-Hydroxypropan-2-yl)phenyl Perfluorobutane-1-sulfonate (**180**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Ester 141	424.23	1.00	0.471	200	-
MeMgBr (3 M in Et ₂ O)	-	2.2	1.1	-	0.35

Ester **141** (200 mg, 471 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in Et₂O (4.5 mL) under an argon atmosphere. MeMgBr (3 M in Et₂O, 0.35 mL, 1.1 mmol, 2.2 eq.) was added dropwise at 0 °C and the solution was stirred for 30 min at this temperature and then for 3 h at r.t. H₂O (2.5 mL) and brine (2.5 mL) were added to the mixture and the aqueous layer was extracted with Et₂O (5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 5:1) to yield alcohol **180** (194 mg, 447 μmol, 95%) as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.10$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 7.57$ (ddd, ³*J* = 9.0 Hz, ⁴*J* = 3.0 Hz, ⁵*J* = 2.2 Hz, 2 H, 3-*H*), 7.24 (ddd, ³*J* = 8.9 Hz, ⁴*J* = 2.9 Hz, ⁵*J* = 2.1 Hz, 2 H, 2-*H*), 1.74 (s, 1 H, 8-*H*), 1.59 (s, 6 H, 6-*H*, 7-*H*) ppm.

¹³C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 149.7$ (1 C, 4-*C*), 148.7 (1 C, 1-*C*), 126.6 (2 C, 3-*C*), 121.1 (2 C, 2-*C*), 72.4 (1 C, 5-*C*), 32.0 (2 C, 6-*C*, 7-*C*) ppm. The signals of the C₄F₉ group could not be detected.

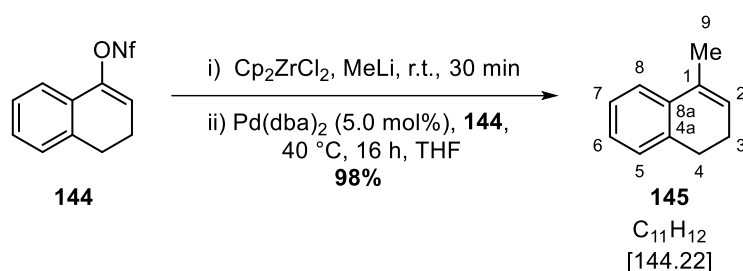
¹⁹F NMR: (CDCl₃, 282 MHz) $\delta = -80.6$ (t, ³*J* = 9.8 Hz, 3 F, CF₃), -109.0 (mc, 2 F, SO₂CF₂CF₂C₂F₅), -120.9 (mc, 2 F, CF₂CF₃), -125.8 (mc, 2 F, SO₂CF₂C₃F₇) ppm.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for C₁₃H₁₁F₉O₄S: 434.0234; found: 434.0214.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu}$ = 3379 (br, w), 2980 (w), 1598 (w), 1500 (w), 1424 (m), 1353 (w), 1291 (w), 1228 (w), 1200 (m), 1139 (s), 1035 (w), 1014 (m), 957 (w), 891 (s), 865 (w), 840 (m), 806 (w), 768 (w), 733 (m), 699 (w), 651 (w), 588 (m), 517 (w) cm⁻¹.

6.3.5 NEGISHI-type Cross Coupling Reactions

1-Methyl-3,4-dihydronaphthalene (**145**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 144	428.27	1.00	0.233	100	-
Cp ₂ ZrCl ₂ (98%)	292.32	0.60	0.14	42	-
MeLi (2 M in Et ₂ O)	-	1.4	0.32	-	0.16
Pd(dba) ₂	575.00	0.050	0.012	6.7	-

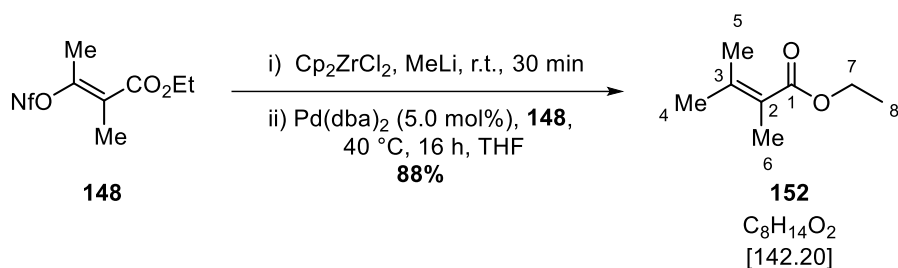
According to **GP 4**, Cp₂ZrCl₂ (42 mg, 0.14 mmol, 0.60 eq.) and MeLi (2 M in Et₂O, 0.16 mL, 0.32 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **144** (100 mg, 233 μmol, 1.00 eq.) and Pd(dba)₂ (6.7 mg, 12 μmol, 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane and dihydronaphthalene **145** (33 mg, 229 μmol, 98%) was obtained as a colourless oil.

TLC: R_f = 0.47 (*n*-pentane).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.25–7.10 (m, 4 H, 5-*H*, 6-*H*, 7-*H*, 8-*H*), 5.86 (m, 1 H, 2-*H*), 2.76 (t, ³*J* = 8.0 Hz, 2 H, 4-*H*), 2.30–2.20 (m, 2 H, 3-*H*), 2.06 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 3 H, 9-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[138]

Ethyl 2,3-Dimethylbut-2-enoate (152)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 148	426.25	1.0	0.23	99	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	0.71	0.16	49	-
MeLi (2 M in Et_2O)	-	1.4	0.32	-	0.16
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	575.00	0.050	0.012	6.7	-

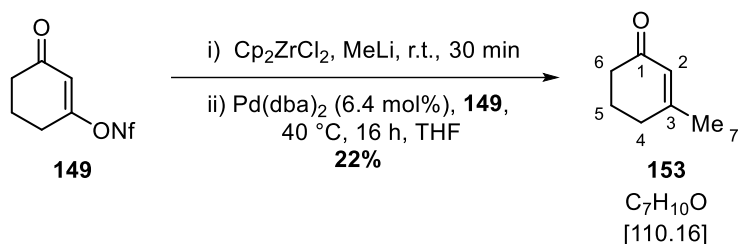
According to **GP 4**, Cp_2ZrCl_2 (49 mg, 0.16 mmol, 0.71 eq.) and MeLi (2 M in Et_2O , 0.16 mL, 0.32 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **148** (99 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.) and $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (6.7 mg, 12 μmol , 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane/ Et_2O 20:1 and ester **152** (29 mg, 203 μmol , 88%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.55$ (*n*-pentane/ Et_2O 10:1).

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 4.19$ (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, 7-*H*), 2.00 (s, 3 H, CH_3), 1.85 (s, 3 H, CH_3), 1.80 (s, 3 H, CH_3), 1.30 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H, 8-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[139]

3-Methylcyclohex-2-en-1-one (153)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 149	394.21	1.0	0.18	72	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	0.77	0.14	42	-
MeLi (2 M in Et_2O)	-	1.8	0.32	-	0.16
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	575.00	0.064	0.012	6.7	-

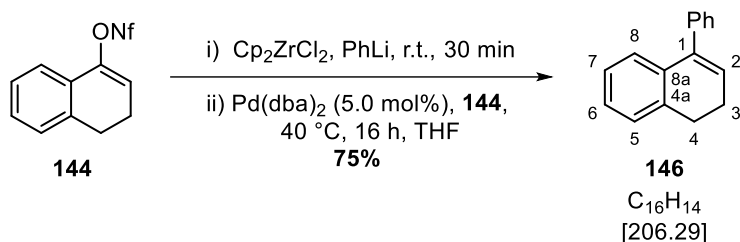
According to **GP 4**, Cp_2ZrCl_2 (42 mg, 0.14 mmol, 0.77 eq.) and MeLi (2 M in Et_2O , 0.16 mL, 0.32 mmol, 1.8 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **148** (72 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) and $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (6.7 mg, 12 μmol , 6.4 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane/ Et_2O 2:1 and enone **153** (4.4 mg, 40 μmol , 22%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.51$ (*n*-pentane/ Et_2O 1:1).

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 5.88$ (s, 1 H, 2-*H*), 2.34 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 2 H, 6-*H*), 2.28 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2 H, 4-*H*), 2.05–1.92 (m, 5 H, 5-*H*, 7-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[140]

1-Phenyl-3,4-dihydronaphthalene (**146**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 144	428.27	1.00	0.233	100	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	0.60	0.14	42	-
PhLi (1.9 M in Bu_2O)	-	1.4	0.32	-	0.17
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	575.00	0.050	0.012	6.7	-

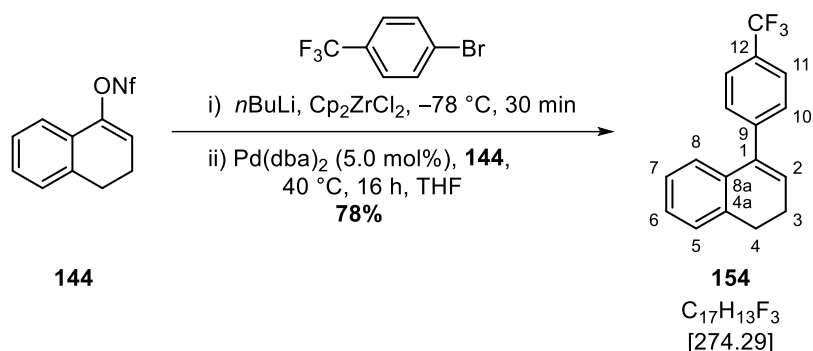
According to **GP 4**, Cp_2ZrCl_2 (42 mg, 0.14 mmol, 0.60 eq.) and PhLi (1.9 M in Bu_2O , 0.17 mL, 0.33 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **144** (100 mg, 0.233 mmol, 1.00 eq.) and $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (6.7 mg, 12 μmol , 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane and dihydronaphthalene **146** (36 mg, 175 μmol , 75%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.30$ (*n*-pentane).

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7.39\text{--}7.33$ (m, 5 H, Ph-*H*), 7.23–7.07 (m, 3 H, 6-*H*, 7-*H*, 8-*H*), 7.00 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, 5-*H*), 6.09 (t, $^3J = 4.7$ Hz, 1 H, 2-*H*), 2.86 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H, 4-*H*), 2.52–2.28 (m, 2 H, 3-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[141]

1-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalene (154)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Nonaflate 144	428.27	1.00	0.233	100	-	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	0.70	0.16	49	-	-
$n\text{BuLi}$ (2.5 M in <i>n</i> -hexane)	-	1.4	0.33	-	-	0.13
1-Bromo-4-(trifluoromethyl)benzene (99%)	225.01	1.4	0.33	-	1.61	0.046
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	575.00	0.050	0.012	6.7	-	-

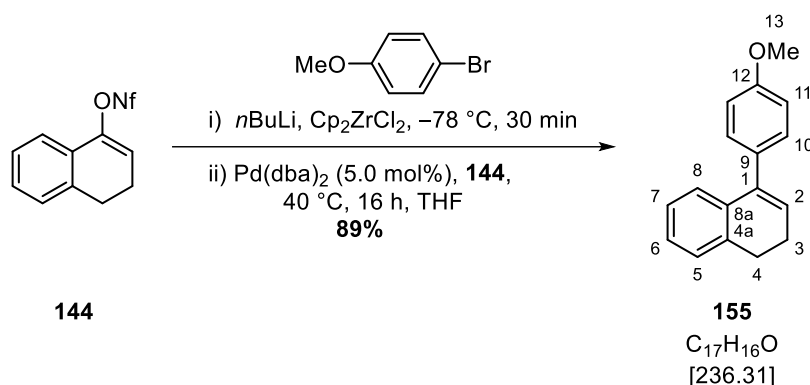
1-Bromo-4-(trifluoromethyl)benzene (46.2 μL , 327 μmol , 1.40 eq.) was dissolved in THF (1.6 mL) under an argon atmosphere and $n\text{BuLi}$ (2.5 M in *n*-hexane, 0.13 mL, 0.33 mmol, 1.4 eq.) was added dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was stirred for 30 min. According to **GP 4**, Cp_2ZrCl_2 (49 mg, 0.16 mmol, 0.70 eq.) was added to the generated organolithium species at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and the solution was stirred for 30 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The cross coupling was performed with nonaflate **144** (100 mg, 0.233 mmol, 1.00 eq.) and $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (6.7 mg, 12 μmol , 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane and dihydronaphthalene **154** (50 mg, 182 μmol , 78%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.49$ (*n*-pentane).

¹H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7.63$ (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H, 11-*H*), 7.46 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H, 10-*H*), 7.23–7.07 (m, 3 H, 6-*H*, 7-*H*, 8-*H*), 6.92 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, 5-*H*), 6.13 (t, $^3J = 4.7$ Hz, 1 H, 2-*H*), 2.87 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H, 4-*H*), 2.52–2.36 (m, 2 H, 3-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[142]

1-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydronaphthalene (155)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Nonaflate 144	428.27	1.00	0.233	100	-	-
Cp ₂ ZrCl ₂ (98%)	292.32	0.70	0.16	49	-	-
<i>n</i> BuLi (2.5 M in <i>n</i> -hexane)	-	1.4	0.33	-	-	0.13
4-Bromoanisole (98%)	187.04	1.4	0.33	-	1.49	0.042
Pd(dba) ₂	575.00	0.050	0.012	6.7	-	-

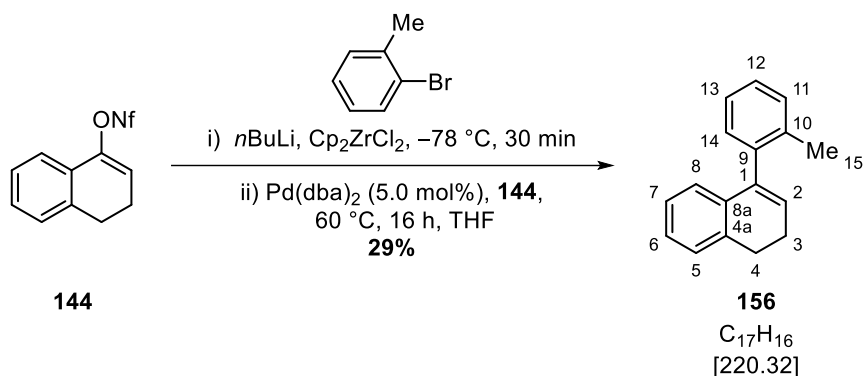
4-Bromoanisole (41.9 μ L, 327 μ mol, 1.40 eq.) was dissolved in THF (1.6 mL) under an argon atmosphere and *n*BuLi (2.5 M in *n*-hexane, 0.13 mL, 0.33 mmol, 1.4 eq.) was added dropwise at -78 °C. The solution was stirred for 30 min. According to **GP 4**, Cp₂ZrCl₂ (49 mg, 0.16 mmol, 0.70 eq.) was added to the generated organolithium species at -78 °C and the solution was stirred for 30 min at -78 °C. The cross coupling was performed with nonaflate **144** (100 mg, 0.233 mmol, 1.00 eq.) and Pd(dba)₂ (6.7 mg, 12 μ mol, 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane \rightarrow *n*-pentane/Et₂O 50:1 and dihydronaphthalene **155** (49 mg, 207 μ mol, 89%) was obtained as a yellow solid.

