

Entwicklung von Palladium-katalysierten 1,2-Additionsreaktionen zur  
Darstellung von Mandelsäure- und Arylglycinderivaten

---

**DISSERTATION**

Vom Fachbereich Chemie der Rheinland-Pfälzischen Technischen Universität  
Kaiserslautern-Landau zur Verleihung des akademischen Grades „Doktor der  
Naturwissenschaften“ - genehmigte Dissertation

Vorgelegt von

**Bastian Klaus Jakob**

Geboren in Gelnhausen

Betreuer: Prof. Dr. Georg Manolikakes

begutachtet von: Prof. Dr. Georg Manolikakes, Prof. Dr. Stefan Kubik

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 19.04.2023

DE - 386



Die vorliegende Forschungsarbeit wurde im Rahmen der Promotion unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes an der Fakultät für Chemie im Institut für Organische Chemie der Rheinland-Pfälzischen Technischen Universität Kaiserslautern Landau im April 2019 begonnen und im März 2023 fertiggestellt.

**Datum der Abgabe: 10.03.2023**

**Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 19.04.2023**



Vom Fachbereich Chemie der Rheinland-Pfälzischen Technischen Universität Kaiserslautern Landau als Dissertation angenommen.

**Dekan:** Prof. Dr. Antonio Pierik

**Vorsitzende:** Prof. Dr. Elke Richling

**Erstgutachter:** Prof. Dr. Georg Manolikakes

**Zweitgutachter:** Prof. Dr. Stefan Kubik



## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Doktorarbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Hilfsmittel und Quellen verwendet habe. Die Stellen, die anderen Werken wörtlich oder sinngemäß entnommen wurden, wurden als solche kenntlich gemacht.

Die vorliegende Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form noch bei keiner anderen Prüfungsbehörde oder einer anderen Fakultät eingereicht.

Kaiserslautern, den





# DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich während der Laborzeit und der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Georg Manolikakes für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, dem Bereitstellen des interessanten Themas sowie für die Unterstützung und das entgegengebrachte Vertrauen während meiner gesamten Promotion.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Stefan Kubik für die Übernahme des Zweitgutachtens und bei Frau Prof. Dr. Elke Richling für die Übernahme des Vorsitzes des Promotionskommission bedanken.

Mein Dank gilt ebenso allen Mitgliedern des Arbeitskreises, Sara Krieg, Miro Hałaczkiwicz, Julian Keller, Cedric Ndefo, Jan-Phillip Nau, Oluwaseun-Iglioba, Marius Friedrich, Kamil Hofman, Andreas Diehl, Jennifer Grimmer und Philipp Kramer für die angenehme Arbeitsatmosphäre sowie die fachlich anregenden Diskussionen und Unterhaltungen.

Des Weiteren möchte ich meinen sehr tüchtigen Forschungspraktikanten und Bacheloranden, Tutku Bozüyük, Gisa-Mey Sollinger, Luca Gengenbach, Kathrin Horst und Nico Schneider für die enorme Unterstützung und die großartige Zusammenarbeit danken.

Mein weiterer Dank gilt Frau Christiane Müller für das Messen von diversen NMR-Proben sowie ihren Rat bei allen NMR-Fragestellungen. Frau Ruth Bergsträßer möchte ich für die Aufnahme einiger hochaufgelöster Massen danken. Weiterhin möchte ich Dr. Harald Kelm für das Messen der Kristallstruktur danken. Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Elke Richling und Frau Dr. Simone Stegmüller, die, als unsere HPLC-Anlage den Geist aufgab, eine der Ihren zur Verfügung gestellt und für unsere Zwecke umgerüstet haben.

Frau Susanne Zeigner möchte ich für die Unterstützung bei jeglichen bürokratischen, administrativen sowie organisatorischen Vorgängen innerhalb der Universität danken.

Herrn Ludwik Napast, Herrn Jürgen Rahm und Herrn Frank Schröer möchte ich für die Hilfe und Bemühungen danken, während der Coronazeit unsere benötigten Chemikalien zu organisieren, damit wir unsere Forschung weiterführen konnten.

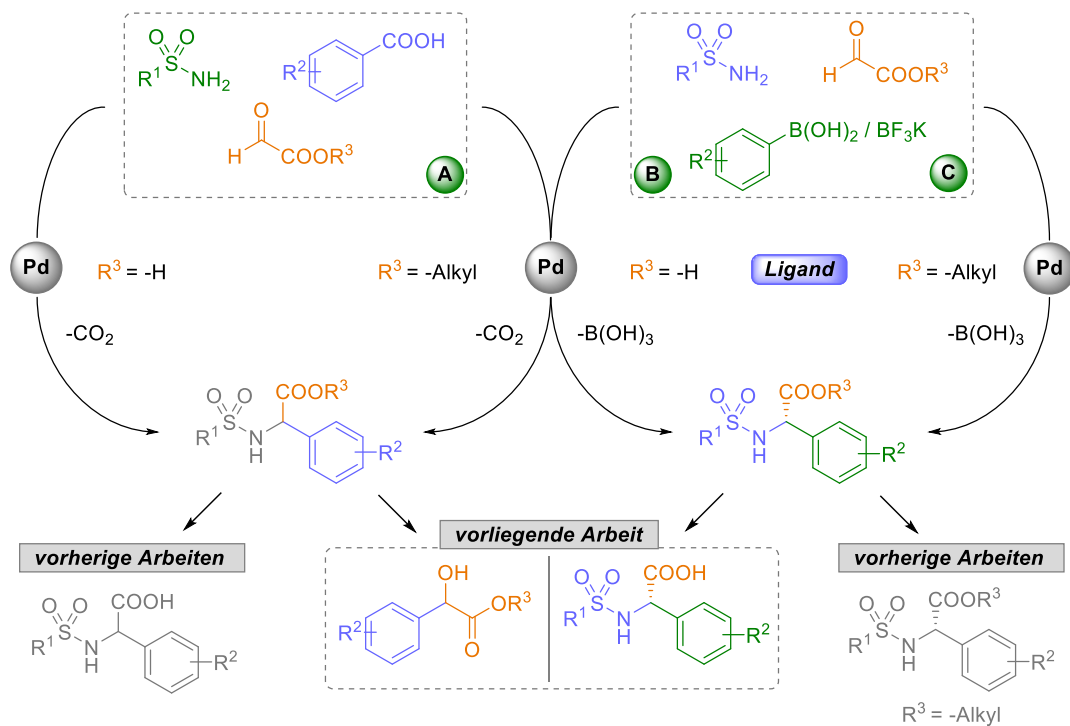
Zu guter Letzt möchte ich meinen Freunden und vor allem meiner Familie danken, die mir nicht nur dieses Studium und die Promotion ermöglicht, sondern mich auch stets moralisch unterstützt haben.

*„Success is not final, failure is not fatal: it is the courage to continue that counts.“*

**- Winston S. Churchill –**

# KURZFASSUNG

Die Palladium-Katalyse bietet dem Chemiker eine Vielzahl an Möglichkeiten für etwaige Kupplungs- und Additionsreaktionen. Die Bandbreite an bereits etablierten Methoden zur Anwendung der Palladium-Katalyse im Feld der Decarboxylierungen ermöglicht die Nutzung von ubiquitär vorkommenden Carbonsäuren als Arylquelle für anschließende Additionsreaktionen. Selbst enantioselektive Multikomponentenreaktionen sind bereits publiziert worden. Der erste Teil dieser Arbeit legt den Fokus auf die Etablierung einer Methode zur Synthese von Mandelsäure-Derivaten auf Basis einer Palladium-katalysierten decarboxylierenden Additionsreaktion von Arylcarbonsäuren an Glyoxylsäureester, welche als Bausteine in zahlreichen biologisch aktiven Substanzen enthalten sind (s. Schema 1).