TLC: $R_f = 0.10$ (*n*-pentane).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 7.28$ (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2 H, 10-*H*), 7.23–7.07 (m, 3 H, 6-*H*, 7-*H*, 8-*H*), 7.02 (d, ³*J* = 7.3 Hz, 1 H, 5-*H*), 6.92 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2 H, 11-*H*), 6.05 (t, ³*J* = 4.7 Hz, 1 H, 2-*H*), 3.85 (s, 3 H, 13-*H*), 2.85 (t, ³*J* = 7.9 Hz, 2 H, 4-*H*), 2.39 (td, ³*J* = 7.9, 5.0 Hz, 2 H, 3-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[143]

1-(*o*-Tolyl)-3,4-dihydronaphthalene (156)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Nonaflate 144	428.27	1.00	0.233	100	-	-
Cp ₂ ZrCl ₂ (98%)	292.32	0.70	0.16	49	-	-
<i>n</i> BuLi (2.5 M in <i>n</i> -hexane)	-	1.4	0.33	-	-	0.13
2-Bromotoluene (99%)	171.04	1.4	0.33	-	1.42	0.040
Pd(dba) ₂	575.00	0.050	0.012	6.7	-	-

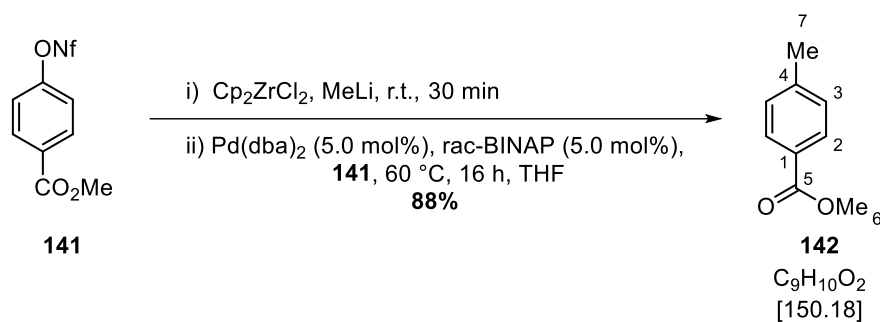
2-Bromotoluene (39.7 μ L, 327 μ mol, 1.40 eq.) was dissolved in THF (1.6 mL) under an argon atmosphere and *n*BuLi (2.5 M in *n*-hexane, 0.13 mL, 0.33 mmol, 1.4 eq.) was added dropwise at -78 °C. The solution was stirred for 30 min. According to **GP 4**, Cp₂ZrCl₂ (49 mg, 0.16 mmol, 0.70 eq.) was added to the generated organolithium species at -78 °C and the solution was stirred for 30 min at -78 °C. The cross coupling was performed with nonaflate **144** (100 mg, 0.233 mmol, 1.00 eq.) and Pd(dba)₂ (6.7 mg, 12 μ mol, 5.0 mol%) at 60 °C for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane and dihydronaphthalene **156** (15 mg, 68 μ mol, 29%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.32$ (*n*-pentane).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 7.25\text{--}7.00$ (m, 7 H, 6-*H*, 7-*H*, 8-*H*, 11-*H*, 12-*H*, 13-*H*, 14-*H*), 6.61 (d, ³*J* = 7.5 Hz, 1 H, 5-*H*), 5.93 (t, ³*J* = 4.5 Hz, 1 H, 2-*H*), 2.94–2.83 (m, 2 H, 4-*H*), 2.48–2.39 (m, 2 H, 3-*H*), 2.10 (s, 3 H, 15-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[144]

Methyl 4-Methylbenzoate (**142**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 141	434.23	1.0	0.23	99	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	0.71	0.16	48	-
MeLi (1.6 M in Et_2O)	-	1.4	0.32	-	0.20
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	575.00	0.050	0.011	6.6	-
rac-BINAP (98%)	622.67	0.050	0.011	7.3	-

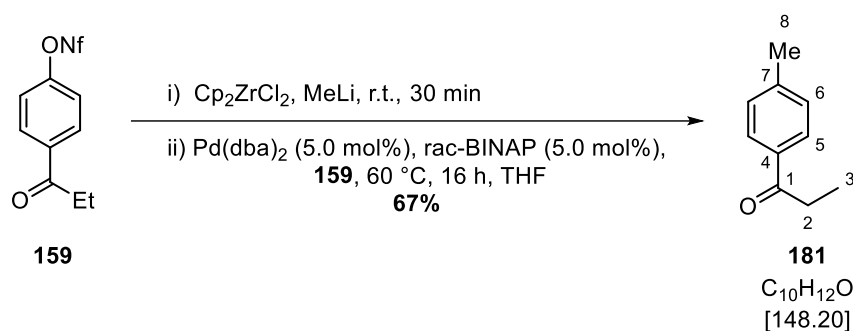
According to **GP 4**, Cp_2ZrCl_2 (48 mg, 0.16 mmol, 0.71 eq.) and MeLi (1.6 M in Et_2O , 0.20 mL, 0.32 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **141** (99 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (6.6 mg, 11 μmol , 5.0 mol%), and rac-BINAP (7.3 mg, 11 μmol , 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane/ Et_2O 20:1 and ester **142** (30 mg, 200 μmol , 88%) was obtained as a colourless solid.

TLC: $R_f = 0.61$ (*n*-pentane/ Et_2O 10:1).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7.93$ (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H, 2-*H*), 7.24 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, 3-*H*), 3.90 (s, 3 H, 6-*H*), 2.41 (s, 3 H, 7-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[145]

1-(*p*-Tolyl)propan-1-one (**181**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 159	432.26	1.00	0.231	100	-
Cp ₂ ZrCl ₂ (98%)	292.32	0.70	0.16	48	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	1.4	0.32	-	0.20
Pd(dba) ₂	575.00	0.050	0.011	6.6	-
rac-BINAP (98%)	622.67	0.050	0.011	7.3	-

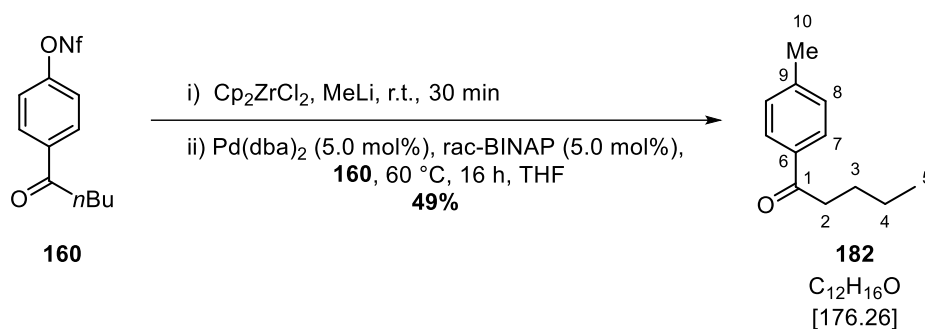
According to **GP 4**, Cp₂ZrCl₂ (48 mg, 0.16 mmol, 0.70 eq.) and MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.20 mL, 0.32 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **159** (100 mg, 0.231 mmol, 1.00 eq.), Pd(dba)₂ (6.6 mg, 11 μmol, 5.0 mol%), and rac-BINAP (7.3 mg, 11 μmol, 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane/Et₂O 20:1 and ketone **181** (23 mg, 155 μmol, 67%) was obtained as a colourless oil.

TLC: R_f = 0.44 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.87 (d, ³J = 7.9 Hz, 2 H, 5-*H*), 7.25 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H, 6-*H*), 2.98 (q, ³J = 7.2 Hz, 2 H, 2-*H*), 2.41 (s, 3 H, 8-*H*), 1.22 (t, ³J = 7.3 Hz, 3 H, 3-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[146]

1-(*p*-Tolyl)pent-1-one (182)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 160	460.31	1.00	0.230	106	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	0.70	0.16	48	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	1.4	0.32	-	0.20
Pd(dba) ₂	575.00	0.050	0.011	6.6	-
rac-BINAP (98%)	622.67	0.050	0.011	7.3	-

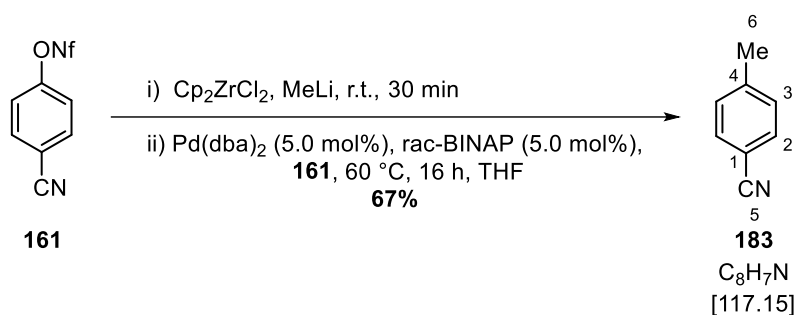
According to **GP 4**, Cp_2ZrCl_2 (48 mg, 0.16 mmol, 0.70 eq.) and MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.20 mL, 0.32 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **160** (106 mg, 0.230 mmol, 1.00 eq.), Pd(dba)₂ (6.6 mg, 11 μmol, 5.0 mol%), and rac-BINAP (7.3 mg, 11 μmol, 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane/Et₂O 20:1 and ketone **182** (20 mg, 114 μmol, 49%) was obtained as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.47$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 7.86$ (d, ³*J* = 7.9 Hz, 2 H, 7-*H*), 7.25 (m_c, 2 H, 8-*H*), 2.94 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 2 H, 2-*H*), 2.41 (s, 3 H, 10-*H*), 1.71 (p, ³*J* = 7.5 Hz, 2 H, 3-*H*), 1.41 (m_c, 2 H, 4-*H*), 0.95 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 3 H, 5-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[147]

4-Methylbenzonitrile (**183**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 161	401.20	1.0	0.23	92	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	0.70	0.16	48	-
MeLi (1.6 M in Et_2O)	-	1.4	0.32	-	0.20
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	575.00	0.050	0.011	6.6	-
rac-BINAP (98%)	622.67	0.050	0.011	7.3	-

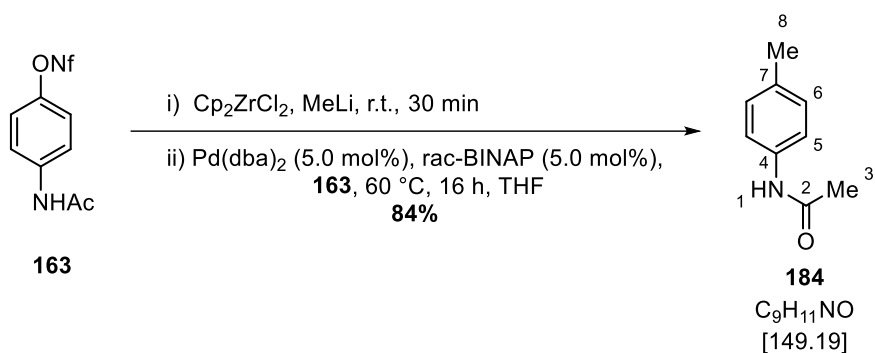
According to **GP 4**, Cp_2ZrCl_2 (48 mg, 0.16 mmol, 0.70 eq.) and MeLi (1.6 M in Et_2O , 0.20 mL, 0.32 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **161** (92 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (6.6 mg, 11 μmol , 5.0 mol%), and rac-BINAP (7.3 mg, 11 μmol , 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane/ Et_2O 20:1 and nitrile **183** (18 mg, 154 μmol , 67%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.50$ (*n*-pentane/ Et_2O 10:1).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7.55$ (d, $^3J = 7.8$ Hz, 2 H, 2-*H*), 7.27 (m_c, 2 H, 3-*H*), 2.42 (s, 3 H, 6-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[148]

***N*-(*p*-Tolyl)acetamide (**184**)**



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 163	433.24	1.00	0.231	100	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	0.70	0.16	48	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	1.4	0.32	-	0.20
Pd(dba) ₂	575.00	0.050	0.011	6.6	-
rac-BINAP (98%)	622.67	0.050	0.011	7.3	-

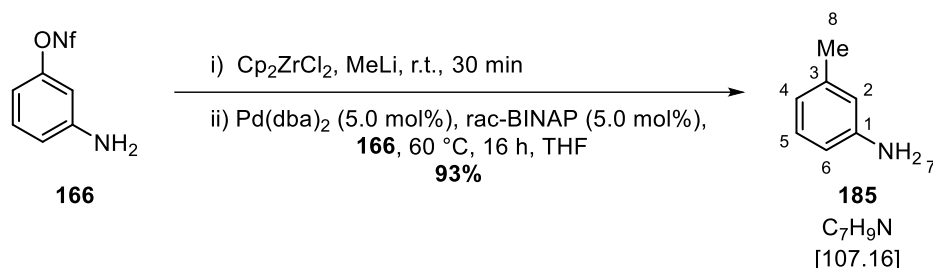
According to **GP 4**, Cp_2ZrCl_2 (48 mg, 0.16 mmol, 0.70 eq.) and MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.20 mL, 0.32 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **163** (100 mg, 0.231 mmol, 1.00 eq.), Pd(dba)₂ (6.6 mg, 11 μmol, 5.0 mol%), and rac-BINAP (7.3 mg, 11 μmol, 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was Et₂O and amide **184** (29 mg, 194 μmol, 84%) was obtained as a colourless solid.

TLC: $R_f = 0.33$ (Et₂O).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 7.37$ (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2 H, 5-*H*), 7.12 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2 H, 6-*H*), 7.05 (s, br, 1 H, 1-*H*), 2.31 (s, 3 H, 8-*H*), 2.16 (s, 3 H, 3-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[149]

***m*-Toluidine (185)**



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 166	391.21	1.0	0.23	90	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	0.70	0.16	48	-
MeLi (1.87 M in Et_2O)	-	1.4	0.32	-	0.17
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	575.00	0.050	0.011	6.6	-
rac-BINAP (98%)	622.67	0.050	0.011	7.3	-

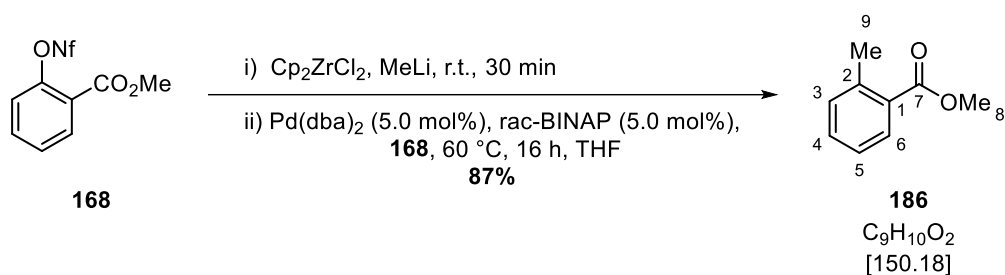
According to **GP 4**, Cp_2ZrCl_2 (48 mg, 0.16 mmol, 0.70 eq.) and MeLi (1.87 M in Et_2O , 0.17 mL, 0.32 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **166** (90 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (6.6 mg, 11 μmol , 5.0 mol%), and rac-BINAP (7.3 mg, 11 μmol , 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane/ Et_2O 5:1 and *m*-toluidine (**185**, 23 mg, 215 μmol , 93%) was obtained as an orange oil.

TLC: $R_f = 0.26$ (*n*-pentane/ EtOAc 5:1).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7.04$ (t, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, 6-*H*), 6.63–6.45 (m, 3 H, 2-*H*, 4-*H*, 5-*H*), 3.59 (s, br, 2 H, 7-*H*), 2.26 (s, 3 H, 8-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[150]

Methyl 2-Methylbenzoate (**186**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 168	434.23	1.00	0.230	100	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	0.70	0.16	48	-
MeLi (1.6 M in Et_2O)	-	1.4	0.32	-	0.20
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	575.00	0.050	0.011	6.6	-
rac-BINAP (98%)	622.67	0.050	0.011	7.3	-

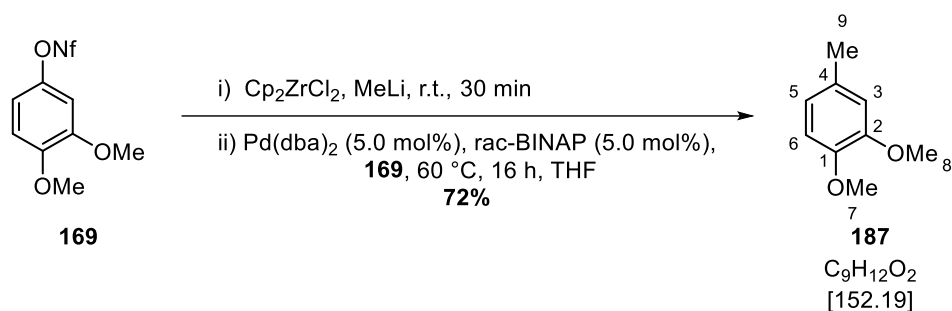
According to **GP 4**, Cp_2ZrCl_2 (48 mg, 0.16 mmol, 0.70 eq.) and MeLi (1.6 M in Et_2O , 0.20 mL, 0.32 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **168** (100 mg, 0.230 mmol, 1.00 eq.), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (6.6 mg, 11 μmol , 5.0 mol%), and rac-BINAP (7.3 mg, 11 μmol , 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane/ Et_2O 20:1 and ester **186** (30 mg, 200 μmol , 87%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.58$ (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7.91$ (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, 6-*H*), 7.40 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, 4-*H*), 7.26–7.20 (m, 2 H, 3-*H*, 5-*H*), 3.89 (s, 3 H, 8-*H*), 2.60 (s, 3 H, 9-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[151]

1,2-Dimethoxy-4-methylbenzene (**187**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 169	436.24	1.00	0.229	100	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	0.70	0.16	48	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	1.4	0.32	-	0.20
Pd(dba) ₂	575.00	0.050	0.011	6.6	-
rac-BINAP (98%)	622.67	0.050	0.011	7.3	-

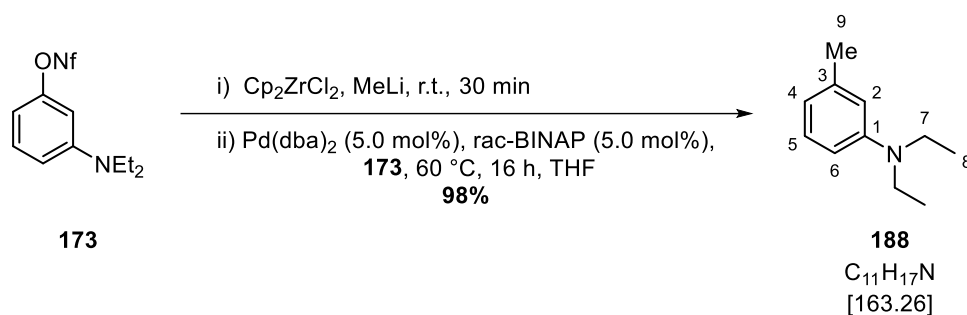
According to **GP 4**, Cp_2ZrCl_2 (48 mg, 0.16 mmol, 0.70 eq.) and MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.20 mL, 0.32 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **169** (100 mg, 0.229 mmol, 1.00 eq.), Pd(dba)₂ (6.6 mg, 11 μmol, 5.0 mol%), and rac-BINAP (7.3 mg, 11 μmol, 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane/Et₂O 20:1 and anisole **187** (25 mg, 164 μmol, 72%) was obtained as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.51$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 6.80\text{--}6.75$ (m, 1 H, *H*_{ar.}), $6.73\text{--}6.68$ (m, 2 H, *H*_{ar.}), 3.87 (s, 3 H, OCH₃), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 2.30 (s, 3 H, 9-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[152]

***N,N*-Diethyl-3-methylaniline (188)**



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 173	447.32	1.00	0.230	103	-
Cp ₂ ZrCl ₂ (98%)	292.32	0.70	0.16	48	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	1.4	0.32	-	0.20
Pd(dba) ₂	575.00	0.050	0.011	6.6	-
rac-BINAP (98%)	622.67	0.050	0.011	7.3	-

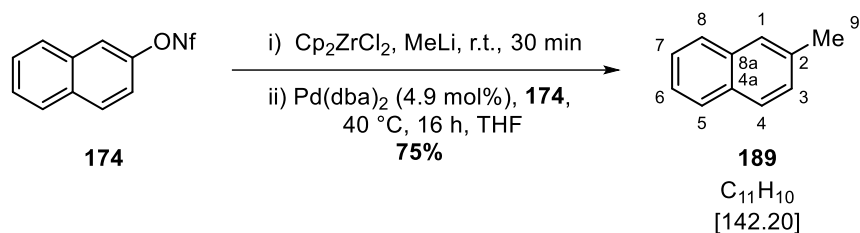
According to **GP 4**, Cp₂ZrCl₂ (48 mg, 0.16 mmol, 0.70 eq.) and MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.20 mL, 0.32 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **173** (103 mg, 0.230 mmol, 1.00 eq.), Pd(dba)₂ (6.6 mg, 11 μmol, 5.0 mol%), and rac-BINAP (7.3 mg, 11 μmol, 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane/Et₂O 20:1 and anisole **188** (37 mg, 227 μmol, 98%) was obtained as a yellow oil.