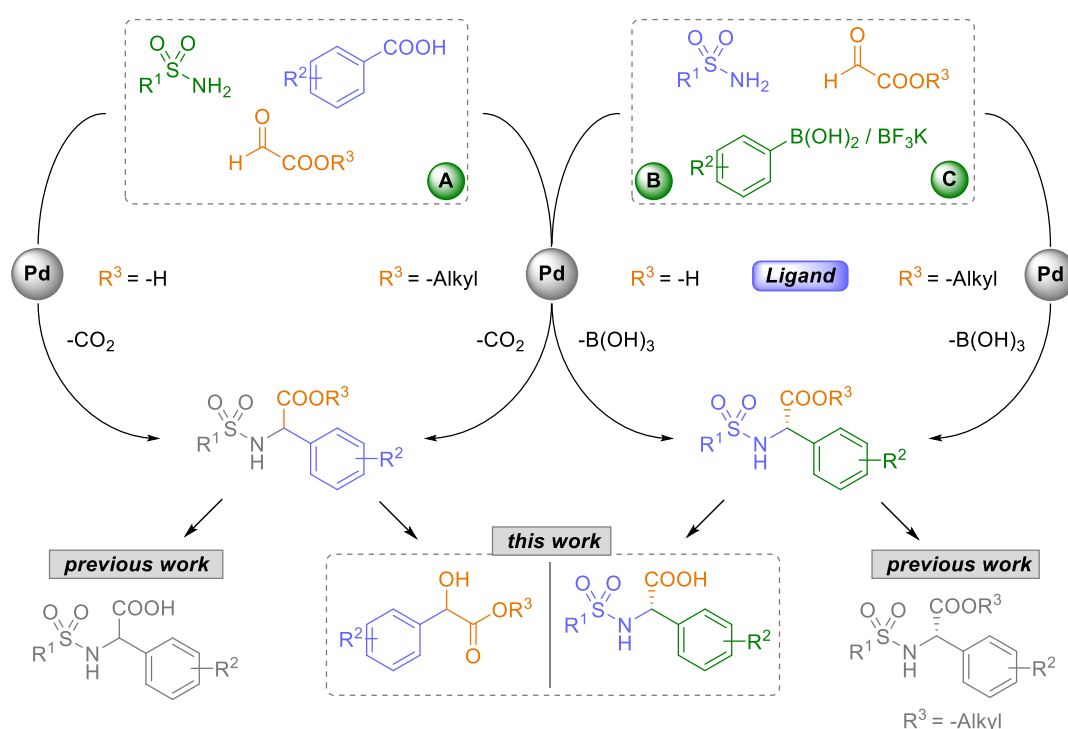
Schema 1: Übersicht der Dissertation.

Im zweiten und dritten Teil der Arbeit wurde der Schwerpunkt auf die Entwicklung einer Methode zur enantioselektiven Synthese von  $\alpha$ -Arylglycinen gelegt, deren Vorkommen als Strukturmotiv oder direkter Baustein in pharmakologischen Wirkstoffen von großer Bedeutung sind. Dabei wurden für diese Multikomponentenreaktion zunächst die Arylboronsäuren und im Anschluss Aryltrifluoroborate als Arylquellen untersucht.



## ABSTRACT

Palladium catalysis offers the chemist a variety of possibilities for any coupling and addition reactions. The range of already established methods for the application of palladium catalysis in the field of decarboxylations enables the use of ubiquitously occurring carboxylic acids as aryl sources for subsequent addition reactions. Even enantioselective multicomponent reactions have already been published. In the first part of this thesis, the focus is on establishing a method for the synthesis of mandelic acid derivatives based on a palladium-catalyzed decarboxylative addition reaction of aryl carboxylic acids to glyoxylic acid esters, which are contained as building blocks in numerous biologically active substances (scheme 1).



Scheme 1: Overview of the dissertation.

In the second and third part of the work, the focus was on the development of a method for the enantioselective synthesis of  $\alpha$ -arylglycines, whose occurrence as a structural motif or direct building block in pharmacological agents is of great importance. For this multicomponent reaction, first the aryl boronic acids and then aryl trifluoroborates were investigated as aryl sources.



# I. INHALTSVERZEICHNIS

I.	INHALTSVERZEICHNIS.....	XV
II.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	XVIII
III.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	XIX
IV.	SCHEMATAVERZEICHNIS .....	XX
V.	TABELLENVERZEICHNIS.....	XXIII
1	EINLEITUNG.....	1-1
2	BISHERIGER KENNTNISSTAND DER FORSCHUNG .....	2-2
2.1	Multikomponentenreaktionen (MCRs) .....	2-2
2.2	Die Petasis-(Borono-Mannich)-Reaktion.....	2-5
2.2.1	Stereoselektive Petasis-Reaktionen.....	2-7
2.2.2	(Stereoselektive) Petasis-ähnliche Reaktionen .....	2-10
2.3	Palladium(II)-Katalyse .....	2-15
2.4	Palladium-katalysierte Decarboxylierungen .....	2-18
2.5	Reaktivitäten von Arylboronsäuren und Aryltrifluorboraten .....	2-21
3	ZIELSETZUNG.....	3-27
4	ERGEBNISSE UND DISKUSSION .....	4-29
4.1	Teil A - Einleitung Mandelsäurederivate.....	4-29
4.1.1	Reaktionsoptimierung für die Palladium-katalysierte Synthese von Mandelsäurederivaten .....	4-30
4.1.1.1	Lösungsmittel.....	4-30
4.1.1.2	Katalysatormenge.....	4-31
4.1.1.3	Additivmenge (DMSO).....	4-32
4.1.1.4	Einfluss von Wasser .....	4-32
4.1.1.5	Temperatur.....	4-33
4.1.1.6	Variation DMSO Derivate .....	4-34
4.1.1.7	Reaktionsverlauf und Kontrollexperimente .....	4-35
4.1.1.8	Mechanistische Überlegungen .....	4-38
4.1.2	Arylcarbonsäure-Variation.....	4-40
4.1.3	Glyoxalat-Variation .....	4-41
4.1.4	Variation von aktivierten Aldehyden .....	4-42
4.2	Teil B - Einleitung zur Synthese von $\alpha$ -Arylglycinen mit Arylboronsäuren.....	4-43
4.2.1	Reaktionsoptimierung für die enantioselektive Synthese von $\alpha$ -Arylglycinen mit Arylboronsäuren..	4-46
4.2.1.1	Erste Experimente und der Einfluss von Wasser .....	4-46
4.2.1.2	Lösungsmittel.....	4-47
4.2.1.3	Additive .....	4-49

4.2.1.4	Liganden .....	4-50
4.2.1.5	Temperatur.....	4-52
4.2.1.6	Palladiumquelle.....	4-53
4.2.1.7	Katalysatorbeladung.....	4-54
4.2.1.8	Äquivalenten-Variation .....	4-55
4.2.1.9	Verfahrensweise .....	4-57
4.2.1.10	Reaktionszeit.....	4-58
4.2.1.11	Weitere Additive.....	4-59
4.2.2	Arylboronsäure-Scope mit Pbf-Amin.....	4-61
4.2.3	Mechanistische Überlegungen mit Arylboronsäuren.....	4-62
4.2.4	Sulfonsäureamid-Scope mit Phenylboronsäure.....	4-67
4.3	Teil C - Überleitung zu ArylBF <sub>3</sub> K-Salz-basierten Reaktionen .....	4-69
4.3.1	Reaktionsoptimierung der enantioselektiven Synthese von $\alpha$ -Arylglycinen mit ArylBF <sub>3</sub> K-Salzen ..	4-70
4.3.1.1	Erste Optimierungsexperimente .....	4-70
4.3.1.2	Temperatur.....	4-72
4.3.1.3	Additive .....	4-72
4.3.1.4	Äquivalente .....	4-74
4.3.1.5	Fluor-Scavenger .....	4-76
4.3.2	Mechanistische Überlegungen ArylBF <sub>3</sub> K-Salze.....	4-78
4.3.3	Synthese der BF <sub>3</sub> K-Salze .....	4-83
4.3.4	ArylBF <sub>3</sub> K-Salz-Scope.....	4-84
4.3.5	Sulfonsäureamid-Scope mit dem PhenylBF <sub>3</sub> K-Salz.....	4-88
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....</b>	<b>5-91</b>
5.1	Mandelsäurederivate (Teil A) .....	5-91
5.2	$\alpha$ -Arylglycine auf Arylboronsäure-Basis (Teil B) .....	5-93
5.3	$\alpha$ -Arylglycine auf ArylBF <sub>3</sub> K-Salz-Basis (Teil C) .....	5-95
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>6-99</b>
<b>7</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL.....</b>	<b>7-114</b>
7.1	Allgemeine Arbeitstechniken .....	7-114
7.2	Chemikalien .....	7-114
7.3	Lösungsmittel.....	7-114
7.4	Charakterisierung und Analytik der Verbindungen .....	7-115
7.4.1	Dünnschichtchromatographie .....	7-115
7.4.2	Präparative Säulenchromatographie .....	7-115
7.4.3	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie .....	7-115
7.4.4	NMR-Spektroskopie.....	7-116
7.4.5	Massenspektrometrie .....	7-116
7.4.6	Schmelzpunktmessung .....	7-116
7.4.7	Spezifische Drehwerte .....	7-116
7.4.8	Infrarotspektroskopie.....	7-117
7.4.9	Röntgenstrukturanalyse .....	7-117
7.5	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAVs).....	7-117
7.5.1.1	AAV1 (Arylcarbonsäure-Variation) .....	7-117



7.5.1.2	AVV2 (Glyoxalat-Variation) .....	7-117
7.5.1.3	AVV3 (BF <sub>3</sub> K-Salz-Synthese) .....	7-118
7.5.1.4	AVV4 (Erste Experimente mit Phenylboronsäure & Pbf-Amin) .....	7-118
7.5.1.5	AVV5 (Liganden-Variation) .....	7-118
7.5.1.6	AVV5 (Arylboronsäure-Variation mit Pbf-Amin).....	7-119
7.5.1.7	AVV6 (Sulfonsäureamid-Variation mit Phenylboronsäure).....	7-119
7.5.1.8	AVV7 (Erste Experimente mit PhenylBF <sub>3</sub> K-Salz und Pbf-Amin) .....	7-120
7.5.1.9	AVV8 (Additiv-Variation mit PhenylBF <sub>3</sub> K-Salz und Pbf-Amin) .....	7-120
7.5.1.10	AVV9 (ArylBF <sub>3</sub> K-Salz-Variation mit Pbf-Amin) .....	7-120
7.5.1.11	AVV10 (Sulfonsäureamid-Variation mit PhenylBF <sub>3</sub> K-Salz).....	7-121
7.6	Synthesen .....	7-122
7.6.1	Synthese Mandelsäure-Derivate .....	7-122
7.6.2	α-Arylglycine aus Arylboronsäuren hergestellt .....	7-135
7.6.3	BF <sub>3</sub> K-Salz Synthesen .....	7-145
7.6.4	α-Arylglycine aus ArylBF <sub>3</sub> K-Salzen hergestellt .....	7-151
7.6.5	Sonstige Edukte und Synthesen .....	7-165
7.7	NMR-Daten .....	7-170
7.8	HPLC-Daten .....	7-220
7.8.1	Arylboronsäure-Proben .....	7-220
7.8.2	ArylBF <sub>3</sub> K-Salz-Proben .....	7-228
7.9	Röntgenkristallstruktur-Daten .....	7-235
<b>8</b>	<b>ANHANG – LEBENS LAUF.....</b>	<b>8-237</b>

## II. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb	Abbildung
CPME	Cyclopentylmethylether
DBU	1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene
DC	Dünnschicht-Chromatographie
DCE	Dichlorethan
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEC	Diethylcarbonat
DEA	Diethylamin
DMB	Dimethoxybenzol
DMC	Dimethylcarbonat
DMF	Dimethylformamid
d.r.	Diastereomerenverhältnis (engl. diastereomeric ratio)
e.r.	Enantiomerenverhältnis (engl. enantiomeric ratio)
GC/MS	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
HFIP	Hexafluorisopropanol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
MCR	Multikomponentenreaktion (engl. multicomponent reaction)
MeCN	Acetonitril
MeNO <sub>2</sub>	Nitromethan
MIDA	N-Methylimindiessigsäure
MPSO	Methylphenylsulfoxid
OAc	Acetat
Pbf	2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonsäureamid
Piv	Pivalat
SDS	Natriumlaurylsulfat
SM	Suzuki-Miyaura
TFA	Trifluoressigsäure
TFE	Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
THT	Tetrahydrothiophen
ZPA	Zwei-Phasen-Ansatz

### III. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1:** Vereinfachte Darstellung einer Multikomponentenreaktion mit drei Reaktionspartnern und der Vergleich zwischen einer typischen und MCR-Reaktionsabfolge..... 2-2
- Abbildung 2:** Übersicht zu möglichen Strategien zur Synthese von enantiomeren-reinen Verbindungen. .... 2-8
- Abbildung 3:** Hydrolyse Halbwertszeiten (THF/H<sub>2</sub>O 10:1, Glaspulver, 55°C PTFE Vial) von Organotrifluoroboraten vermittelt durch Glaspulver. Grafik Lennox et al.<sup>119</sup> ..... 2-25
- Abbildung 4:** Anwendungs- und Strukturbeispiele der  $\alpha$ - Arylglycine in Wirkstoffen (oben) und die potentielle Nutzung der Methode zur Late-Stage-Funktionalisierung von biologisch aktiven Sulfonsäureamiden..... 4-44
- Abbildung 5:** Darstellung von verschiedenen Box-Liganden und deren Sterik in Bezug auf deren Gerüst und endständigen Gruppen. Der Winkel  $\alpha$  stellt hierbei den Bindungswinkel zwischen der Ligand-Metall-Ligand-Bindung dar..... 4-51
- Abbildung 6:** Darstellung des HPLC-Experiments zum Einfluss des Hexafluorisopropylborats auf die Enantioselektivität der Reaktion. Die oberen Graphen sind der Probe mit dem Hexafluorisopropylborat zugeordnet und die unteren der Probe ohne Borat. Blaue Signale markieren das Pbf-Amin, grüne Signale das R-Enantiomer des Produktes **172** und orangene die des S-Enantiomers..... 4-60
- Abbildung 7:** Kristallstruktur von Arylglycin **193a** und dessen 2D-Struktur zur Veranschaulichung.... 4-68
- Abbildung 8:** <sup>1</sup>H-NMR Reaktionsverfolgung die auf p-FluorphenylBF<sub>3</sub>K-Salz basiert und in MeNO<sub>2</sub>-d<sub>3</sub> durchgeführt..... 4-80
- Abbildung 9:** <sup>19</sup>F-NMR Reaktionsverfolgung die auf p-FluorphenylBF<sub>3</sub>K-Salz basiert und in MeNO<sub>2</sub>-d<sub>3</sub> durchgeführt..... 4-81
- Abbildung 10:** Zusammenfassung der erreichten Ziele der  $\alpha$ -Arylglycin-Synthese. Grüner Haken = enantioselektiv isoliert; orangener Kreis = zukünftiges Ziel; rotes Kreuz = racemisch isoliert. .... 5-98