TLC: R_f = 0.66 (*n*-pentane/EtOAc 20:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.10 (t, ³J = 8.2 Hz, 1 H, 5-*H*), 6.58–6.42 (m, 3 H, 2-*H*, 4-*H*, 6-*H*), 3.34 (q, ³J = 7.1 Hz, 4 H, 7-*H*), 2.30 (s, 3 H, 9-*H*), 1.15 (t, ³J = 7.1 Hz, 6 H, 8-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[153]

2-Methylnaphthalene (189)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 174	426.25	1.00	0.235	100	-
Cp ₂ ZrCl ₂ (98%)	292.32	0.60	0.14	42	-
MeLi (2 M in Et ₂ O)	-	1.4	0.32	-	0.16
Pd(dba) ₂	575.00	0.049	0.011	6.6	-

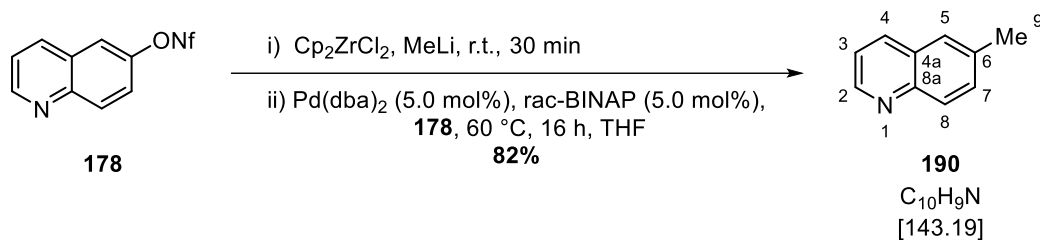
According to **GP 4**, Cp₂ZrCl₂ (42 mg, 0.14 mmol, 0.60 eq.) and MeLi (2 M in Et₂O, 0.16 mL, 0.32 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **174** (100 mg, 235 μmol, 1.00 eq.) and Pd(dba)₂ (6.6 mg, 11 μmol, 4.9 mol%) for 16 h at 40 °C. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane and naphthalene **189** (25 mg, 176 μmol, 75%) was obtained as a colourless solid.

TLC: $R_f = 0.47$ (*n*-pentane).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 7.82\text{--}7.71$ (m, 3 H, *H*_{ar.}), 7.61 (s, 1 H, *H*_{ar.}), 7.48–7.36 (m, 2 H, *H*_{ar.}), 7.32 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 1 H, *H*_{ar.}), 2.52 (s, 3 H, 9-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[154]

6-Methylquinoline (190)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonafate 178	427.24	1.0	0.23	98	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	0.70	0.16	48	-
MeLi (1.6 M in Et_2O)	-	1.4	0.32	-	0.20
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	575.00	0.050	0.011	6.6	-
rac-BINAP (98%)	622.67	0.050	0.011	7.3	-

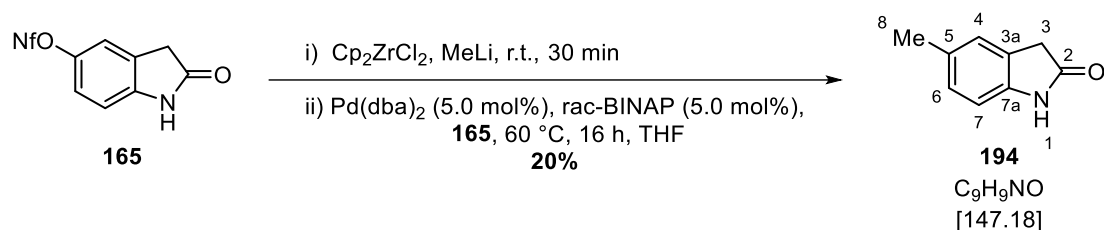
According to **GP 4**, Cp_2ZrCl_2 (48 mg, 0.16 mmol, 0.70 eq.) and MeLi (1.6 M in Et_2O , 0.20 mL, 0.32 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonafate **178** (98 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (6.6 mg, 11 μmol , 5.0 mol%), and rac-BINAP (7.3 mg, 11 μmol , 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane/ Et_2O 2:1 and quinoline **190** (27 mg, 189 μmol , 82%) was obtained as a pale yellow oil.

TLC: $R_f = 0.50$ (*n*-pentane/ Et_2O 1:1).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 8.85$ (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1 H, H_{ar}), 8.07 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, H_{ar}), 8.00 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, H_{ar}), 7.61–7.52 (m, 2 H, H_{ar}), 7.36 (dd, $^3J = 8.3, 4.2$ Hz, 1 H, H_{ar}), 2.55 (s, 3 H, 9-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[155]

5-Methylindolin-2-one (**194**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 165	431.23	1.0	0.23	99	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	0.70	0.16	48	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	1.4	0.32	-	0.20
Pd(dba) ₂	575.00	0.050	0.011	6.6	-
rac-BINAP (98%)	622.67	0.050	0.011	7.3	-

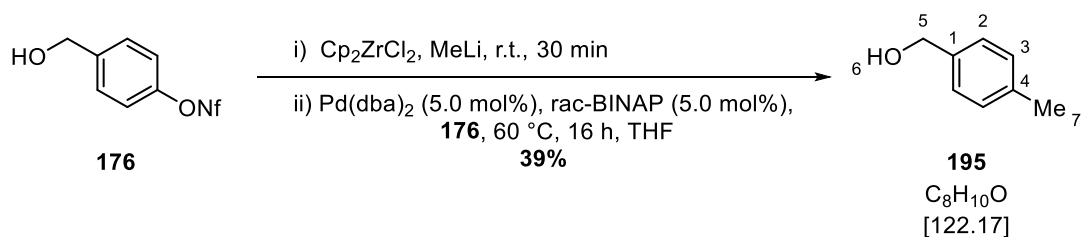
According to **GP 4**, Cp_2ZrCl_2 (48 mg, 0.16 mmol, 0.70 eq.) and MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.20 mL, 0.32 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **165** (99 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.), Pd(dba)₂ (6.6 mg, 11 μmol, 5.0 mol%), and rac-BINAP (7.3 mg, 11 μmol, 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane/EtOAc 2:1 and oxindole **194** (6.6 mg, 45 μmol, 20%) and nonaflate **165** (29 mg, 67 μmol, 29%) were obtained as an inseparable mixture as grey solid. The mixture was analysed via ¹H NMR spectroscopy.

TLC: $R_f = 0.39$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 7.58$ (s, br, 1 H, 1-*H*), 7.08–6.97 (m, 2 H, 4-*H*, 6-*H*), 6.74 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 1 H, 7-*H*), 3.50 (s, 2 H, 3-*H*), 2.32 (s, 3 H, 8-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[156]

***p*-Tolylmethanol (195)**



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 176	406.22	1.0	0.23	93	-
Cp ₂ ZrCl ₂ (98%)	292.32	1.3	0.30	89	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	2.6	0.59	-	0.37
Pd(dba) ₂	575.00	0.050	0.011	6.6	-
rac-BINAP (98%)	622.67	0.050	0.011	7.3	-

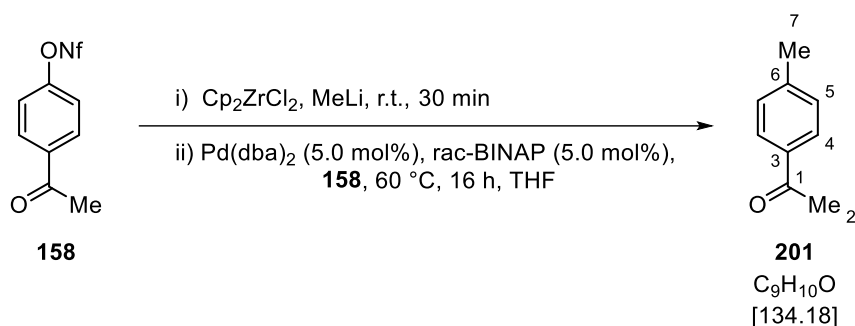
According to **GP 4**, Cp₂ZrCl₂ (89 mg, 0.30 mmol, 1.3 eq.) and MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.37 mL, 0.59 mmol, 2.6 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **176** (93 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.), Pd(dba)₂ (6.6 mg, 11 μmol, 5.0 mol%), and rac-BINAP (7.3 mg, 11 μmol, 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane/Et₂O 10:1 and alcohol **195** (11 mg, 90 μmol, 39%) was obtained as a yellow solid.

TLC: R_f = 0.72 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.29–7.23 (m, 2 H, 2-*H*), 7.17 (d, ³*J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-*H*), 4.65 (d, ³*J* = 5.4 Hz, 2 H, 5-*H*), 2.35 (s, 3 H, 7-*H*) ppm. The signal of 6-*H* could not be detected.

The analytical data is in accordance with the literature.^[157]

1-(*p*-Tolyl)ethan-1-one (201)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 158	418.23	1.0	0.23	96	-
Cp ₂ ZrCl ₂ (98%)	292.32	0.70	0.16	48	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	1.4	0.32	-	0.20
Pd(dba) ₂	575.00	0.050	0.011	6.6	-
rac-BINAP (98%)	622.67	0.050	0.011	7.3	-

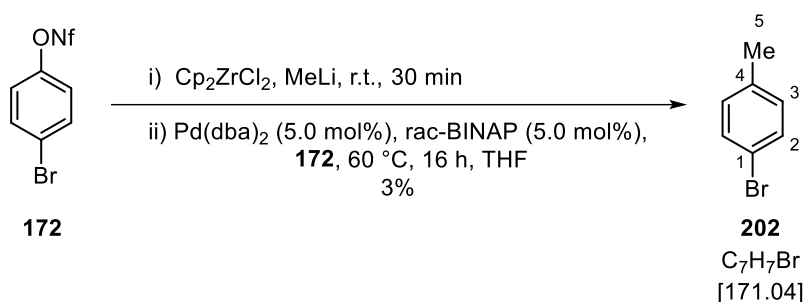
According to **GP 4**, Cp₂ZrCl₂ (48 mg, 0.16 mmol, 0.70 eq.) and MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.20 mL, 0.32 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (1.6 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **158** (96 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.), Pd(dba)₂ (6.6 mg, 11 μmol, 5.0 mol%), and rac-BINAP (7.3 mg, 11 μmol, 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane/Et₂O 10:1 and ketone **201** (8 mg) was obtained as a yellow oil which was contaminated with methyl addition side products.

TLC: R_f = 0.38 (*n*-pentane/Et₂O 10:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.86 (d, ³J = 7.9 Hz, 2 H, 4-*H*), 7.26 (d, ³J = 8.1 Hz, 2 H, 5-*H*), 2.58 (s, 3 H, 2-*H*), 2.41 (s, 3 H, 7-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[146]

1-Bromo-4-methylbenzene (202)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 172	455.09	1.00	0.756	344	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	0.701	0.530	158	-
MeLi (1.6 M in Et_2O)	-	1.4	1.1	-	0.66
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	575.00	0.050	0.038	22	-
rac-BINAP (98%)	622.67	0.050	0.038	24	-

According to **GP 4**, Cp_2ZrCl_2 (158 mg, 530 μmol , 0.701 eq.) and MeLi (1.6 M in Et_2O , 0.66 mL, 1.1 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (5.2 mL). The cross coupling was performed with nonaflate **172** (344 mg, 756 μmol , 1.00 eq.), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (22 mg, 38 μmol , 5.0 mol%), and rac-BINAP (24 mg, 38 μmol , 5.0 mol%) for 16 h. The eluent for flash column chromatography was *n*-pentane and bromide **202** (3.3 mg, 19 μmol , 3%) was obtained as a colourless solid.

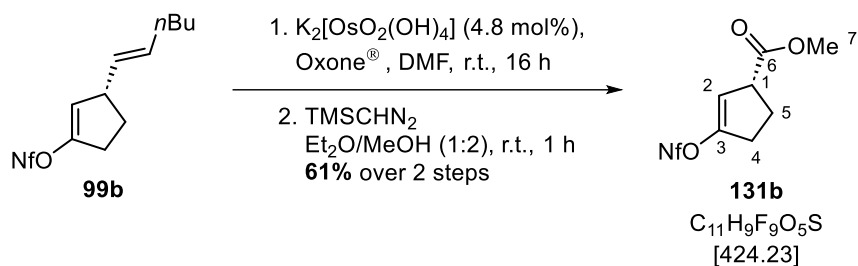
TLC: $R_f = 0.30$ (*n*-pentane).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7.48$ (d, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H, 2-*H*), 7.24 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H, 3-*H*), 2.39 (s, 3 H, 5-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[158]

6.3.6 Synthesis of the dienophile building block **90**

Methyl (*R*)-3-Nonaflylcyclopent-2-ene-1-carboxylate (**131b**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 99b	448.34	1.00	0.228	102	-
$K_2[OsO_2(OH)_4]$	368.43	0.048	0.011	4.0	-
Oxone [®]	307.38	4.42	1.01	309	-
TMSCHN ₂ (0.6 M in Et ₂ O)	-	5.3	1.2	-	2.0

$K_2[OsO_2(OH)_4]$ (4.0 mg, 11 μ mol, 4.8 mol%) and Oxone[®] (309 mg, 1.01 mmol, 4.42 eq.) were suspended in DMF (1.0 mL) under argon atmosphere and stirred for 30 min at r.t. Nonaflate **99b** (102 mg, 228 μ mol, 1.00 eq.) was added and the suspension was stirred for 16 h at r.t. The suspension was diluted with Et₂O (5.0 mL) and washed with Na₂SO_{3(aq)} (sat., 5.0 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 X 5.0 mL) and the combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, and filtered. After careful removal of the solvents, the volatile residue was dissolved in a mixture of Et₂O (1.0 mL) and MeOH (2.0 mL) under argon atmosphere. TMSCHN₂ (0.6 M in Et₂O, 2.0 mL, 1.2 mmol, 5.3 eq.) was added at 0 °C and the solution was stirred at r.t. for 1 h. The mixture was carefully adsorbed on a small amount of silica gel under reduced pressure and purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1) to yield ester **131b** (59 mg, 0.14 mmol, 61%) as a colourless, volatile oil, which rapidly turned black.

TLC: $R_f = 0.47$ (*n*-pentane/Et₂O 10:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 5.71$ (mc, 1 H, 2-*H*), 3.72 (s, 3 H, 7-*H*), 3.63 (mc, 1 H, 1-*H*), 2.78–2.55 (m, 2 H, 4-*H*), 2.41–2.22 (m, 2 H, 5-*H*) ppm.

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz) $\delta = 173.5$ (1 C, 6-*C*), 151.7 (1 C, 3-*C*), 115.9 (1 C, 2-*C*), 52.4 (1 C, 7-*C*), 46.1 (1 C, 1-*C*), 30.8 (1 C, 4-*C*), 24.4 (1 C, 5-*C*) ppm. The signals of the C₄F₉ group could not be detected.

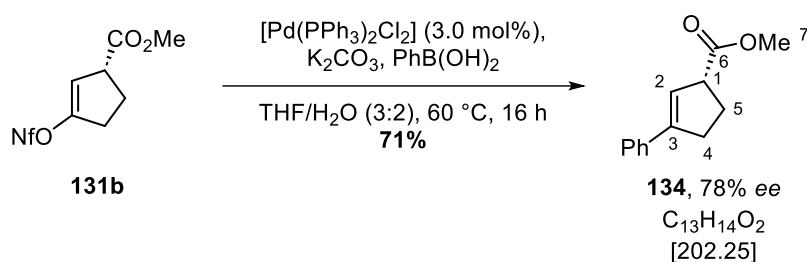
^{19}F NMR: (CDCl₃, 282 MHz) $\delta = -80.6$ (m_c, 3 F, CF₃), -109.4 (m_c, 2 F, SO₂CF₂CF₂C₂F₅), -121.1 (m_c, 2 F, CF₂CF₃), -125.8 (m_c, 2 F, SO₂CF₂C₃F₇) ppm.