## IV. SCHEMATAVERZEICHNIS

<b>Schema 1:</b> Übersicht der Dissertation.....	11
<b>Schema 2:</b> Nach Ugi et al. dargestellte Typen der MCRs. <sup>17</sup> .....	2-3
<b>Schema 3:</b> Eine chronologische Auflistung an ausgewählten MCRs. ....	2-4
<b>Schema 4:</b> Ursprüngliche Petasis-Reaktion zur Synthese von Naffifin.....	2-5
<b>Schema 5:</b> Vereinfachte Darstellung der Petasis-Reaktion mit Limitierungen der einzelnen Komponenten. .....	2-6
<b>Schema 6:</b> Vereinfachte Darstellung des Petasis-Mechanismus anhand eines allgemeinen Beispiels mit Phenylboronsäure und Glyoxylsäure.....	2-7
<b>Schema 7:</b> Übersicht über mögliche stereoselektive Petasis-Reaktionen mit Beispielen aus der Substratkontrolle und eines chiralen Auxiliars. ....	2-9
<b>Schema 8:</b> Asymmetrische Petasis-Reaktionen mithilfe von chiralen Liganden. ....	2-10
<b>Schema 9:</b> Übergangsmetall-katalysierte Versionen der Petasis-Reaktion. ....	2-11
<b>Schema 10:</b> Allgemeines Reaktionsschema der Lewis-Säure/Palladium-katalysierten 3CR von Manolikakes et al. <sup>62</sup> .....	2-12
<b>Schema 11:</b> Asymmetrische Palladium-katalysierte 3CR von Manolikakes et al. ....	2-13
<b>Schema 12:</b> Postulierter Reaktionsmechanismus der asymmetrischen Palladium-katalysierten 3-Komponentenreaktion von Manolikakes et al. ....	2-14
<b>Schema 13:</b> Allgemeiner Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Kupplung und Darstellung anderer bekannter Kupplungsreaktionen. <sup>72</sup> .....	2-15
<b>Schema 14:</b> Zusammenfassung potentieller Einsatzmöglichkeiten der Palladium-katalysierten Decarboxylierung. ....	2-18
<b>Schema 15:</b> Postulierter Katalysezyklus der Protodecarboxylierung nach Kozlowski et al.....	2-20
<b>Schema 16:</b> Allgemeine Darstellung der Dehydratisierung von Boronsäuren hin zu ihren zyklischen Anhydriden (Boroxine). ....	2-21
<b>Schema 17:</b> Mögliche Nebenreaktionen einer Palladium-katalysierten-SM-Kupplung. ....	2-22
<b>Schema 18:</b> Veranschaulichung des Reaktionsverhaltens der Boronsäure-Klassen <b>44</b> , <b>90</b> – <b>92</b> und zwei mögliche Strategien diese reaktiven Spezies gezielt in der Kupplungschemie einzusetzen.....	2-22
<b>Schema 19:</b> Veranschaulichung eines „Slow-Release“-Systems anhand eines allgemeinen Kupplungszyklus. ....	2-23
<b>Schema 20:</b> Darstellung der Hydrolyse von <b>102</b> mit dem daraus resultierenden Gleichgewicht. ....	2-25
<b>Schema 21:</b> Übersicht der Promotionsthemen <b>A</b> , <b>B</b> und <b>C</b> .....	3-27
<b>Schema 22:</b> Übersicht der Syntheserouten von Mandelsäure-Derivaten und verschiedene Beispiele an Verbindungen mit Mandelsäure-Strukturmotiv. ....	4-29
<b>Schema 23:</b> Optimierte Standardreaktion mit Dimethoxybenzol ( <b>60</b> , DMB) als Nebenprodukt.....	4-35
<b>Schema 24:</b> Kontrollexperiment um eine Beteiligung einer Friedel-Craft-Reaktion an unserem System auszuschließen. ....	4-36

<b>Schema 25:</b> Postulierter Reaktionsmechanismus basierend auf Kozlowski et al. und eigenen Reaktionsbeobachtungen.....	4-38
<b>Schema 26:</b> Zusammenfassung der Ergebnisse der Arylcarbonsäure-Variation. Abschnitt (A) zeigt die isolierten Produkte, (B) die Carbonsäuren die kein Produkt bildeten, aber eine Carboxylierung zeigten und (C) ohne jegliche Umsetzung. ....	4-40
<b>Schema 27:</b> Ergebnisse der Glyoxalat-Variation. Abschnitt (A) zeigt die isolierten Produkte und (B) die nicht erfolgreichen Glyoxalat-Derivate.....	4-41
<b>Schema 28:</b> Ergebnisse der Aldehyd-Variation. Abschnitt (A) zeigt die isolierten Produkte und (B) die nicht erfolgreichen „Aldehyd“-Derivate. ....	4-42
<b>Schema 29:</b> Darstellung der geplanten Methodenentwicklung zur enantioselektiven Synthese von $\alpha$ - Arylglycinen. ....	4-43
<b>Schema 30:</b> Startbedingungen für die Reaktionsoptimierung der enantioselektiven Synthese von $\alpha$ - Arylglycinen mit Phenylboronsäure. ....	4-45
<b>Schema 31:</b> Darstellung des Gleichgewichtes zwischen der freien Phenylboronsäure <b>22</b> und dessen Anhydrid <b>173</b> . ....	4-46
<b>Schema 32:</b> Darstellung von potentiellen Nebenreaktionen der Phenylboronsäure in Anwesenheit des Pd-Katalysators <b>180</b> . A markiert die Protodeborylierung, während B eine Homokupplung und C den oxidativen Kupplungszyklus darstellt. ....	4-56
<b>Schema 33:</b> Strukturen der erzeugten $\alpha$ -Arylglycine nach Variation der Arylboronsäure. e.r. = enantiomeric ratio / Enantiomeren-Verhältnis. Das Enantiomeren-Verhältnis wurde via enantioselektiver HPLC bestimmt. ....	4-61
<b>Schema 34:</b> Postulierter Reaktionsmechanismus der palladium-katalysierten Synthese von $\alpha$ -Arylglycinen basierend auf den Beobachtungen der Optimierungsreaktion und der Ergebnisse der $\alpha$ -Arylglycine. ....	4-64
<b>Schema 35:</b> Ergänzung zum postulierten Reaktionsmechanismus mit intramolekularen Protonenshift und Vergleich der Analogie zu der racemischen Reaktion. ....	4-67
<b>Schema 36:</b> Ergebnisse der Sulfonsäureamid-Variation. ....	4-68
<b>Schema 37:</b> Darstellung einer möglichen Modifikation des ursprünglichen Reaktionssystems mittels eines $\text{BF}_3\text{K}$ -Salzes als „Slow-Release“ von Arylboronsäuren zur Verbesserung der Enantioselektivität von elektronenreichen Arylen und Vermeidung der Boroxin-Problematik.....	4-69
<b>Schema 38:</b> Darstellung des Zwei-Phasen-Ansatzes (ZPA) mit THF als organische Phase. Die Nutzung von $\text{MeNO}_2$ würde die Phasen umkehren. ....	4-74
<b>Schema 39:</b> Darstellung der Teilreaktionsschritte zur Optimierung der KF-Abspaltung mit den Äquivalentenverhältnissen bezogen auf Tabelle <b>24</b> Eintrag <b>9</b> . ....	4-77
<b>Schema 40:</b> Postulierter Reaktionsmechanismus mit den zentralen Reaktionsschritten der racemischen Reaktion (A), der $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz-Hydrolyse (B), der enantioselektiven Reaktion (C) und der Protodeborylierung (D). ....	4-78
<b>Schema 41:</b> Angenommenes Katalysator-Verhalten bei erhöhter HF-Konzentration.....	4-82
<b>Schema 42:</b> Produktzusammenfassung der $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz-Synthese .....	4-83