HRMS: (ESI+) m/z [M+Na]⁺ calc. for C₁₁H₉F₉O₅SNa: 447.9952; found: 447.9961.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 2961$ (w), 1741 (m), 1662 (w), 1426 (m), 1339 (w), 1195 (s), 1133 (m), 1071 (w), 1032 (m), 906 (m), 848 (w), 795 (w), 737 (w), 697 (w), 653 (w), 581 (m), 525 (m), 447 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: Due to the rapid darkening, no optical rotation value could be measured.

Methyl (*R*)-3-Phenylcyclopent-2-ene-1-carboxylate (**134**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [μmol]	m [mg]
Nonaflate 131b	424.23	1.00	236	100
PhB(OH) ₂ (95%)	121.93	1.3	3.0 · 10 ²	39
[Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂] (99%)	701.90	0.030	7.1	5.0
K ₂ CO ₃	138.21	4.00	941	130

[Pd(PPh₃)₂Cl₂] (5.0 mg, 7.1 μmol, 3.0 mol%), phenylboronic acid (39 mg, 0.30 mmol, 1.3 eq.) and K₂CO₃ (130 mg, 941 μmol, 4.00 eq.) were dissolved in a mixture of THF (0.6 mL) and H₂O (0.4 mL) under argon atmosphere. Ester **131b** (100 mg, 236 μmol, 1.00 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at 60 °C for 16 h. NH₄Cl_(aq) (sat., 2.0 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 X 2.0 mL). The combined organic layers were washed with brine (5.0 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 10:1) to yield ester **134** (34 mg, 0.17 mmol, 71%) as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.31$ (*n*-pentane/Et₂O 10:1).

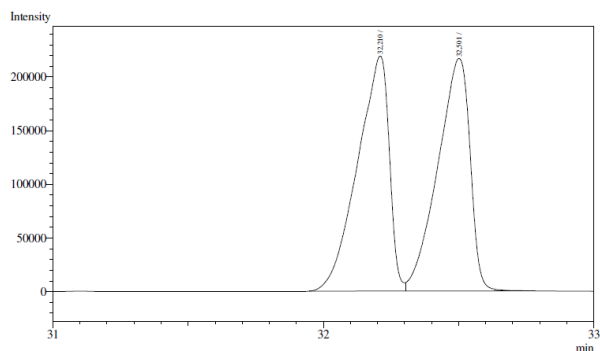
¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 7.46\text{--}7.39$ (m, 2 H, *o*-H_{ar.}), 7.33–7.26 (m, 2 H, *m*-H_{ar.}), 7.23 (m_c, 1 H, *p*-H_{ar.}), 6.11 (dt, ³*J* = 2.6 Hz, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1 H, 2-*H*), 3.77–3.70 (m, 1 H, 1-*H*), 3.69 (s, 3 H, 7-*H*), 2.93–2.79 (m, 1 H, 4-*H*), 2.72 (m_c, 1 H, 4-*H*), 2.30 (m_c, 2 H, 5-*H*) ppm.

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz) $\delta = 175.2$ (1 C, 6-*C*), 145.3 (1 C, 3-*C*), 135.9 (1 C, *i*-C_{ar.}), 128.5 (2 C, *m*-C_{ar.}), 127.8 (1 C, *p*-C_{ar.}), 126.0 (2 C, *o*-C_{ar.}), 123.2 (1 C, 2-*C*), 52.0 (1 C, 7-*C*), 51.2 (1 C, 1-*C*), 32.9 (1 C, 4-*C*), 26.9 (1 C, 5-*C*) ppm.

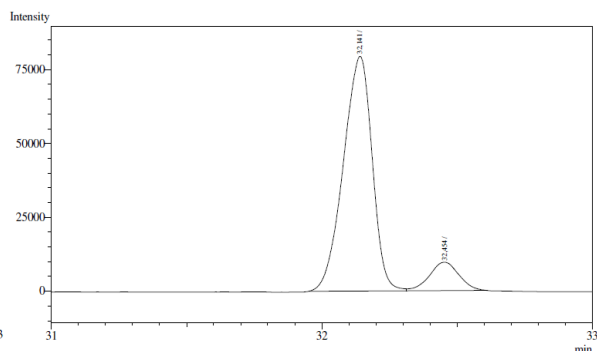
HRMS: (ESI+) *m/z* [M+Na]⁺ calc. for C₁₃H₁₄O₂Na: 225.0886; found: 225.0886.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 3058$ (w), 2950 (w), 2850 (w), 1731 (s), 1597 (w), 1494 (w), 1438 (m), 1335 (w), 1166 (s), 1073 (w), 1035 (m), 921 (w), 839 (w), 750 (s), 691 (m), 537 (w), 426 (w) cm⁻¹.

GC: (Cyclodextrin TA, TP 4) retention times: 32.1 min (major enantiomer), 32.5 min (minor enantiomer): 78% *ee*.

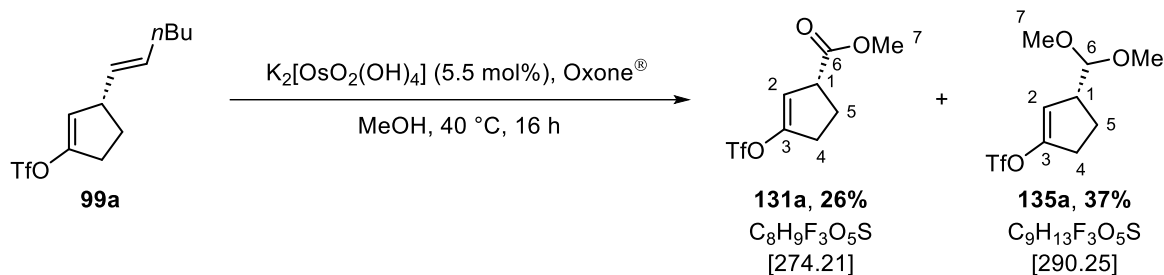


Peak#	Ret.Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	ID#	Cmpd Name
1	32.210	1788966	218590	49.884				
2	32.501	1797251	216469	50.116		V		
Total		3586217	435059					



Peak#	Ret.Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	ID#	Cmpd Name
1	32.141	590432	79424	88.994				
2	32.454	73023	9607	11.006		V		
Total		663455	89031					

Methyl (*R*)-3-Triflylcyclopent-2-ene-1-carboxylate (131a)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Triflate 99a	298.32	1.00	0.647	193	-
$K_2[OsO_2(OH)_4]$	368.43	0.055	0.035	13	-
Oxone [®]	307.38	6.089	3.939	1211	-

$K_2[OsO_2(OH)_4]$ (13 mg, 35 μ mol, 5.5 mol%) and Oxone[®] (1.21 g, 3.94 mmol, 6.09 eq.) were suspended in MeOH (2.0 mL) under argon atmosphere and stirred for 1 h at r.t. Triflate **99a** (193 mg, 647 μ mol, 1.00 eq.) in MeOH (1.5 mL) was added and the suspension was stirred for 16 h at 40 °C. The suspension was diluted with *n*-pentane (5.0 mL) and hydrochloric acid (1 M, 10 mL) was added. The organic layer was washed with hydrochloric acid (1 M, 3 X 5.0 mL) and brine (5.0 mL), dried over $MgSO_4$, and filtered. After careful removal of the solvents, the volatile residue was carefully adsorbed on a small amount of silica gel under reduced pressure and purified by flash column chromatography (*n*-pentane/ Et_2O 20:1, silica was deactivated with Et_3N) to yield ester **131a** (46 mg, 0.17 mmol, 26%) and acetal **135a** (70 mg, 0.24 mmol, 37%) as a colourless, volatile and inseparable mixture which rapidly turned black.

TLC: $R_f = 0.26$ (*n*-pentane/ Et_2O 10:1).

Ester 131a:

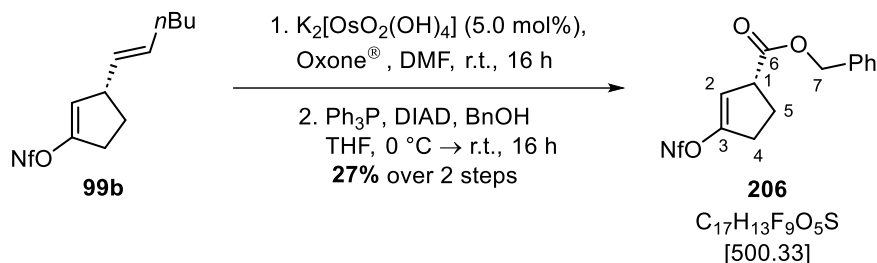
¹H NMR: ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 5.63$ (m_c, 1 H, 2-*H*), 3.65 (s, 3 H, 7-*H*), 3.60–3.51 (m, 1 H, 1-*H*), 2.66–2.46 (m, 2 H, 4-*H*), 2.33–2.18 (m, 2 H, 5-*H*) ppm.

Acetal 135a:

¹H NMR: ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 5.51$ (m_c, 1 H, 2-*H*), 4.07 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H, 6-*H*), 3.30 (s, 3 H, 7-*H*), 3.29 (s, 3 H, 7-*H*), 2.99 (m_c, 1 H, 1-*H*), 2.66–2.46 (m, 2 H, 4-*H*), 2.13–1.94 (m, 1 H, 5-*H*), 1.89–1.72 (m, 1 H, 5-*H*) ppm.

Due to the instability of the products, no further analytical data could be measured.

Benzyl (*R*)-3-Nonaflylcyclopent-2-ene-1-carboxylate (206)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Nonaflate 99b	448.34	1.00	1.08	485	-	-
$K_2[OsO_2(OH)_4]$	368.43	0.050	0.054	20	-	-
Oxone [®]	307.38	4.5	4.85	$1.49 \cdot 10^3$	-	-
BnOH	108.14	2.0	2.1	-	1.04	0.22
DIAD (98%)	202.21	2.3	2.4	-	1.03	0.48
Ph_3P	262.28	2.19	2.37	622	-	-

$K_2[OsO_2(OH)_4]$ (20 mg, 54 μ mol, 5.0 mol%) and Oxone[®] (1.49 g, 4.85 mmol, 4.5 eq.) were suspended in DMF (5.0 mL) under argon atmosphere and stirred for 30 min at r.t. Nonaflate **99b** (485 mg, 1.08 mmol, 1.00 eq.) was added and the suspension was stirred for 16 h at r.t. The suspension was diluted with Et₂O (25 mL) and washed with Na₂SO_{3(aq)} (sat., 25 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 X 25 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄, and filtered. After careful removal of the solvents, the volatile residue was directly used without further purification.

Ph_3P (622 mg, 2.37 mmol, 2.19 eq.) was dissolved in THF (2.2 mL) under argon atmosphere. DIAD (0.48 mL, 2.4 mmol, 2.3 eq.) was added at 0 °C and the solution was stirred for 15 min. A colourless precipitate was quickly formed and then a mixture of BnOH (0.22 mL, 2.1 mmol, 2.0 eq.) and the crude product in THF (2.0 mL) was added. The mixture was stirred at r.t. for 16 h and the volatiles were carefully removed under reduced pressure. Et₂O (2.5 mL) was added, the mixture was stored at -20 °C for 3 d and filtered over a plug of Celite[®] (cold Et₂O). The solvents were carefully removed under reduced pressure and the crude product was purified

by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 15:1) to yield ester **206** (146 mg, 291 μmol, 27%) as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.44$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 7.41\text{--}7.29$ (m, 5 H, *H*_{ar.}), 5.73 (q, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 2-*H*), 5.15 (s, 2 H, 7-*H*), 3.71–3.62 (m, 1 H, 1-*H*), 2.79–2.55 (m, 2 H, 4-*H*), 2.43–2.24 (m, 2 H, 5-*H*) ppm.

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz) $\delta = 172.9$ (1 C, 6-*C*), 151.8 (1 C, 3-*C*), 135.7 (1 C, *i*-*C*_{ar.}), 128.8 (2 C, *m*-*C*_{ar.}), 128.6 (1 C, *p*-*C*_{ar.}), 128.3 (2 C, *o*-*C*_{ar.}), 115.8 (1 C, 2-*C*), 67.1 (1 C, 7-*C*), 46.2 (1 C, 1-*C*), 30.8 (1 C, 4-*C*), 24.4 (1 C, 5-*C*) ppm. The signals of the C₄F₉ group could not be detected.

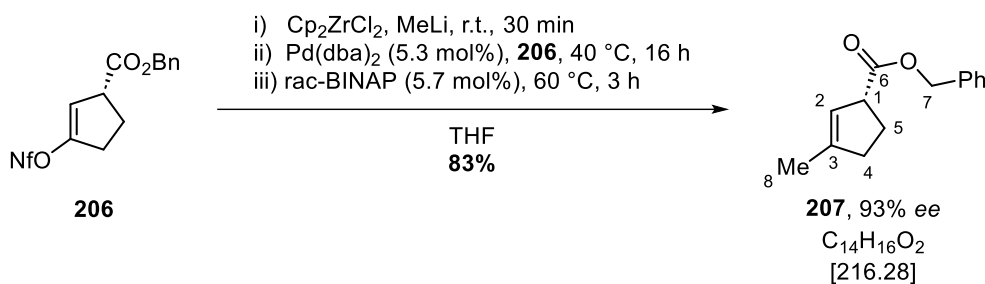
¹⁹F NMR: (CDCl₃, 282 MHz) $\delta = -80.6$ (t, $^3J = 9.8$ Hz, 3 F, CF₃), -109.4 (m_c, 2 F, SO₂CF₂CF₂C₂F₅), -120.9 (m_c, 2 F, CF₂CF₃), -125.7 (m_c, 2 F, SO₂CF₂C₃F₇) ppm.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for C₁₇H₁₃F₉O₅S: 500.0340; found: 500.0340.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 2960$ (w), 1738 (m), 1661 (w), 1499 (w), 1457 (w), 1425 (m), 1379 (w), 1352 (w), 1328 (w), 1290 (w), 1230 (w), 1197 (s), 1142 (m), 1120 (w), 1032 (m), 1009 (w), 916 (m), 879 (w), 857 (w), 794 (w), 735 (m), 697 (m), 653 (w), 585 (s), 522 (m), 450 (w) cm⁻¹.

[α]_D²⁰: +41.7 (c 0.5, CHCl₃).

Benzyl (*R*)-3-Methylcyclopent-2-ene-1-carboxylate (207**)**



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 206	500.33	1.00	0.364	182	-
Cp_2ZrCl_2 (98%)	292.32	0.70	0.26	76	-
MeLi (1.87 M in Et_2O)	-	1.4	0.51	-	0.27
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	575.00	0.053	0.019	11	-
rac-BINAP (98%)	622.67	0.057	0.021	13	-

According to **GP 4**, Cp_2ZrCl_2 (76 mg, 0.26 mmol, 0.70 eq.) and MeLi (1.87 M in Et_2O , 0.27 mL, 0.51 mmol, 1.4 eq.) were dissolved in THF (2.5 mL). The cross coupling was started with nonaflate **206** (182 mg, 364 μmol , 1.00 eq.) and $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (11 mg, 19 μmol , 5.3 mol%) at 40 °C for 16 h. Then rac-BINAP (13 mg, 21 μmol , 5.7 mol%) was added and the solution was stirred at 60 °C for another 3 h. Flash column chromatography was performed using *n*-pentane/ Et_2O 20:1 and ester **207** (65 mg, 0.30 mmol, 83%) was obtained as a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.51$ (*n*-pentane/ EtOAc 10:1).

^1H NMR: (CDCl_3 , 500 MHz) $\delta = 7.38\text{--}7.30$ (m, 5 H, H_{ar}), 5.34 (m_c, 1 H, 2-*H*), 5.12 (d, $^2J = 1.8$ Hz, 2 H, 7-*H*), 3.58 (m_c, 1 H, 1-*H*), 2.45–2.35 (m, 1 H, 4-*H*), 2.32–2.22 (m, 1 H, 4-*H*), 2.22–2.12 (m, 2 H, 5-*H*), 1.75 (m_c, 3 H, 8-*H*) ppm.

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 126 MHz) $\delta = 175.4$ (1 C, 6-*C*), 144.3 (1 C, 3-*C*), 136.4 (1 C, *i*- C_{ar}), 128.7 (2 C, *m*- C_{ar}), 128.2 (1 C, *p*- C_{ar}), 128.1 (2 C, *o*- C_{ar}), 122.3 (1 C, 2-*C*), 66.3 (1 C, 7-*C*), 51.0 (1 C, 1-*C*), 36.6 (1 C, 4-*C*), 27.4 (1 C, 5-*C*), 16.7 (1 C, 8-*C*) ppm.

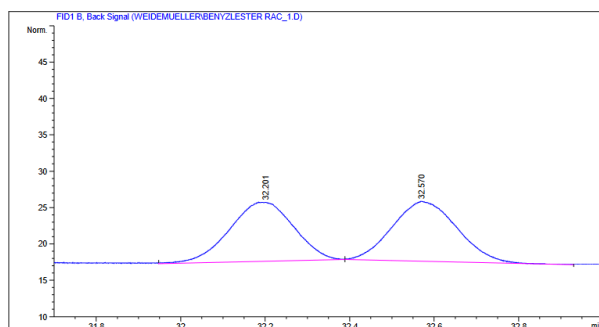
HRMS: (ESI+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2$: 217.1223; found: 217.1216.