<b>Schema 43:</b> Reaktionsscope der ArylBF <sub>3</sub> K-Salze mit erfolgreichen (A) und nicht erfolgreichen Reaktionen (B).....	4-84
<b>Schema 44:</b> Alternative Syntheseroute für die Synthese von benzyl-geschützten Arylglycin <b>197t</b> .....	4-85
<b>Schema 45:</b> Reaktionsschema der benzyl-geschützten Arylglycine <b>202</b> , <b>197t</b> und <b>197u</b> .....	4-85
<b>Schema 46:</b> Darstellung aller erfolgreich synthetisierten S-Enantiomere (A) und R-Enantiomere (B) der Arylglycine.....	4-86
<b>Schema 47:</b> Zusammenfassung aller Sulfonsäureamid-Reaktionen.....	4-88
<b>Schema 48:</b> Zusammenfassung aller isolierten Verbindungen der Palladium-katalysierten Decarboxylierungs-Reaktionen.....	5-91
<b>Schema 49:</b> Zusammenfassung aller auf Arylboronsäuren-basierter $\alpha$ -Arylglycine-Derivate.....	5-93
<b>Schema 50:</b> Zusammenfassung aller auf ArylBF <sub>3</sub> K-Salz-basierter $\alpha$ -Arylglycine.....	5-95

## V. TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tabelle 1:</b> Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktion .....	4-30
<b>Tabelle 2:</b> Experimente mit unterschiedlichen Katalysatormengen .....	4-31
<b>Tabelle 3:</b> Variation der DMSO-Menge .....	4-32
<b>Tabelle 4:</b> Einfluss von definierten Mengen an Wasser in der Reaktion .....	4-33
<b>Tabelle 5:</b> Experimente für differente Reaktionstemperaturen .....	4-33
<b>Tabelle 6:</b> Einsatz von mehreren DMSO-Derivaten mit verschiedenen Stoffmengen Äquivalenten ....	4-34
<b>Tabelle 7:</b> Experimente zu unterschiedlichen Palladiumquellen und einem White-Katalysator-System	4-37
<b>Tabelle 8:</b> Einfluss der Wassermenge innerhalb der Reaktion.....	4-47
<b>Tabelle 9:</b> Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktion .....	4-48
<b>Tabelle 10:</b> Einfluss von Additiven auf die Reaktion .....	4-49
<b>Tabelle 11:</b> Einfluss von verschiedenen Liganden auf die Reaktion .....	4-50
<b>Tabelle 12:</b> Einfluss von verschiedenen Reaktionstemperaturen auf die Reaktion .....	4-52
<b>Tabelle 13:</b> Einfluss von verschiedenen Palladiumquellen auf die Reaktion .....	4-53
<b>Tabelle 14:</b> Einfluss der Katalysatorbeladung auf die Reaktion.....	4-54
<b>Tabelle 15:</b> Einfluss der Äquivalenten-Variation auf die Reaktion .....	4-55
<b>Tabelle 16:</b> Einfluss der Zugabe-Verfahrensweise auf die Reaktion.....	4-57
<b>Tabelle 17:</b> Einfluss der Reaktionszeit auf die Reaktion.....	4-58
<b>Tabelle 18:</b> Einfluss von weiteren Additiven auf das Reaktionssystem .....	4-59
<b>Tabelle 19:</b> Zusammenfassung aller pH-Wert relevanter Additiv-Reaktionen .....	4-66
<b>Tabelle 20:</b> Erste Optimierungsexperimente des Standardsystems mit dem PhenylBF <sub>3</sub> K-Salz .....	4-70
<b>Tabelle 21:</b> Einfluss der Reaktionstemperatur auf das enantioselektive Reaktionssystem .....	4-72
<b>Tabelle 22:</b> Einfluss von basischen Fluorscavengern. ....	4-73
<b>Tabelle 23 :</b> Einfluss der Reaktionsäquivalente von Glyoxylsäure.....	4-75
<b>Tabelle 24:</b> Einfluss von weiteren Fluor-Scavengern auf die Reaktion. ....	4-76
<b>Tabelle 25:</b> Kristalldaten und Strukturverfeinerung von <b>193a</b> .....	7-235





# 1 EINLEITUNG

$\alpha$ -Aminosäuren spielen eine zentrale Rolle in der Biologie und Chemie. Als kleinste Einheit aller Peptide und Proteine sind sie die Bausteine des Lebens.<sup>1</sup>  $\alpha$ -Aminosäuren sind wichtige Zwischenprodukte in der chemischen Industrie und werden zur Herstellung von Medikamenten, Agrochemikalien oder Funktionsmaterialien verwendet.<sup>2</sup> Aufgrund der enormen Fortschritte in der Entwicklung proteinbasierter Medikamente<sup>3</sup> und des Protein Engineering<sup>4</sup> gewinnen unnatürliche und nicht-proteinogene Aminosäuren zunehmend an Bedeutung. Innerhalb dieser Klasse sind  $\alpha$ -Arylglycine von besonderer Bedeutung. Das  $\alpha$ -Arylglycin-Motiv ist in mehreren Naturstoffen mit einzigartigen biologischen Aktivitäten vorhanden. Prominente Beispiele sind Vancomycin oder Teicoplanin, zwei Glykopeptid-Antibiotika<sup>5</sup>, oder Feglymycin<sup>6</sup>, ein 13-mer Peptid mit neun  $\alpha$ -Arylglycin-Einheiten, das vielversprechende Aktivitäten gegen HIV und Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) zeigt. Darüber hinaus werden  $\alpha$ -Arylglycine häufig als Ausgangsmaterialien für die Herstellung von chiralen Hilfsstoffen oder Liganden verwendet.<sup>2</sup> Aufgrund ihrer chemischen und biologischen Bedeutung wurden verschiedene Methoden zur asymmetrischen Synthese von  $\alpha$ -Arylglycin-Derivaten entwickelt.<sup>2,7</sup> Mehrkomponentenreaktionen (MCRs), die auf der In-situ-Erzeugung reaktiver Iminspezies basieren, bieten einen besonders attraktiven Zugang zum  $\alpha$ -Arylglycin-Gerüst.<sup>8</sup>

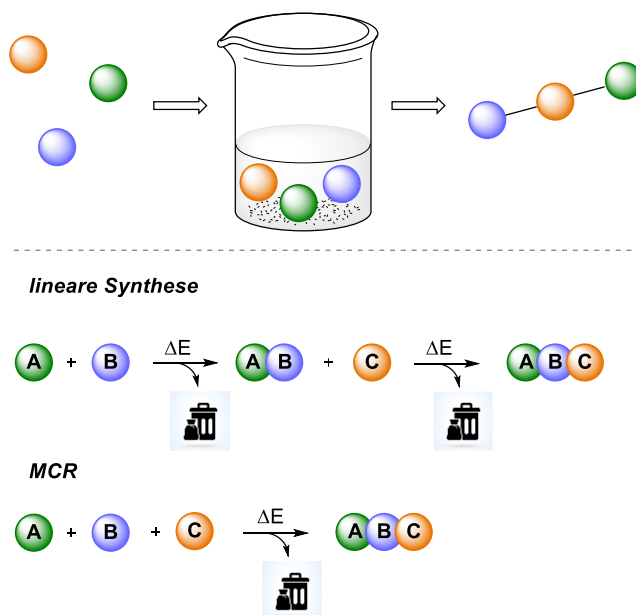
Unter diesen verschiedenen MCRs ist die Petasis- oder Borono-Mannich-Reaktion aufgrund der einfachen und weit verbreiteten Verfügbarkeit der Ausgangsmaterialien ideal für den Aufbau von Arylglycin-Derivaten. MCRs bieten für die heutigen Umstände von globaler Rohstoffknappheit sowie dem Klimawandel eine Ressourcen-schonende Plattform, da diese Zwischenschritte sparen und damit relativ schnell komplexe Moleküle erzeugt werden können. Dabei können zügig größere Bandbreiten an potentiellen Verbindungen gewonnen werden.<sup>9</sup> Gerade die Pandemie hat letztlich gezeigt wie wertvoll eine schnelle Synthese von bioaktiven Molekülen und Substanzen sein kann.