- Experimenteller Teil -

FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 3034$ (w), 2914 (w), 2848 (w), 1731 (s), 1657 (w), 1498 (w), 1452 (w), 1377 (w), 1326 (w), 1238 (w), 1210 (w), 1158 (s), 1075 (w), 1044 (w), 996 (m), 906 (w), 823 (w), 736 (m), 696 (s), 583 (w), 500 (w), 435 (w) cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20}$: +108.2 (c 0.5, CHCl_3).

GC: (HYDRODEX β -TBDAC, TP 5) retention times: 32.2 min (minor enantiomer), 32.6 min (major enantiomer): 93% *ee*.

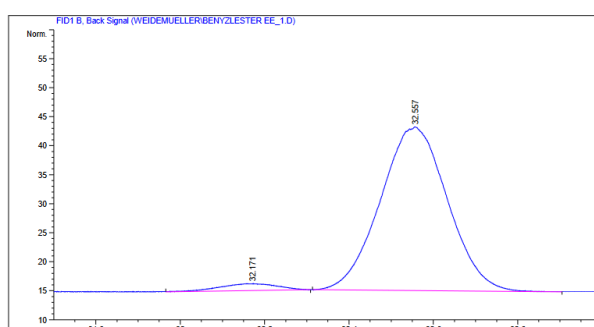


 Area Percent Report

 Sorted By : Signal
 Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000
 Sample Amount: : 1.00000 [ng/ul] (not used in calc.)
 Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 B, Back Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	32.201	HM R	0.1760	85.56121	8.10468	49.32799
2	32.570	HM R	0.1778	87.89245	8.23846	50.67201



 Area Percent Report

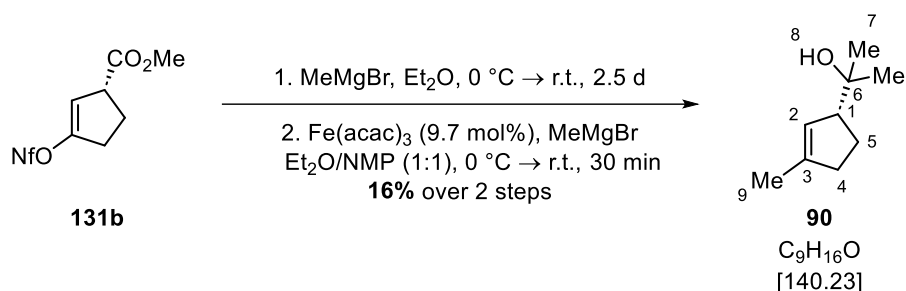
 Sorted By : Signal
 Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000
 Sample Amount: : 1.00000 [ng/ul] (not used in calc.)
 Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 B, Back Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	32.171	HM R	0.1564	11.30980	1.20509	3.49230
2	32.557	HM R	0.1846	312.53943	28.21161	96.50770

(R)-2-(3-Methylcyclopent-2-en-1-yl)propan-2-ol (90)

Starting from **131b** via the FÜRSTNER route:



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate 131b	424.23	1.0	0.17	74	-
MeMgBr (3 M in Et ₂ O)	-	3.1	0.54	-	0.18
Fe(acac) ₃	353.17	0.097	0.017	6.0	-
MeMgBr (3 M in Et ₂ O)	-	1.9	0.33	-	0.11

Nonaflate **131b** (74 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in Et₂O (1.5 mL) under argon atmosphere. MeMgBr (3 M in Et₂O, 0.18 mL, 0.54 mmol, 3.1 eq.) was added dropwise at 0 °C and the mixture was stirred at r.t. for 2.5 d. NH₄Cl_(aq) (sat., 2.0 mL), H₂O (1.0 mL), and Et₂O (2.0 mL) were added at 0 °C and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 X 2.0 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were carefully removed under reduced pressure and the crude product was directly used in the next reaction without further purification.

Fe(acac)₃ (6.0 mg, 17 μmol, 9.7 mol%) was dissolved in NMP (1.5 mL) under argon atmosphere. The crude product was dissolved in Et₂O (1.5 mL) and added to the catalyst solution at 0 °C, followed by dropwise addition of MeMgBr (3 M in Et₂O, 0.11 mL, 0.33 mmol, 1.9 eq.). The solution was stirred at r.t. for 30 min and NH₄Cl_(aq) (sat., 2.0 mL), H₂O (1.0 mL) and Et₂O (2.0 mL) were added at 0 °C. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 X 2.0 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and filtered. The solvents were carefully removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 5:1) to yield alcohol **90** (3.8 mg, 27 μmol, 16%) as a colourless oil.

TLC: R_f = 0.57 (*n*-pentane/Et₂O 3:1).

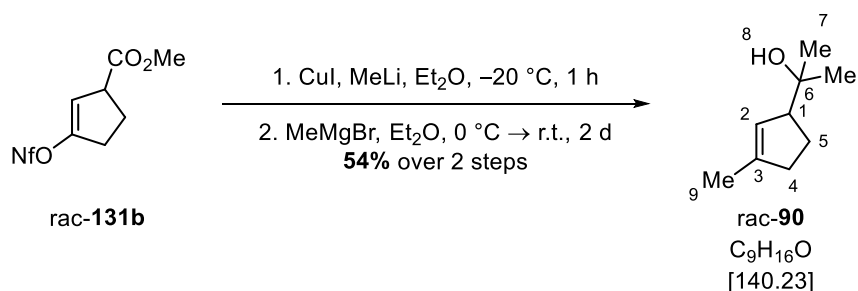
¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) δ = 5.30 (m_c, 1 H, 2-*H*), 2.74 (m_c, 1 H, 1-*H*), 2.31–2.16 (m, 2 H, 4-*H*), 2.00–1.91 (m, 1 H, 5-*H*), 1.81–1.72 (m, 4 H, 5-*H*, 9-*H*), 1.26 (s, br, 1 H, 8-*H*), 1.18 (s, 3 H, 7-*H*), 1.15 (s, 3 H, 7-*H*) ppm.

¹³C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) δ = 144.0 (1 C, 3-*C*), 124.6 (1 C, 2-*C*), 72.9 (1 C, 6-*C*), 57.7 (1 C, 1-*C*), 37.0 (1 C, 4-*C*), 28.2 (1 C, 7-*C*), 27.1 (1 C, 7-*C*), 25.7 (1 C, 5-*C*), 17.0 (1 C, 9-*C*) ppm.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for C₉H₁₆O: 140.1201; found: 140.1197.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu}$ = 3375 (m), 3042 (w), 2967 (s), 2929 (w), 2844 (w), 2731 (w), 2180 (w), 1658 (w), 1464 (w), 1444 (w), 1374 (m), 1260 (w), 1207 (w), 1149 (w), 1125 (s), 1069 (w), 1041 (w), 1017 (w), 999 (w), 967 (w), 933 (s), 870 (w), 822 (m), 698 (w), 634 (w), 596 (w), 489 (w), 419 (w) cm⁻¹.

Starting from rac-**131b** via the MCMURRY route:



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Nonaflate rac- 131b	424.23	1.00	0.288	122	-
CuI (98%)	190.44	3.50	1.01	196	-
MeLi (1.6 M in Et ₂ O)	-	5.0	1.4	-	0.90
MeMgBr (3 M in Et ₂ O)	-	-	0.48	-	0.16

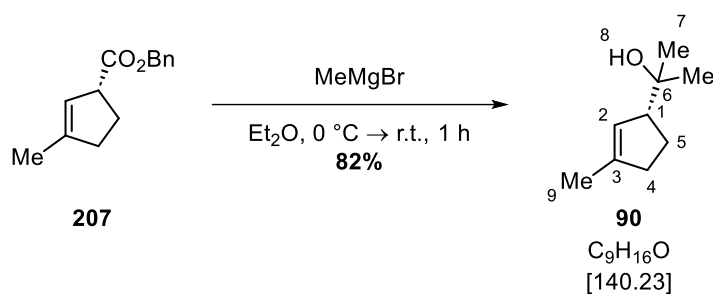
CuI (196 mg, 1.01 mmol, 3.50 eq.) was suspended in Et₂O (2.0 mL) under argon atmosphere and MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.90 mL, 1.4 mmol, 5.0 eq.) was added dropwise at 0 °C. The suspension was stirred for 30 min and nonaflate rac-**131b** (122 mg, 0.288 mmol, 1.00 eq.) in Et₂O (2.0 mL) was added at -20 °C. The solution was stirred for 1 h, carefully adsorbed on silica gel under reduced pressure and filtered over a short plug of silica gel (*n*-pentane/Et₂O

10:1). The crude product was directly used in the next transformation without further purification.

The crude product (22 mg, 157 μmol , 1.0 eq.) was dissolved in Et_2O (1.5 mL) under argon atmosphere. MeMgBr (3 M in Et_2O , 0.16 mL, 0.48 mmol, 3.0 eq.) was added dropwise at 0 $^\circ\text{C}$ and the solution was stirred at r.t. for 2 d. H_2O (1.0 mL), brine (1.0 mL) and Et_2O (2.0 mL) were added at 0 $^\circ\text{C}$ and the aqueous layer was extracted with Et_2O (2 X 2.0 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and filtered. The solvents were carefully removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/ Et_2O 10:1) to yield alcohol rac-**90** (22 mg, 157 μmol , 54%) as a colourless oil.

The analytical data is in accordance with **90** from **131b**.

Starting from **207**:



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Ester 207	216.28	1.0	0.30	64	-
MeMgBr (3 M in Et_2O)	-	2.2	0.66	-	0.22

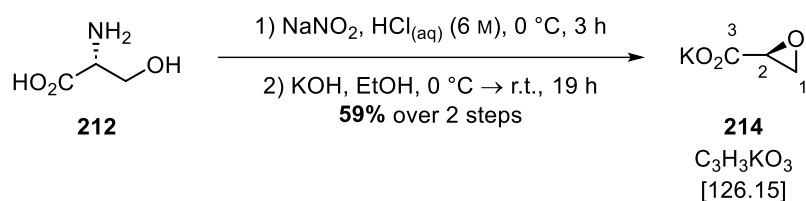
Ester **207** (64 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in Et_2O (3.0 mL) under nitrogen atmosphere. MeMgBr (3 M in Et_2O , 0.22 mL, 0.66 mmol, 2.2 eq.) was added dropwise at 0 $^\circ\text{C}$ and the solution was stirred at this temperature for 10 min and then at r.t. for 1 h. H_2O (3.0 mL) was added at 0 $^\circ\text{C}$ and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 X 3.0 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The solvents were carefully removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/ Et_2O 10:1) to yield alcohol **90** (34 mg, 0.24 mmol, 82%) as a colourless oil.

$[\alpha]_D^{20}$: +34.0 (c 0.5, CHCl_3).

The analytical data is in accordance with **90** from **131b**.

6.3.7 Synthesis of the diene building block **89**

Potassium (*S*)-Oxirane-1-carboxylate (**214**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [g]
D-Serine 212 (98%)	105.09	1.00	18.7	2.00
Sodium nitrite	68.99	1.61	30.0	2.07
Potassium hydroxide	56.11	1.93	36.0	2.02

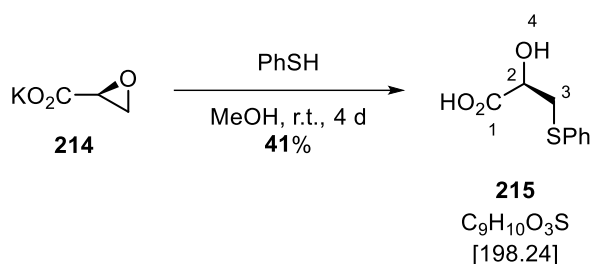
In accordance with a modified literature procedure,^[121] D-Serine (**212**, 2.00 g, 18.7 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in hydrochloric acid (6 M, 25 mL, 150 mmol, 8.0 eq.) and the solution was cooled to 0 °C. Sodium nitrite (2.07 g, 30.0 mmol, 1.61 eq.) was added in portions so that the reaction temperature remained below 5 °C. The solution was stirred for 3 h at 0 °C and then extracted with Et₂O (4 X 25 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude chloropropanoic acid **213** (2.24 g) was obtained as yellow oil and used without further purification.

The crude chloropropanoic acid **213** (2.24 g) was dissolved in abs. EtOH (10 mL) and freshly pulverized potassium hydroxide (2.02 g, 36.0 mmol, 1.93 eq.) was added at 0 °C. The solution was stirred for 3 h at 0 °C and for 16 h at r.t. The precipitate was removed by filtration and washed with cold MeOH (3 X 10 mL). The filtrate was concentrated *in vacuo* and recrystallised from abs. MeOH to obtain the potassium glycidate **214** (1.39 g, 11.0 mmol, 59%) as brown solid.

¹H NMR: (D₂O, 250 MHz) δ = 3.38 (dd, ³J = 5.0 Hz, ²J = 2.9 Hz, 1 H, 1-*H*), 2.96 (t, ³J = 5.4 Hz, 1 H, 2-*H*), 2.80 (dd, ³J = 5.8 Hz, ²J = 2.8 Hz, 1 H, 1-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[121]

(R)-2-Hydroxy-3-(phenylthio)propanoic acid (215)



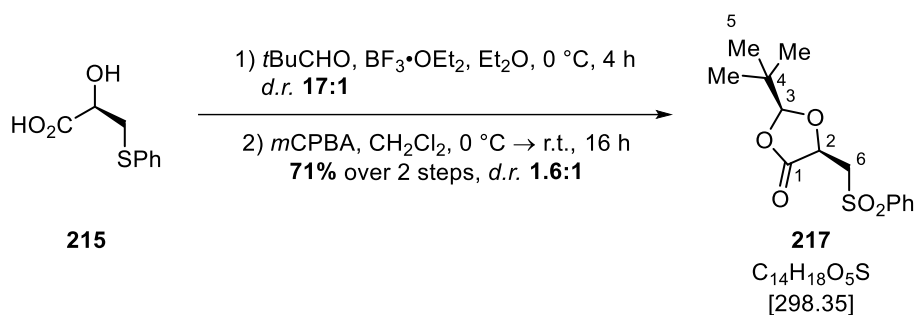
Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Potassium glycidate 214	126.15	1.00	7.66	966	-	-
Thiophenol	110.17	1.1	8.4	-	1.08	0.86

In accordance with a modified literature procedure,^[121] potassium glycidate **214** (966 mg, 7.66 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in MeOH (12 mL) and thiophenol (0.86 mL, 8.4 mmol, 1.1 eq.) was added under an argon atmosphere. The solution was stirred for 4 d at r.t. and was then concentrated to 20% of the original volume. The solution was diluted with EtOAc (3.0 mL) and water (3.0 mL) and acidified with hydrochloric acid (1 M) to pH 3. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 X 5.0 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and recrystallized from toluene to obtain thioether **215** (615 mg, 3.10 mmol, 41%) as a colourless solid.

¹H NMR: (Acetone-d₆, 250 MHz) δ = 7.48–7.15 (m, 5 H, H_{ar}), 4.38 (dd, ³*J* = 6.8 Hz, ³*J* = 4.4 Hz, 1 H, 2-*H*), 3.44 (dd, ²*J* = 13.6 Hz, ³*J* = 4.4 Hz, 1 H, 3-*H*), 3.23 (dd, ²*J* = 13.6 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, 1 H, 3-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[121]

(2*S*,5*R*)-2-*tert*-Butyl-5-[(phenylsulfonyl)methyl]-1,3-dioxolan-4-one (217)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Thioether 215	198.24	1.00	3.10	615	-	-
Pivaldehyde (96%)	86.13	1.1	3.4	-	0.79	0.39
BF ₃ ·OEt ₂	141.93	3.1	9.5	-	1.12	1.2
<i>m</i> CPBA (70%)	172.57	2.21	6.85	1690	-	-

In accordance with a modified literature procedure,^[121] thioether **215** (615 mg, 3.10 mmol, 1.00 eq.) and pivaldehyde (0.39 mL, 3.4 mmol, 1.1 eq.) were dissolved in Et₂O (10 mL) and BF₃·OEt₂ (1.2 mL, 9.5 mmol, 3.1 eq.) was added dropwise at 0 °C over a period of 30 min under an argon atmosphere. The solution was stirred for 4 h at 0 °C and was then diluted with NaHCO_{3(aq)} (sat., 9.0 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 X 10 mL) and the combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude dioxolanone **216** (794 mg, *d.r.*: 17:1) was obtained as an orange oil and was used without further purification.

The crude dioxolanone **216** (794 mg) was dissolved in CH₂Cl₂ (7.0 mL) and *m*CPBA (70%, 1.69 g, 6.86 mmol, 2.21 eq.) in CH₂Cl₂ (8.0 mL) was added dropwise over a period of 30 min at 0 °C under an argon atmosphere. The mixture was stirred at r.t. for 16 h and then NaHSO_{3(aq)} (sat., 15 mL) was added. The aqueous layer was extracted with dry Et₂O (3 X 10 mL) and the combined organic extracts were carefully washed with NaHCO_{3(aq)} (sat., 30 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The crude product was concentrated *in vacuo* and recrystallized from *n*-pentane/EtOAc (5:1) to obtain the sulfone (657 mg, 2.20 mmol, 71%, *d.r.*: 1.6:1) as colourless solid.