Weiterhin ist ein Wandel in der chemischen Industrie zu nachhaltigeren Synthesestrategien<sup>10</sup> und Rohstoffquellen<sup>11</sup> im Zuge des Klimawandels ein Katalysator für eine schnellere Entwicklung von effizienteren Synthesemethoden. Ein Beitrag dazu soll die in dieser Arbeit durchgeführte Methodenentwicklung von Multikomponentenreaktionen zur enantioselektiven Synthese von  $\alpha$ -Arylglycinen leisten.

## 2 BISHERIGER KENNTNISSTAND DER FORSCHUNG

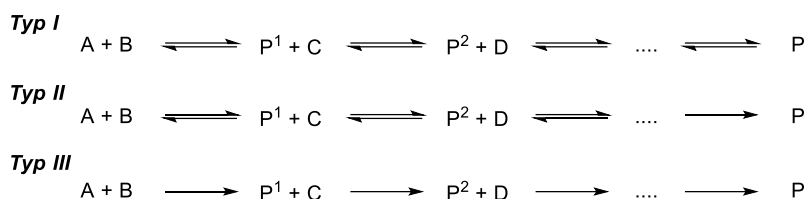
### 2.1 Multikomponentenreaktionen (MCRs)

Als Multi- bzw. Mehrkomponentenreaktionen (engl. *multicomponent reaction*, Abk. MCR) werden Syntheseoperationen bezeichnet, bei denen mindestens drei verschiedene Ausgangskomponenten innerhalb eines Reaktionsgefäßes ein definiertes Produkt bilden, welches wesentliche Bestandteile aller eingesetzten Edukte enthält.<sup>12</sup> Die Ausgangskomponenten beinhalten dabei drei oder mehr funktionelle Gruppen, welche sich teilweise auch am selben Molekül befinden können.<sup>12,13</sup> Im Folgenden sind vergleichend eine Multikomponentenreaktion und eine typische lineare Synthese mit jeweils drei Komponenten schematisch dargestellt (s. Abb. 1). Somit fallen MCRs per Definition unter den Sammelbegriff der Ein-Topf-Reaktionen (engl. *one pot reactions*), zu welchen weiterhin die abzugrenzenden Domino-, Kaskaden- und Tandemreaktionen zählen.<sup>14-16</sup>



**Abbildung 1:** Vereinfachte Darstellung einer Multikomponentenreaktion mit drei Reaktionspartnern und der Vergleich zwischen einer typischen und MCR-Reaktionsabfolge.

Aufgrund der differentiellen Anzahl an reversiblen und irreversiblen Reaktionsteilschritten postulierte einer der ersten Pioniere auf dem Gebiet I. Ugi drei idealisierte Typen an MCRs (Schema 2):



Schema 2: Nach Ugi et al. dargestellte Typen der MCRs.<sup>17</sup>

- Typ I: Verlaufen alle auftretenden Reaktionsschritte einer MCR im reversiblen Reaktionsgleichgewicht zueinander, liegt eine Typ I-MCR vor.<sup>12</sup> Klassische Vertreter dieses Typs sind die Mannich-Reaktion<sup>18</sup> oder Strecker-Reaktion.<sup>19</sup>
- Typ II: Verläuft lediglich der letzte Schritt irreversibel so handelt es sich um eine Typ II-MCR. Trotz potenziell komplexer, vorgelagerter Gleichgewichtsreaktionen und Intermediaten sind MCRs dieses Typs aus synthetischen Gesichtspunkten äußerst interessant, da sie empirisch gesehen die höchsten Ausbeuten mit zumeist hohen Reinheitsgraden liefern.<sup>14</sup>
- Typ III: Alle ablaufenden Teilreaktionen sind irreversibel und sind in der präparativen Chemie selten anzufinden. Diese Typ III-MCRs sind in biologischen Prozessen häufiger vorhanden.<sup>14</sup>

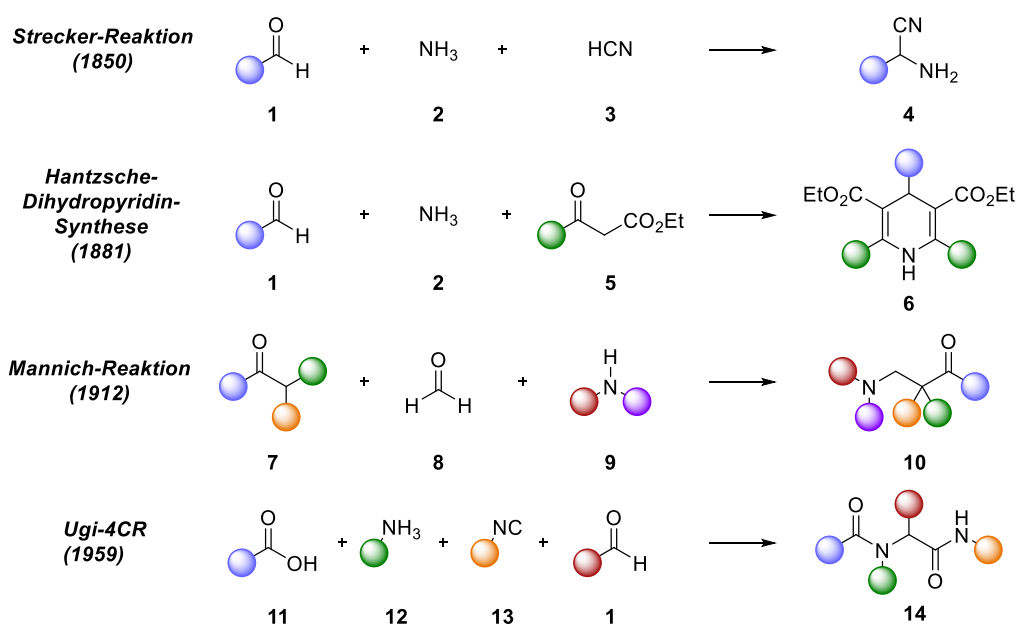
Da in der Literatur bereits MCRs mit bis zu acht Komponenten veröffentlicht wurden, wird zur einfacheren Einordnung des vorliegenden Systems der Anzahl der Komponenten als Ziffer vor die CR-Bezeichnung gesetzt (drei Komponenten  $\rightarrow$  3CR).<sup>14,20</sup>

Eintopfreaktionen (onepot reactions), insbesondere Multikomponentenreaktionen, kommen einige Vorzüge gegenüber anderen Aufbaureaktionen zu.<sup>14</sup> Vergleicht man die Synthese eines beliebigen Moleküls unter einer multikomponenten und einer konventionellen, linearen Reaktionsführung, so fällt auf, dass für MCRs die denkbar kleinste Anzahl an Reaktions- und Aufreinigungsschritten ausreichend ist, um das gewünschte Produkt zu generieren. Konventionelle, also sequenzielle ablaufende Reaktionen hingegen erfordern mehrere, aufeinanderfolgende Reaktionsschritte bzw. Aufreinigungsprozesse für die Herstellung desselben Produkts. Schlussfolgernd können durch eine simple, multikomponente Reaktionsführung massive Zeit-, Material- sowie Kostenersparnisse realisiert werden. Ferner zeigen sich bei einem großen Teil von MCRs weitaus bessere atomökonomische Reaktionsbilanzen als bei konventionellen Reaktionsführungen, welches einen weiteren wichtigen Aspekt von nachhaltiger Chemie im Sinne der 12 Regeln der Green Chemistry von Anastas verinnerlicht.<sup>21</sup> Neben den bereits genannten Vorteilen lassen sich durch systematische Modulation der eingesetzten Startmaterialien von MCRs schnell und effizient hohe Produktdiversitäten etablieren.<sup>8,14,22</sup> Aufgrund der genannten Aspekte lässt sich mit MCRs ein

Baukasten-Prinzip für bioaktive Moleküle erstellen. Dies ermöglicht das zügige Anlegen von Substanzdatenbanken.<sup>14</sup> Bemerkenswerterweise resultieren solche neu generierten Moleküle oftmals in einem hohen Maße regio- sowie stereoselektiv, wodurch dieser Reaktionstyp ein durchaus geeignetes Mittel für den schnellen Aufbau komplexer Moleküle mit definierter Stereoinformation darstellen kann.<sup>23,24</sup>

Sicherheitstechnisch gesehen sind diese Reaktionen in größeren Produktionsmengen jedoch potentiell gefährlich. Wird nach dem üblichen Verfahren aus dem Labormaßstab verfahren, indem alle Edukte gleichzeitig in das Reaktionsgefäß gefüllt werden, kann dies in größeren Maßstäben zu unkontrollierbaren Situationen führen.<sup>25</sup> Aus Gründen der thermischen Prozesssicherheit als auch aus finanzieller Sicht ist ein Vorlegen aller Edukte vor Beginn der Reaktion somit unvorteilhaft oder sogar fahrlässig. Die Umwandlung der Verfahrensweise in eine Eintopfreaktion durch schrittweise Zugabe wäre in größeren Produktions-Maßstäben eine Möglichkeit die Vorteile der MCRs und der geforderten Sicherheit vereinbaren.

Ein auffallend oft beobachtetes Reaktionsmuster solcher MCRs ist die *in situ* Generierung eines Imin-Derivates aus einer Amin-Base und einer Carbonylverbindung, welches im Zuge des weiteren Reaktionsverlaufs durch einen geeigneten nukleophilen Reaktionspartner zum Produkt abreagiert. Vor allem im 19. Jahrhundert wurden viele neue Multikomponentenreaktionen entwickelt. Namhafte Synthesen wie die Pyridin- bzw. Pyrrol-Synthese von *Hantzsch*<sup>26,27</sup>, die Imidazol-Synthese von *Radziszewski*<sup>28</sup> oder die *Biginelli-Reaktion*<sup>29</sup> zum Aufbau substituierter Pyrimidine sind nur ausgesuchte Beispiele dieser Zeit. Eine Auswahl an MCRs wurde in Schema 3 dargestellt.



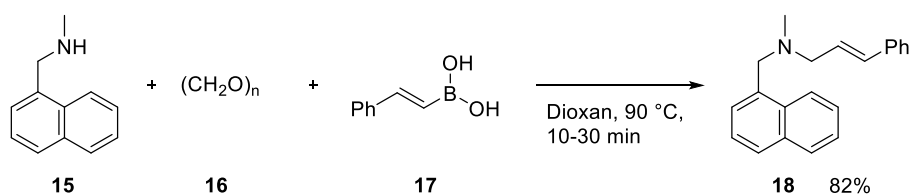
Schema 3: Eine chronologische Auflistung an ausgewählten MCRs.

Besonders im 20. Jahrhundert nahm die Forschung und Entwicklung der MCRs an Fahrt auf, mit ausgewählten Reaktionen wie der Mannich-Reaktion<sup>30</sup>, der Passerini-Reaktion<sup>31</sup> oder der Vierkomponentenreaktion (4-CR) von I. Ugi,<sup>32</sup> welche nach wie vor als leuchtende Beispiele unter MCRs gelten.

Viele der im 21. Jahrhundert bis heute etablierten und veröffentlichten MCRs bedienen sich zentraler Reaktionsmuster oben genannter Beispiele, wobei durch die systematische Weiterentwicklung, Erforschung und Einführung neuer Reaktivitäten, mitunter inspiriert durch die rasant wachsende Übergangsmetallchemie, eine neue Ära an MCRs eingeleitet wurde. Eine weitere wichtige MCR ist die Petasis-Borono-Mannich-Reaktion, auf die im nächsten Kapitel eingegangen wird.

## 2.2 Die Petasis-(Borono-Mannich)-Reaktion

Als herausstechendes Beispiel einer solchen Weiterentwicklung auf Basis einer bestehenden Reaktion gilt die 1993 entwickelte Petasis-Reaktion oder auch Petasis-Borono-Mannich-Reaktion.<sup>14,33</sup> Auf Basis der klassischen Mannich-Reaktion etablierten N. Petasis und I. Akritopoulou die praktikable sowie simple Synthese des Antimykotikums Naftifin (**18**) und zeigten somit, dass die Umsetzung zwischen einem Amin (**15**), einem Aldehyd (**16**) und einer Organoboronsäure (**17**) einen guten Zugang zu  $\alpha$ -substituierten Aminen liefert (Schema 4).<sup>33</sup>



**Schema 4:** Ursprüngliche Petasis-Reaktion zur Synthese von Naftifin.

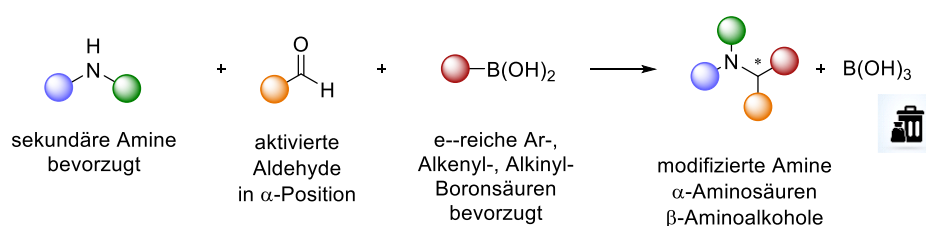
Während sich die *in situ* Bildung des elektrophilen Imins bzw. Iminium-Ions als Zwischenstufe aus Amin- und Aldehyd-Komponente analog der Mannich-Reaktion verhält, bedient sich die Petasis-Reaktion als nukleophilem Additionspartner Organoboronsäure-Derivaten anstatt C-H-azider Carbonylverbindungen. Organoboronsäuren, deren Ester sowie Organofluorborate gelten überdies als thermisch stabil, Luft- und Hydrolyse unempfindlich, wenig toxisch und äußerst tolerant gegenüber vielen chemisch-funktionellen Gruppen.<sup>34</sup> Auf die Reaktivität der Organoboronsäuren und Organotrifluorborate wird in einem späteren Kapitel eingegangen. In Abhängigkeit der verwendeten Einsatzstoffe bietet die Petasis-Reaktion daher einen guten Zugang zu hochfunktionalisierten beziehungsweise modifizierten Aminen,  $\beta$ -Aminoalkoholen oder  $\alpha$ -Aminosäuren und stellt eine überaus wichtige Erweiterung der Mannich-Reaktion dar.<sup>14</sup>

Dabei erfordert die Synthese-Methode weder besondere Maßnahmen noch einen Luft- oder Feuchtigkeitsausschluss. Eine Vielzahl der benötigten Ausgangsstoffe der Petasis-Reaktion wie Amine, Aldehyde als auch Organoboronsäuren sind kommerziell verfügbar oder durch etablierte Synthesevorschriften schnell, sicher und preiswert herzustellen.<sup>14,33,34</sup>

Hinsichtlich der Amin-Komponente können in der Petasis-Reaktion primäre oder sekundäre Amine eingesetzt werden.<sup>8,14,35-37</sup> Sterisch weniger anspruchsvolle primäre Amine, wie Methylamin, Ammoniak oder Hydrazine reagierten nur schlecht oder unter erschwerten Reaktionsbedingungen.<sup>38-40</sup> Aufbauend auf diesen Beobachtungen zeigt sich für die Umsetzung von primären als auch sekundären Aminen mit elektronenarmem Charakter verlängerte Reaktionszeiten und zumeist niedrige Ausbeuten, während elektronenreiche Amine im deutlich bessere Ausbeuten mit kürzeren Reaktionszeiten liefern.<sup>35,41</sup> Auch konnte in der allgemeinen Petasis-Reaktion beobachtet werden, dass sekundäre Amine im Vergleich zu primären Aminen zumeist mit höheren Ausbeuten verlaufen.<sup>35</sup>