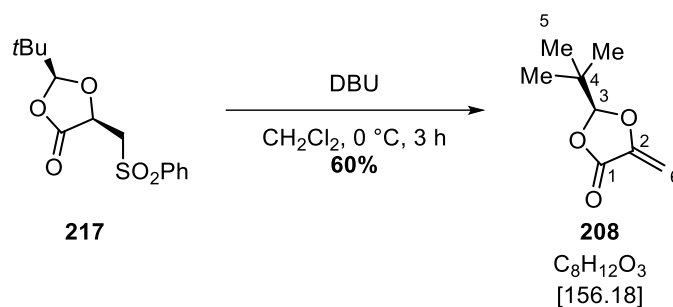
TLC: R_f = 0.40 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 250 MHz) δ = 7.70–7.51 (m, 5 H, *H*_{ar.}), 5.11 (s, 1 H, 3-*H*), 4.86–4.78 (m, 1 H, 2-*H*), 3.68 (dd, ²*J* = 15.0 Hz, ³*J* = 1.9 Hz, 1 H, 6-*H*), 3.41 (dd, ³*J* = 15.0 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, 1 H, 6-*H*), 0.77 (s, 9 H, 5-*H*) ppm.

HRMS: (ESI+) *m/z* [M+Na]⁺ calc. for C₁₄H₁₈O₅SNa: 321.0767; found: 321.0776.

The analytical data is in accordance with the literature.^[121]

(S)-2-*tert*-Butyl-5-methylene-1,3-dioxolan-4-one (208)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [g]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Sulfone 217	298.35	1.00	6.57	1.96	-	-
DBU	152.24	1.3	8.7	-	1.02	1.3

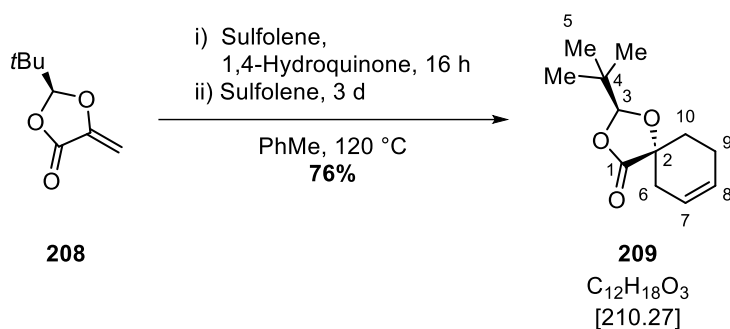
In accordance with a modified literature procedure,^[121] sulfone **217** (1.96 g, 6.57 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (45 mL) and DBU (1.3 mL, 8.7 mmol, 1.3 eq.) was added dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. The solution was stirred for 3 h at 0 °C and was then diluted with water (50 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 X 50 mL) and the combined organic extracts were washed with NaHCO_{3(aq)} (sat., 150 mL) and brine (150 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was carefully concentrated under reduced pressure. The crude product was purified *via* flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1) to obtain the dienophile **208** (616 mg, 3.94 mmol, 60%) as a volatile colourless oil.

TLC: R_f = 0.57 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 250 MHz) δ = 5.44 (s, 1 H, 3-*H*), 5.13 (d, ²*J* = 2.6 Hz, 1 H, 6-*H*), 4.86 (d, ²*J* = 2.6 Hz, 1 H, 6-*H*), 0.98 (s, 9 H, 5-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[121]

(2*S*,5*R*)-2-*tert*-Butyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-4-one (209)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]
Dienophile 208	156.18	1.00	3.94	615
Sulfolene (98%)	118.15	13.5	53.3	6420
1,4-Hydroquinone	110.11	0.044	0.17	19

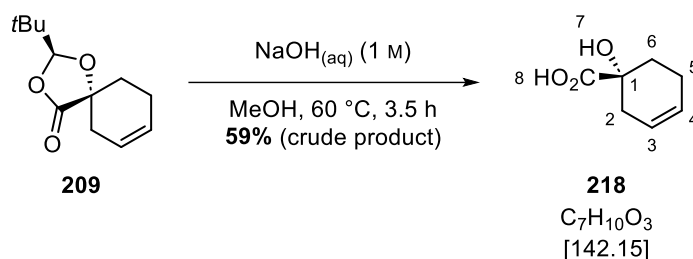
In accordance with a modified literature procedure,^[122] dienophile **208** (615 mg, 3.94 mmol, 1.00 eq.), sulfolene (1.67 g, 13.9 mmol, 3.52 eq.), and 1,4-hydroquinone (19 mg, 0.17 mmol, 4.4 mol%) were suspended in toluene (5.00 mL) under an argon atmosphere. The suspension was stirred for 16 h at 120 °C. Sulfolene (4.75 g, 39.4 mmol, 10.0 eq.) was added and the mixture was stirred for another 3 d at 120 °C and was then concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 20:1) to yield the spirodecenone **209** (630 mg, 3.00 mmol, 76%) as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.57$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 250 MHz) $\delta = 5.88\text{--}5.56$ (m, 2 H, 7-*H*, 8-*H*), 5.23 (s, 1 H, 3-*H*), 2.68–2.51 (m, 1 H, CH₂), 2.30–2.15 (m, 3 H, CH₂), 2.02–1.74 (m, 2 H, CH₂), 0.97 (s, 9 H, 5-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[122]

(R)-1-Hydroxycyclohex-3-ene-1-carboxylic Acid (218)



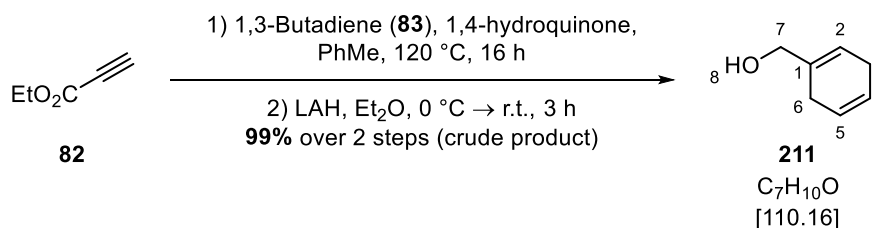
Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Spirodecenone 209	210.57	1.0	0.21	45	-
$\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (1 M)	-	2.0	0.43	-	0.43

Spirodecenone **209** (45 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in a mixture of $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (1 M, 0.43 mL, 0.43 mmol, 2.0 eq.) and MeOH (1.00 mL) and stirred for 3.5 h at 60 °C. The mixture was concentrated *in vacuo* and diluted with water (3.0 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 X 5.0 mL). The combined organic extracts were discarded, and the aqueous layer was acidified with concentrated hydrochloric acid to pH 1 and then extracted with Et_2O (2 X 5.0 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude carboxylic acid **218** (18 mg, 0.13 mmol, 59%) was obtained as a yellow oil and used without further purification.

^1H NMR: (CDCl_3 , 250 MHz) δ = 6.18 (s, br, 2 H, 7-*H*, 8-*H*), 5.89–5.76 (m, 1 H, 3(4)-*H*), 5.75–5.56 (m, 1 H, 3(4)-*H*), 2.78–2.62 (m, 1 H, CH_2), 2.40–1.79 (m, 5 H, CH_2) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[123]

Cyclohexa-1,4-dien-1-ylmethanol (**211**)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Ester 82 (97%)	98.10	1.0	58	-	0.97	6.0
1,3-Butadiene (83 , 15% in PhMe)	54.09	4.03	232	-	0.62	135
1,4-Hydroquinone	110.11	0.0250	1.44	158	-	-

Ester **82** (6.0 mL, 58 mmol, 1.0 eq.) and 1,4-hydroquinone (158 mg, 1.44 mmol, 2.5 mol%) were dissolved in 1,3-Butadiene (**83**, 15% in PhMe, 135 mL, 232 mmol, 4.03 eq.) and stirred for 16 h at 120 °C. The mixture was concentrated *in vacuo* and the crude cyclohexadiene **211** (9.01 g, 58 mmol, quant.) was directly used in the next step without further purification.

Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [g]
Cyclohexadiene 211 (crude)	152.19	1.00	9.46	1.44
LAH	37.95	1.0	9.5	0.36

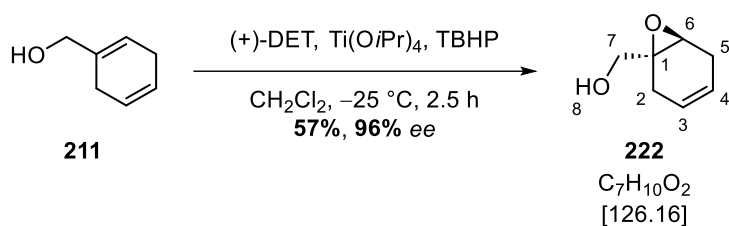
LAH (360 mg, 9.49 mmol, 1.00 eq.) was suspended in Et₂O (25 mL) and the crude cyclohexadiene **211** (1.44 g, 9.46 mmol, 1.00 eq.) in Et₂O (10 mL) was added dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. The suspension was stirred for 1.5 h at 0 °C, and then for 1.5 h at r.t. MeOH (10 mL) was added dropwise at 0 °C and K/Na-tartrate_(aq) (sat., 30 mL) was added. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h and diluted with H₂O (10 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 X 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (150 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the crude alcohol **211** (1.03 g, 9.36 mmol, 99%) was directly used in the next step without further purification.

TLC: $R_f = 0.58$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) δ = 5.80–5.66 (m, 3 H, 2-*H*, 4-*H*, 5-*H*), 4.03 (s, 2 H, 7-*H*), 2.80–2.63 (m, 4 H, 3-*H*, 6-*H*), 1.34–1.22 (m, 1 H, 8-*H*) ppm.

The analytical data is in accordance with the literature.^[83]

((1*S*,6*S*)-7-Oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-1-yl)methanol (222**)**



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [g]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Allylic alcohol 211 (crude)	110.16	1.00	36.3	4.00	-	-
(+)-DET	206.19	1.1	41	-	1.20	7.0
Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ (97%)	284.22	1.20	43.6	-	0.96	13.3
TBHP (5–6 M in decane)	-	-	-	-	-	15.2

In accordance with a modified literature procedure,^[83] molecular sieves (4 Å, 9.6 g) were added to CH₂Cl₂ (300 mL) under an argon atmosphere. (+)-DET (7.0 mL, 41 mmol, 1.1 eq.) and Ti(O*i*Pr)₄ (13.3 mL, 43.6 mmol, 1.20 eq.) were added at –25 °C and the mixture was stirred for 10 min. TBHP (5–6 M in decane, 15.2 mL) was added and the mixture was stirred for 45 min. The crude allylic alcohol **211** (4.00 g, 36.3 mmol, 1.00 eq.) in CH₂Cl₂ (100 mL) was added slowly and the mixture was stirred for 2.5 h. NaOH_(aq) (20%, 9.0 mL) and H₂O (50 mL) were added at 0 °C and the mixture was allowed to reach r.t. over 30 min. Then, the mixture was filtered over Celite[®] and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 X 50 mL). The aqueous layer was again filtered over Celite[®] and extracted with CH₂Cl₂ (2 X 50 mL) and then, the combined organic extracts were washed with H₂O (200 mL) and brine (200 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 1:1 → 1:2) to yield epoxide **222** (2.60 g, 20.6 mmol, 57%) as a colourless oil as a mixture with (+)-DET (870 mg). The mixture was analysed by ¹H NMR spectroscopy.

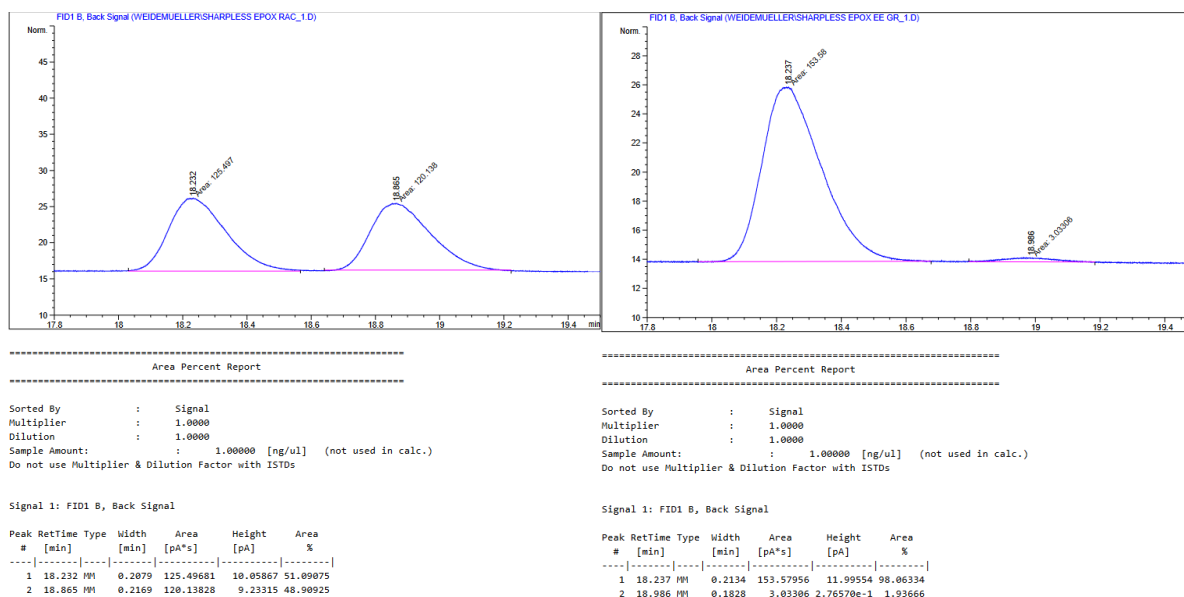
TLC: R_f = 0.28 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

- Experimenteller Teil -

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 5.52\text{--}5.37$ (m, 2 H, 3-*H*, 4-*H*), 3.71 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1 H, 7-*H*), 3.60 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz, 1 H, 7-*H*), 3.31 (s, 1 H, 6-*H*), 2.61–2.23 (m, 4 H, 2-*H*, 5-*H*), 1.64 (dd, $^3J = 8.8$, 4.3 Hz, 1 H, 8-*H*) ppm.

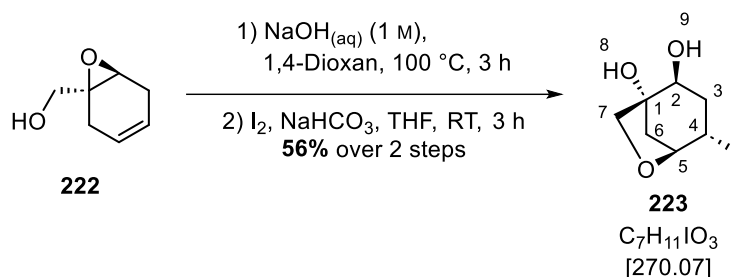
$[\alpha]_D^{20}$: Due to the contamination with (+)-DET, optical rotation was not measured.

GC: (HYDRODEX β -TBDAC, TP 6) retention times: 18.2 min (major enantiomer), 19.0 min (minor enantiomer): 96% *ee*.



The analytical data is in accordance with the literature.^[83]

(1*R*,2*S*,4*S*,5*S*)-4-Iodo-6-oxabicyclo[3.2.1]octane-1,2-diol (223)



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [g]	V [mL]
Epoxide 222	126.16	1.00	20.6	2.60	-
NaOH _(aq) (1 M)	-	9.71	200	-	200
I ₂	253.81	3.00	61.8	15.7	-
NaHCO ₃	84.01	3.00	61.9	5.20	-

In accordance with a modified literature procedure,^[83] epoxide **222** (2.60 g, 20.6 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in a mixture of 1,4-dioxane (200 mL) and NaOH_(aq) (1 M, 200 mL) and stirred for 3 h at 100 °C. Hydrochloric acid (1 M, 200 mL) was added, and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was filtered over Celite[®] (EtOH) and concentrated *in vacuo*. The crude triol **210** was directly used in the next step without further purification.

The crude triol **210** was dissolved in THF (250 mL) under an argon atmosphere, then I₂ (15.7 g, 61.8 mmol, 3.00 eq.) and NaHCO₃ (5.20 g, 61.9 mmol, 3.00 eq.) were added. The mixture was stirred for 3 h at r.t. and EtOAc (75 mL) and Na₂S₂O_{3(aq)} (sat., 100 mL) were added at 0 °C. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 X 100 mL), and the combined organic extracts were washed with brine (500 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/EtOAc 1:1) to yield a brown solid, which was washed with *n*-pentane until it became colourless. Diol **223** (3.11 g, 11.5 mmol, 56%) was obtained as a colourless solid.

TLC: $R_f = 0.23$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H NMR: (MeOH-d₄, 500 MHz) $\delta = 4.32\text{--}4.27$ (m, 2 H, 2-*H*, 4-*H*), 4.03 (ddd, ³*J* = 10.7, 6.1, 1.6 Hz, 1 H, 5-*H*), 3.99 (dd, ²*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 0.6 Hz, 1 H, 7-*H*), 3.48 (dd, ²*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1 H, 7-*H*), 2.50 (d, ³*J* = 11.8 Hz, 1 H, 6-*H*), 2.33 (ddt, ²*J* = 15.5 Hz, ³*J* = 6.1, 1.1 Hz, 1 H, 3-*H*), 2.24–2.14

added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 X 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (400 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane/Et₂O 1:1) to yield MTM-ether **224** (644 mg, 3.21 mmol, 29%) and enone **225** (522 mg, 3.72 mmol, 34%) as brown oils.

MTM-ether 224:

TLC: R_f = 0.64 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.21 (ddd, ³J = 9.5, 5.7 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, 4-*H*), 6.17 (dd, ³J = 9.5 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, 3-*H*), 4.88 (d, ²J = 11.0 Hz, 1 H, 8-*H*), 4.85 (t, ³J = 5.4 Hz, 1 H, 5-*H*), 4.70 (d, ²J = 10.9 Hz, 1 H, 8-*H*), 4.08 (d, ²J = 8.8 Hz, 1 H, 7-*H*), 3.73 (d, ²J = 8.7 Hz, 1 H, 7-*H*), 2.45 (ddd, ²J = 10.7 Hz, ³J = 4.9 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, 6-*H*), 2.44–2.38 (m, 1 H, 6-*H*), 2.28 (s, 3 H, 9-*H*) ppm.

¹³C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) δ = 198.9 (1 C, 2-*C*), 149.4 (1 C, 4-*C*), 130.8 (1 C, 3-*C*), 89.6 (1 C, 1-*C*), 74.8 (1 C, 5-*C*), 72.4 (1 C, 8-*C*), 69.8 (1 C, 7-*C*), 44.0 (1 C, 6-*C*), 14.7 (1 C, 9-*C*) ppm.

HRMS: (ESI+) *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₉H₁₃O₃S: 201.0580; found: 201.0574.

FT-IR: (film) $\tilde{\nu}$ = 3470 (w), 2922 (w), 2880 (w), 2116 (w), 1689 (s), 1606 (w), 1438 (w), 1372 (w), 1345 (w), 1294 (w), 1256 (m), 1192 (w), 1151 (s), 1122 (w), 1092 (m), 1031 (s), 998 (w), 972 (w), 901 (m), 875 (w), 810 (w), 793 (w), 703 (m), 688 (w), 661 (w), 644 (w), 578 (w), 509 (w), 443 (w) cm⁻¹.

[α]_D²⁰: +49.0 (c 0.5, CHCl₃).

Enone 225:

TLC: R_f = 0.45 (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H NMR: (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.33 (ddd, ³J = 9.5, 5.7 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, 4-*H*), 6.27 (dd, ³J = 9.5 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, 3-*H*), 4.82 (ddd, ³J = 5.7, 5.2 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, 5-*H*), 3.94 (s, 1 H, 8-*H*), 3.89 (dd, ²J = 8.5 Hz, ⁴J = 0.6 Hz, 1 H, 7-*H*), 3.56 (d, ²J = 8.5 Hz, 1 H, 7-*H*), 2.49 (ddd,

$^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, 6-*H*), 2.07 (d, $^2J = 10.9$ Hz, 1 H, 6-*H*) ppm.

^{13}C NMR: (CDCl₃, 126 MHz) $\delta = 201.2$ (1 C, 2-*C*), 152.1 (1 C, 4-*C*), 127.9 (1 C, 3-*C*), 84.2 (1 C, 1-*C*), 74.3 (1 C, 5-*C*), 68.8 (1 C, 7-*C*), 45.9 (1 C, 6-*C*) ppm.

HRMS: (FD+) m/z [M]⁺ calc. for C₇H₈O₃: 140.0473; found: 140.0466.

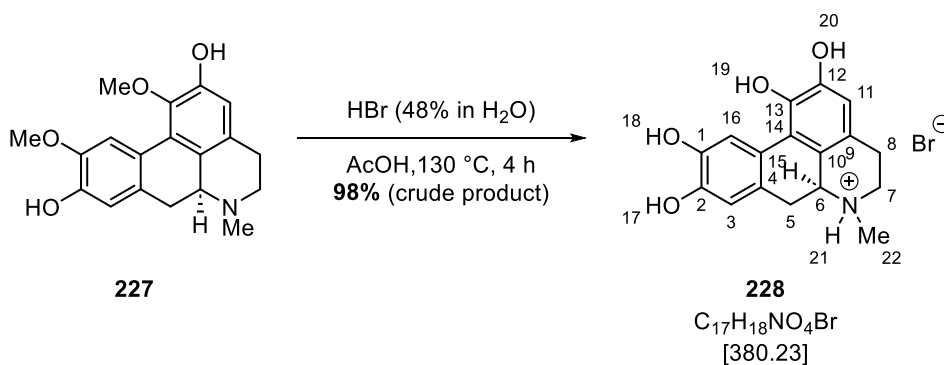
FT-IR: (film) $\tilde{\nu} = 3421$ (w), 2952 (w), 2879 (w), 2120 (w), 1748 (w), 1682 (s), 1604 (w), 1450 (w), 1375 (w), 1346 (m), 1281 (w), 1242 (m), 1212 (w), 1154 (s), 1113 (w), 1080 (m), 1019 (s), 989 (w), 891 (s), 815 (s), 717 (m), 652 (m), 593 (w), 500 (w), 445 (w), 427 (w) cm⁻¹.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +25.0 (c 0.5, CHCl₃).

6.3.8 Semi-synthesis of Seconeolitsin

1,2,9,10-Tetrahydroxy-*N*-methyl-aporfinium Bromide (228)

Demethylation with HBr:



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [g]	V [mL]
Boldine 227	327.38	1.00	36.7	12.0	-
Hydrobromic acid (48%, 8.9 M)	-	17.5	641	-	72

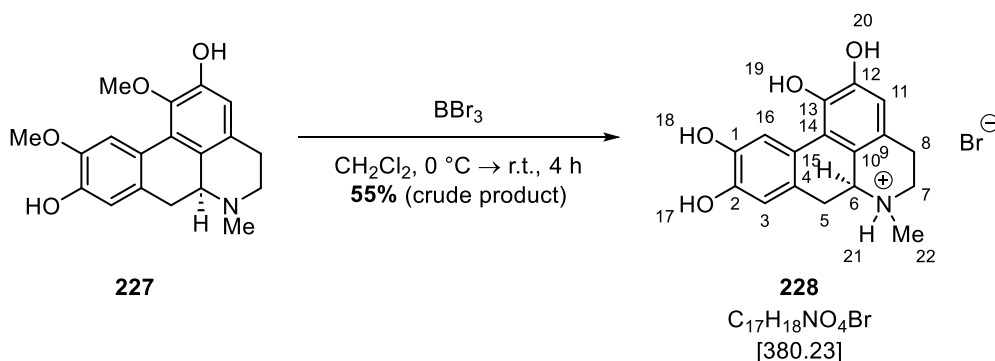
In accordance with a literature procedure,^[128] Boldine **227** (12.0 g, 36.7 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in glacial acetic acid (72 mL) and hydrobromic acid (48%, 8.9 M, 72 mL, 641 mmol, 17.5 eq.) was added slowly. The solution was heated under reflux for 4 h and then cooled to r.t. The precipitate was filtered and washed with acetone (200 mL) and dried *in vacuo*. The crude

hydrobromide **228** (13.6 g, 35.8 mmol, 98%) was obtained as grey solid and used without further purification.

¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 9.79 (s, 1 H, OH), 9.05 (s, 1 H, OH), 8.86 (s, 1 H, OH), 8.58 (s, 1 H, OH), 7.86 (s, 1 H, *H*_{ar.}), 6.70 (s, 1 H, *H*_{ar.}), 6.54 (s, 1 H, *H*_{ar.}), 4.14 (t, ³*J* = 10.4 Hz, 1 H, *H*_{alip.}), 3.67 (dd, ³*J* = 12.0 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, 1 H, *H*_{alip.}), 3.26–3.09 (m, 2 H, *H*_{alip.}), 3.05 (d, ³*J* = 4.2 Hz, 3 H, 22-*H*), 2.90–2.69 (m, 2 H, *H*_{alip.}), 2.60 (t, ³*J* = 13.8 Hz, 1 H, *H*_{alip.}) ppm. The signal of 21-*H* could not be detected.

HRMS: (ESI+) *m/z* [M–Br]⁺ calc. for C₁₇H₁₈NO₄: 300.1241; found: 300.1234.

Demethylation with BBr₃:



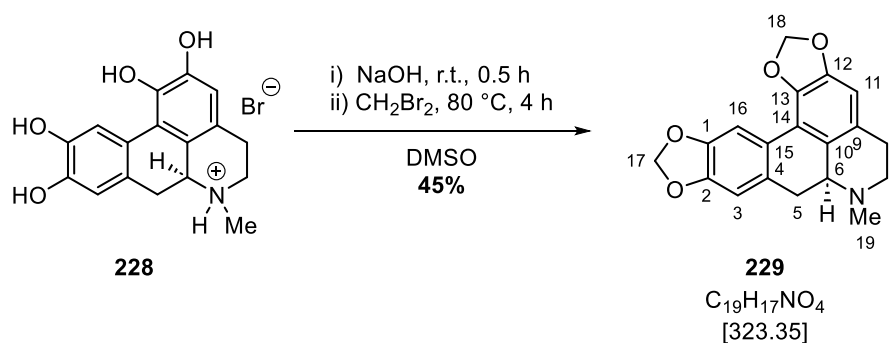
Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	V [mL]
Boldine 227	327.38	1.00	1.53	500	-
BBr ₃ (1 M in CH ₂ Cl ₂)	-	4.0	6.1	-	6.1

Boldine **227** (500 mg, 1.53 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL) under argon atmosphere and BBr₃ (1 M in CH₂Cl₂, 6.1 mL, 6.1 mmol, 4.0 eq.) was added at 0 °C. The mixture was allowed to reach r.t. over 4 h. H₂O (15 mL) was added, and the organic layer was washed with H₂O (15 mL). The combined aqueous layers were concentrated *in vacuo*, filtered, and washed with acetone to yield crude hydrobromide **228** (321 mg, 844 μmol, 55%) as a grey solid. The crude product was directly used in the next step without further purification.

The analytical data is in accordance with **228** from the demethylation with HBr.

(+)-Neolitsine (**229**)

Acetalisation with NaOH:



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [g]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Hydrobromide 228 (crude)	380.24	1.00	35.8	13.6	-	-
NaOH	40.00	6.98	250	9.98	-	-
CH ₂ Br ₂ (99%)	173.83	2.1	75	-	2.49	5.3

In accordance with a literature procedure,^[128] the crude hydrobromide **228** (13.6 g, 35.8 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in degassed DMSO (250 mL) under an argon atmosphere. Freshly powdered NaOH (9.98 g, 250 mmol, 6.98 eq.) was added and the suspension was stirred at r.t. After 30 min CH₂Br₂ (5.3 mL, 75 mmol, 2.1 eq.) was added and the suspension was stirred for 4 h at 80 °C. The solution was cooled to r.t., diluted with CH₂Cl₂ (100 mL) and ice was added. After melting of the ice, the layers were separated, and the organic layer was washed with cold brine (100 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, and filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified *via* flash column chromatography (ethyl acetate/triethylamine 100:1) and neolitsine **229** (5.15 g, 15.9 mmol, 44%) was obtained as a yellow solid.

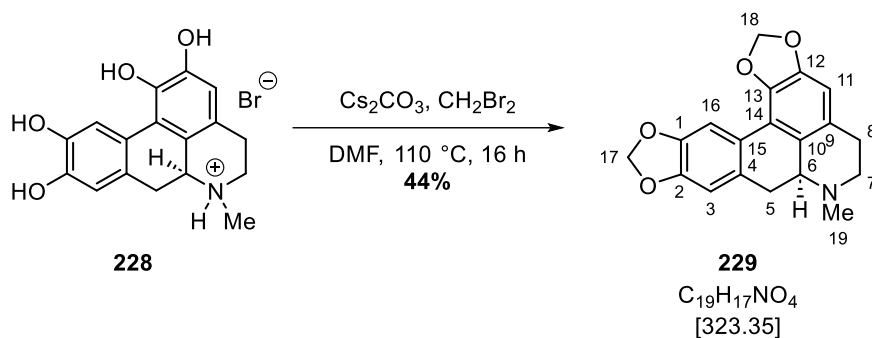
TLC: $R_f = 0.23$ (EtOAc).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 7.61$ (s, 1 H, H_{ar}), 6.75 (s, 1 H, H_{ar}), 6.52 (s, 1 H, H_{ar}), 6.08–5.90 (m, 4 H, H_{alip}), 3.23–2.98 (m, 4 H, H_{alip}), 2.58 (m, 6 H, H_{alip}) ppm.

HRMS: (ESI+) m/z [M+H]⁺ calc. for C₁₉H₁₈NO₄: 324.1230; found: 324.1231.

The analytical data is in accordance with the literature.^[159]

Acetalisation with Cs₂CO₃:

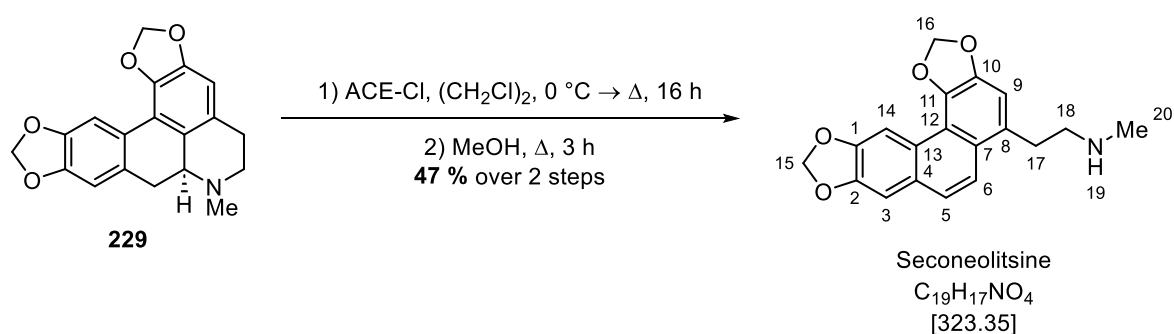


Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [mg]	ρ [g/cm ³]	V [μ L]
Hydrobromide 228 (crude)	380.24	1.00	0.263	100	-	-
Cs ₂ CO ₃	325.82	5.00	1.32	428	-	-
CH ₂ Br ₂ (99%)	173.83	2.20	0.579	-	2.49	40.8

The crude hydrobromide **228** (100 mg, 263 μ mol, 1.00 eq.), Cs₂CO₃ (428 mg, 1.32 mmol, 5.00 eq.) and CH₂Br₂ (40.8 μ L, 579 μ mol, 2.20 eq.) were dissolved in DMF (5.0 mL) under an argon atmosphere and stirred for 16 h at 110 °C. The mixture was filtered over silica gel (EtOAc) and concentrated *in vacuo* and the crude product was purified by flash column chromatography (EtOAc) to yield neolitsine **229** (37 mg, 114 μ mol, 44%) as a yellow solid.

The analytical data is in accordance with the literature.^[159]

Seconeolitsine



Compound	M [g/mol]	eq.	n [mmol]	m [g]	ρ [g/cm ³]	V [mL]
Neolitsine 229	323.35	1.00	6.99	2.26	-	-
ACE-Cl (98%)	142.96	1.1	7.7	-	1.39	0.81

In accordance with a modified procedure literature,^[128] neolitsine (**229**, 2.26 g, 6.99 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in (CH₂Cl)₂ (50 mL) under an argon atmosphere. ACE-Cl (0.81 mL, 7.7 mmol, 1.1 eq.) was added at 0 °C and the solution was stirred for 1 h. Afterwards, the solution was heated under reflux for 16 h and then concentrated *in vacuo*. The precipitate was suspended in MeOH (50 mL) and heated under reflux for 3 h. The suspension was concentrated *in vacuo*, dissolved in NaOH_(aq) (1 M, 50 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3 X 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (150 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the crude product was purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 9:2). Due to decomposition on silica gel, the product must be dissolved in CH₂Cl₂ to separate it from the insoluble decomposed material. Seconeolitsine (1.07 g, 3.31 mmol, 47%) was obtained as a colourless solid.

TLC: $R_f = 0.16$ (CH₂Cl₂/MeOH 9:2).

¹H NMR: (DMSO-d₆, 300 MHz) $\delta = 8.38$ (s, 1 H, 14-*H*), 7.80 (d, ³*J* = 9.3 Hz, 1 H, 6-*H*), 7.55 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 1 H, 5-*H*), 7.39 (s, 1 H, 3-*H*), 7.21 (s, 1 H, 9-*H*), 6.24 (s, 2 H, 16-*H*), 6.17 (s, 2 H, 15-*H*), 3.12 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 2 H, 17-*H*), 2.73 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 2 H, 18-*H*), 2.31 (s, 3 H, 20-*H*) ppm.

¹³C NMR: (DMSO-d₆, 75 MHz) $\delta = 147.1$ (1 C, 2-*C*), 147.0 (1 C, 1-*C*), 144.0 (1 C, 10-*C*), 140.6 (1 C, 11-*C*), 131.6 (1 C, 8-*C*), 128.2 (1 C), 125.0 (1 C, 7-*C*), 124.3 (1 C, 5-*C*), 123.5 (1 C), 121.3 (1 C, 6-*C*), 116.3 (1 C, 12-*C*), 110.3 (1 C, 9-*C*), 105.2 (1 C, 3-*C*), 104.4 (1 C, 14-*C*), 101.5 (1 C, 15-*C*), 100.9 (1 C, 16-*C*), 53.0 (1 C, 18-*C*), 36.0 (1 C, 20-*C*), 33.2 (1 C, 17-*C*) ppm.

HRMS: (ESI+) *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₉H₁₈NO₄: 324.1230; found: 324.1227.

FT-IR: (neat) $\tilde{\nu} = 2972$ (w), 2905 (w), 2835 (w), 2780 (w), 1874 (w), 1704 (w), 1625 (w), 1594 (w), 1498 (w), 1463 (s), 1390 (w), 1335 (w), 1287 (m), 1241 (s), 1188 (w), 1122 (w), 1069 (m), 1031 (s), 942 (m), 849 (m), 810 (w), 769 (w), 724 (w), 649 (w), 620 (w), 566 (w), 512 (w), 445 (w), 409 (w) cm⁻¹.

m.p.: 124–126 °C (CH₂Cl₂).

Elemental analysis: for C₁₉H₁₇N₁O₄ calc.: C 70.58%, H 5.30%, N 4.33%, found: C 69.85%, H 5.46%, N 4.24%.

The analytical data is in accordance with the literature.^[128]

7. Literatur

- [1] Dudenreaktion, *Deutsches Universalwörterbuch*, Dudenverlag, Mannheim, **1989**.
- [2] A. F. Holleman, E. Wiberg, N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, Walter De Gruyter, Berlin, **2007**.
- [3] J. Weyer, *Geschichte der Chemie Band 1 - Altertum, Mittelalter, 16. Bis 18. Jahrhundert*, Springer Spektrum, Berlin, **2018**.
- [4] J. McMurry, *Organic Chemistry*, Brooks/Cole, Pacific Grove, **2000**.
- [5] P. Vollhardt, N. Schore, *Organic Chemistry: Structure and Function*, W. H. Freeman And Company, New York, **2011**.
- [6] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **2001**.
- [7] T. Tokoroyama, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 2009–2016.
- [8] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533–3539.
- [9] G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 223–234.
- [10] R. G. Pearson, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 240, 93–98.
- [11] H. O. House, W. L. Respess, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3128–3141.
- [12] R. Brückner, *Organic Mechanisms: Reactions, Stereochemistry and Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, **2010**.
- [13] W. H. Sikorski, H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6527–6535.
- [14] a) E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3750–3771; b) E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3902–3924.
- [15] S. Woodward, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 393–401.
- [16] P. Knochel, M. J. Rozema, C. E. Tucker, C. Retherford, M. Furlong, S. Achyutharao, *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 361–369.
- [17] P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117–2188.
- [18] E. Nakamura, M. Yamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8941–8942.
- [19] A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221–3236.

- [20] S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824–2852.
- [21] T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829–2844.
- [22] M. M. Heravi, M. Dehghani, V. Zadsirjan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 513–588.
- [23] M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, *20*, 4229–4231.
- [24] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579–5580.
- [25] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052–5058.
- [26] M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552–3557.
- [27] Y. Takaya, T. Senda, H. Kurushima, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4047–4056.
- [28] S. Sakuma, M. Sakai, R. Itooka, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5951–5955.
- [29] T. Senda, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6852–6856.
- [30] S. Sakuma, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8944–8946.
- [31] T. Hayashi, T. Senda, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716–10717.
- [32] T. Hayashi, N. Tokunaga, K. Yoshida, J. W. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12102–12103.
- [33] S. Oi, A. Taira, Y. Honma, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 97–99.
- [34] S. Oi, T. Sato, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5051–5055.
- [35] R. Shintani, N. Tokunaga, H. Doi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6240–6241.
- [36] S. J. Mahoney, A. M. Dumas, E. Fillion, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5346–5349.
- [37] K. Yoshida, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1901–1905.
- [38] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8479–8482.
- [39] D. W. Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115–8116.
- [40] D. A. Evans, L. R. Mcgee, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3975–3978.
- [41] S. A. Giacobbe, T. Rossi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3079–3082.

- [42] J. Westmeier, C. Pfaff, J. Siewert, P. Von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2651–2658.
- [43] N. Miyaura, *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2002**.
- [44] A. Wurtz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1855**, 96, 364–375.
- [45] R. Fittig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1862**, 121, 361–365.
- [46] C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422–424.
- [47] a) E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6738–6764; b) E. Negishi, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6870–6897.
- [48] a) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722–6737; b) A. Suzuki, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6854–6869.
- [49] F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2174–2185.
- [50] R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313–3315.
- [51] a) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5062–5085; b) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 5150–5174.
- [52] H. Meerwein, E. Büchner, K. van Emster, *J. Prakt. Chem.* **1939**, 152, 237–266.
- [53] M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2316–2320.
- [54] M. S. Kharasch, C. F. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 504–507.
- [55] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518–5526.
- [56] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.
- [57] K. F. Heck, J. P. Nolley Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320–2322.
- [58] R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144a.
- [59] Y. Kiso, K. Yamamoto, K. Tamao, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374–4376.
- [60] S.-I. Murahashi, M. Yamamura, K. Yanagisawa, N. Mita, K. Kondo, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2408–2417.
- [61] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467–4470.

- [62] L. Kürti, Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, **2005**.
- [63] E. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 596b–597b.
- [64] E. Negishi, D. E. Van Horn, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168–3170.
- [65] E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. Van Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254–2256.
- [66] E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823.
- [67] A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683–684.
- [68] D. R. Williams, W. S. Kissel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11198–11199.
- [69] H. D. Arndt, C. P. R. Hackenberger, D. Schwarzer, *Chem. Unserer Zeit* **2010**, *44*, 130–137.
- [70] W. C. Liu, T. Gong, P. Zhu, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 48800–48809.
- [71] a) R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598; b) R. A. Holton, H.-B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599–1600.
- [72] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Clalborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630–634.
- [73] J.-N. Denis, A. E. Greene, D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, L. Mangatal, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917–5919.
- [74] S. Iiyama, K. Fukaya, Y. Yamaguchi, A. Watanabe, H. Yamamoto, S. Mochizuki, R. Saio, T. Noguchi, T. Oishi, T. Sato, N. Chida, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 202–206.
- [75] W. H. Yuan, M. Liu, N. Jiang, Z. K. Guo, J. Ma, J. Zhang, Y. C. Song, R. X. Tan, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6348–6353.
- [76] B. Zheng, Y.-B. Zeng, H.-F. Dai, W.-J. Zuo, Z.-K. Guo, T. Yang, H.-M. Zhong, W.-L. Mei, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2012**, *14*, 776–779.

- [77] W.-L. Mei, B. Zheng, Y.-X. Zhao, H.-M. Zhong, X.-L. W. Chen, Y.-B. Zeng, W.-H. Dong, J.-L. Huang, P. Proksch, H.-F. Dai, *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 1993–2001.
- [78] Z. Q. Bai, X. Lin, J. Wang, X. Zhou, J. Liu, B. Yang, X. Yang, S. Liao, L. Wang, Y. Liu, *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 237–248.
- [79] T.-X. Li, M.-H. Yang, X.-B. Wang, Y. Wang, L.-Y. Kong, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2511–2520.
- [80] Z.-H. Sun, F.-L. Liang, W. Wu, Y.-C. Chen, Q.-L. Pan, H.-H. Li, W. Ye, H.-X. Liu, S.-N. Li, G.-H. Tan, W.-M. Zhang, *Molecules* **2015**, *20*, 22900–22907.
- [81] T. Kobayashi, I. Takizawa, A. Shinobe, Y. Kawamoto, H. Abe, H. Ito, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3008–3012.
- [82] Z. Yan, C. Zhao, J. Gong, Z. Yang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1644–1647.
- [83] a) Y. Zong, Z.-J. Xu, R.-X. Zhu, A.-H. Su, X.-Y. Liu, M.-Z. Zhu, J.-J. Han, J.-Z. Zhang, Y.-L. Xu, H.-X. Lou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 15286–15290; b) Y. Zong, Z.-J. Xu, R.-X. Zhu, A.-H. Su, X.-Y. Liu, M.-Z. Zhu, J.-J. Han, J.-Z. Zhang, Y.-L. Xu, H.-X. Lou, *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 15414–15418.
- [84] Q. Naeemi, T. Robert, D. P. Kranz, J. Velder, H. G. Schmalz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 887–892.
- [85] G. Lalic, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4894–4896.
- [86] a) Y. A. Zhang, A. Milkovits, V. Agarawal, C. A. Taylor, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 11127–11132; b) Y. A. Zhang, A. Milkovits, V. Agarawal, C. A. Taylor, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 11227–11232.
- [87] R. M. Suárez, D. Peña, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 729–731.
- [88] K. S. Lee, M. K. Brown, A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182–7184.
- [89] D. N. Moraes, R. E. Barrientos-Astigarraga, P. Castelani, J. V Comasseto, *Tetrahedron* **2005**, *56*, 3327–3337.
- [90] D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299–6302.
- [91] J. Westmeier, *Kupfer- und Rhodium-Katalysierte Asymmetrische Additionen an Cycloalkenone und analoge N-Sulfonyl-Imine*, Philipps-Universität Marburg, **2015**.

- [92] a) J.-Y. Yu, R. Kuwano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7217–7220; b) J.-Y. Yu, R. Kuwano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 7353–7356.
- [93] E. Negishi, F. E. Cederbaum, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2829–2832.
- [94] W. Cabri, Iarria Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7421–7426.
- [95] Y.-B. Lu, T.-H. Lee, W.-C. Liu, G. J. Chuang, C.-C. Liao, *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 1422–1429.
- [96] a) K. C. Nicolaou, W. Tang, P. Dagneau, R. Faraoni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3874–3879; b) K. C. Nicolaou, W. Tang, P. Dagneau, R. Faraoni, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3942–3947.
- [97] F. A. Vrielynck, P. J. De Clercq, *Molecules* **2007**, *12*, 237–244.
- [98] A. Conrad, *Untersuchungen an einem durch Asymmetrischer Rhodium-Katalysierter 1,4-Addition generiertem intermediärem Lithiumenolat*, Philipps-Universität Marburg, **2021**.
- [99] E. Kerste, *Totalsynthese von Preussochromon D & Beiträge zur Totalsynthese von Preussochromon E & F*, Philipps-Universität Marburg, **2020**.
- [100] M. P. Beller, S. Ivlev, U. Koert, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 912–915.
- [101] S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160–17161.
- [102] M. K. M. Tun, S. B. Herzon, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9422–9425.
- [103] B. R. Travis, R. S. Narayan, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3824–3825.
- [104] B. R. Travis, M. Sivakumar, G. O. Hollist, B. Borhan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1031–1034.
- [105] A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856–13863.
- [106] J. E. McMurry, W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4313–4316.
- [107] S. Thapa, P. Basnet, S. K. Gurung, R. Giri, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4009–4012.
- [108] K. W. Anderson, M. Mendez-Perez, J. Priego, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9563–9573.
- [109] a) X. Su, H. Huang, Y. Yuan, Y. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1338–1341; b) X. Su, H. Huang, Y. Yuan, Y. Li, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 1358–1361.

- [110] L. Nattmann, J. Cornella, *Organometallics* **2020**, *39*, 3295–3300.
- [111] F. Bellina, D. Ciucci, R. Rossi, P. Vergamini, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2103–2112.
- [112] P. Batsomboon, B. A. Gold, I. V. Alabugin, G. B. Dudley, *Synthesis* **2012**, *44*, 1818–1824.
- [113] H. McErlain, L. M. Riley, A. Sutherland, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 17036–17049.
- [114] J. Barluenga, L. Florentino, F. Aznar, C. Valdés, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 510–513.
- [115] M. A. Rajendra, K. Sunil, A. M. Sajith, M. N. Joy, V. A. Bakulev, K. R. Haridas, *Synlett* **2020**, *31*, 1629–1633.
- [116] R. Ningegowda, S. Bhaskaran, A. M. Sajith, C. Aswathanarayanappa, M. S. A. Padusha, N. Swamy S., B. S. Priya, *Aust. J. Chem.* **2017**, *70*, 44–51.
- [117] S. Shekhar, T. B. Dunn, B. J. Kotecki, D. K. Montavon, S. C. Cullen, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4552–4563.
- [118] F. G. Bordwell, Guo-Zhen Ji, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8398–8401.
- [119] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.
- [120] W. N. Olmstead, Z. Margolin, F. G. Bordwell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3295–3299.
- [121] W. R. Roush, B. B. Brown, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3380–3387.
- [122] G. H. Rodríguez R., J.-F. Biellmann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1822–1824.
- [123] D. C. Behenna, J. T. Mohr, N. H. Sherden, S. C. Marinescu, A. M. Harned, K. Tani, M. Seto, S. Ma, Z. Novák, M. R. Krout, R. M. McFadden, J. L. Roizen, J. A. Enquist, D. E. White, S. R. Levine, K. V. Petrova, A. Iwashita, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14199–14223.
- [124] P. A. Bartlett, L. A. McQuaid, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7854–7860.
- [125] M. Suzuki, A. Watanabe, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2095–2096.
- [126] A. W. Schuppe, Y. Zhao, Y. Liu, T. R. Newhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9191–9196.
- [127] M. T. García, M. A. Blázquez, M. J. Ferrándiz, M. J. Sanz, N. Silva-Martín, J. A. Hermoso, A. G. de La Campa, *J. Bio. Chem.* **2011**, *286*, 6402–6413.

- [128] A. G. de la Campa, M. T. García Esteban, M. A. Blázquez Ferrer, *Use of Seconeolitsine and N-Methyl-Seconeolitsine for the Manufacture of Medicaments*, **2011**, WO 2011/073479 A1.
- [129] J. M. Tirado-Vélez, D. Carreño, D. Sevillano, L. Alou, J. Yuste, A. G. de la Campa, *Antibiotics* **2021**, *10*, 573.
- [130] M. T. García, D. Carreño, J. M. Tirado-Vélez, M. J. Ferrándiz, L. Rodrigues, B. Gracia, M. Amblar, J. A. Ainsa, A. G. de la Campa, *Front. Microbiol.* **2018**, *9*, 1659.
- [131] M. Pineau, S. Martis B., R. Forquet, J. Baude, C. Villard, L. Grand, F. Popowycz, L. Soulère, F. Hommais, W. Nasser, S. Reverchon, S. Meyer, *Nucleic Acids Res.* **2022**, *50*, 9149–9161.
- [132] R. A. Olofson, J. T. Martz, J.-P. Senet, M. Piteau, T. Malfroot, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2081–2082.
- [133] a) S. Kobayashi, P. Xu, T. Endo, M. Ueno, T. Kitanosono, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12763–12766; b) S. Kobayashi, P. Xu, T. Endo, M. Ueno, T. Kitanosono, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12935–12938.
- [134] S. Kirschner, I. Uecker, M. Bolte, H. W. Lerner, M. Wagner, *Organometallics* **2019**, *38*, 2818–2823.
- [135] J. Suffert, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 510–512.
- [136] P. Wipf, J. H. Smitrovich, C.-W. Moon, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3178–3186.
- [137] M. K. Brown, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 172–175.
- [138] a) Q. Meng, T. E. Schirmer, K. Katou, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5723–5728; b) Q. Meng, T. E. Schirmer, K. Katou, B. König, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 5779–5784.
- [139] P. Ceccherelli, M. Curini, M. C. Marcotullio, O. Rosati, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 17–23.
- [140] Y. Zhao, Y.-Y. Yeung, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2128–2131.
- [141] L. Xu, B.-J. Li, Z.-H. Wu, X.-Y. Lu, B.-T. Guan, B.-Q. Wang, K.-Q. Zhao, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 884–887.
- [142] R.-D. He, C.-L. Li, Q.-Q. Pan, P. Guo, X.-Y. Liu, X.-Z. Shu, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12481–12486.

- [143] K. W. Quasdorf, X. Tian, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14422–14423.
- [144] J. Liu, Y. Wei, M. Shi, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 94–100.
- [145] T. Yasukawa, X. Yang, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5172–5176.
- [146] B. Skillinghaug, C. Sköld, J. Rydfjord, F. Svensson, M. Behrends, J. Sävmarker, P. J. R. Sjöberg, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 12018–12032.
- [147] Y. Xia, J. Wang, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5347–5351.
- [148] K. Škoch, I. Císařová, P. Štěpnička, *Organometallics* **2015**, *34*, 1942–1956.
- [149] K. Hyodo, G. Hasegawa, N. Oishi, K. Kuroda, K. Uchida, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13080–13087.
- [150] D. Porwal, M. Oestreich, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 3307–3309.
- [151] I. Chiarotto, M. Feroci, G. Sotgiu, A. Inesi, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8088–8095.
- [152] L. Bering, M. Vogt, F. M. Paulussen, A. P. Antonchick, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4077–4080.
- [153] T. Stahl, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1248–1251.
- [154] M. Tobisu, K. Nakamura, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5587–5590.
- [155] B. Bhayana, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3954–3957.
- [156] P. Gandeepan, P. Rajamalli, C.-H. Cheng, *Synthesis* **2016**, *48*, 1872–1879.
- [157] A. Kaithal, B. Chatterjee, C. Gunanathan, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4790–4793.
- [158] a) C.-T. Yang, Z.-Q. Zhang, Y.-C. Liu, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3904–3907; b) C.-T. Yang, Z.-Q. Zhang, Y.-C. Liu, L. Liu, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3990–3993.
- [159] V. Kumar Pasala, *J. Appl. Chem.* **2017**, *6*, 817–824.

Erklärung

Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Chemie, versucht wurde.

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation

„Entwicklung Zirconocen-basierter Methoden zur C,C-Bindungsknüpfung und deren Anwendung in der Totalsynthese von (+)-Guignardon A“

selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe Dritter angefertigt und andere als die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel nicht benutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder unveröffentlichten Schriften entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Dritte waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der Dissertation nicht beteiligt; insbesondere habe ich hierfür nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Kein Teil dieser Arbeit ist in einem anderen Promotions- oder Habilitationsverfahren verwendet worden. Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Ort/Datum

Unterschrift (Vor- und Nachname)