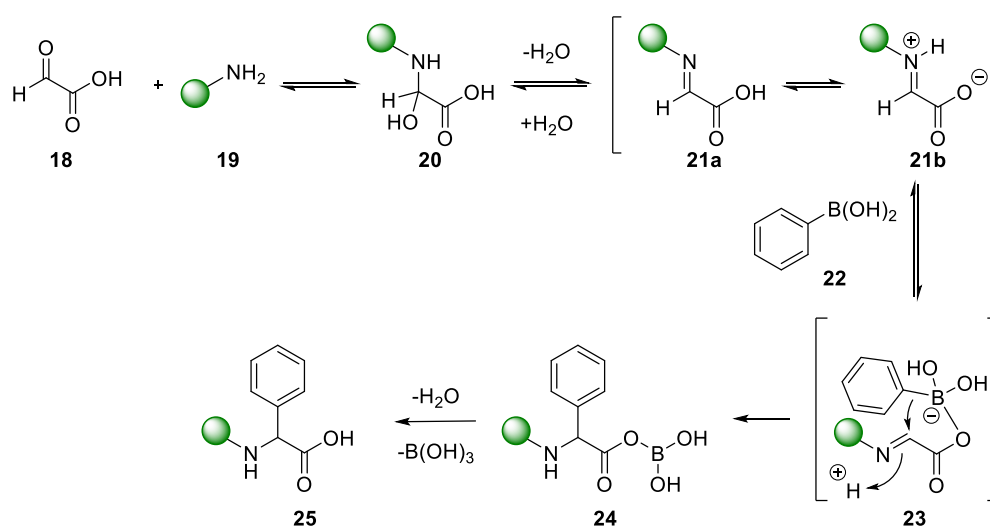
Eine signifikante Limitierung der Petasis-Reaktion besteht im Spektrum der anwendbaren Aldehyd-Komponenten. Dabei beschränkt sich die Reaktion zumeist auf aktivierte Aldehyde, wie Glyoxylsäure oder  $\alpha$ -Hydroxyaldehyde, wobei Salicylsäurealdehyde zu den bekanntesten Reaktionspartnern zählen.<sup>14,34,35</sup> In vereinzelt Fällen konnten in der Petasis-Reaktion auch Paraformaldehyd oder  $\alpha$ -Ketosäuren als Aldehyd-Komponenten beobachtet werden, wobei es sich dabei eher um Ausnahmen handelt.<sup>42,43</sup>

Wie bereits erwähnt, bedient sich die Petasis-Reaktion zum Abfangen der *in situ* gebildeten Imin- bzw. Iminium-Spezies sogenannter Organoboronsäure-Derivate.<sup>34</sup> Typischerweise kommen hierbei Alkenyl-, Aryl- oder Alkynyl-Boronsäuren zum Einsatz, wobei auch Reaktionen unter Zuhilfenahme von Boronsäureestern bzw. deren Trifluorborat-Salze bekannt sind.<sup>14,34</sup> Auch hier zeigt sich der Trend, dass elektronenreiche Boronsäure-Derivate leichter und mit höheren Ausbeuten zur Reaktion gebracht werden können als elektronenarme Verbindungen. In Schema 5 wurden die Substratgruppen der Petasis-Reaktion mit ihren wesentlichen Limitierungen in schematischer Form zusammengefasst.



**Schema 5:** Vereinfachte Darstellung der Petasis-Reaktion mit Limitierungen der einzelnen Komponenten.

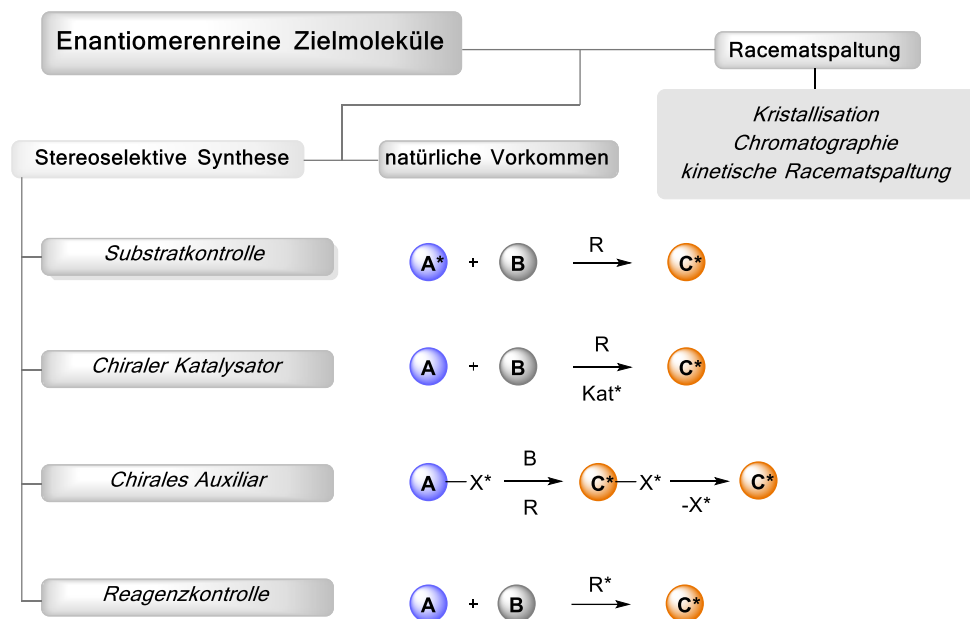
Wie bei vielen Reaktionen mit Amin- und Carbonylverbindungen als Schlüsselkomponenten, verläuft auch die Petasis-Reaktion vereinfacht dargestellt folgendem Reaktionsmuster (s. Schema 6). Ein Amin oder Amid (**19**) zunächst mit einem Aldehyd (hier Glyoxylsäure, **18**) zum entsprechenden Halbaminal (**20**) reagiert, welches unter Abspaltung von Wasser zu Imin (**21**) weiterreagiert. Sowohl Ausgangsstoffe als auch entstehende Intermediate befinden sich in einem reversiblen Gleichgewicht. Die Boronsäure (**22**) kann nun aufgrund ihrer Lewis-acidität einen ate-Komplex (**23**) mit dem gebildeten Imin (**21**) eingehen. Der nukleophile Rest der Boronsäure kann nun auf das Imin übertragen und Bindungsbildung der C-C-Verbindung abgeschlossen werden. Der Ladungsausgleich erfolgt dabei durch die Bindung eines Protons und bildet (**24**). Das gewünschte Produkt (**25**) wird nach der Hydrolyse unter Borsäureabspaltung erhalten.



**Schema 6:** Vereinfachte Darstellung des Petasis-Mechanismus anhand eines allgemeinen Beispiels mit Phenylboronsäure und Glyoxylsäure.

### 2.2.1 Stereoselektive Petasis-Reaktionen

Die Stereochemie von Molekülen gehört nach wie vor zu einer der wichtigsten Teilgebiete der Chemie und ist wegen der einhergehenden Chiralität von Molekülen einer der Grundbausteine jeglichen irdischen Lebens.<sup>44</sup> Vermeintlich gleiche Moleküle mit derselben Summenformel sowie Molekülmasse, können unterschiedliche Verknüpfung bzw. eine abweichende räumliche Anordnung ihrer chemischen Reste aufweisen. Liegt ein solcher Fall vor, werden diese Moleküle als Isomere bezeichnet. Insbesondere Stereoisomere, welche sich weiterhin in unterschiedliche Konformer- sowie Konfigurationseinheiten unterscheiden lassen, spielen eine entscheidende Rolle in natürlichen Prozessen und zeigen entgegen allen Erwartungen oftmals völlig unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften untereinander.<sup>44,45</sup>

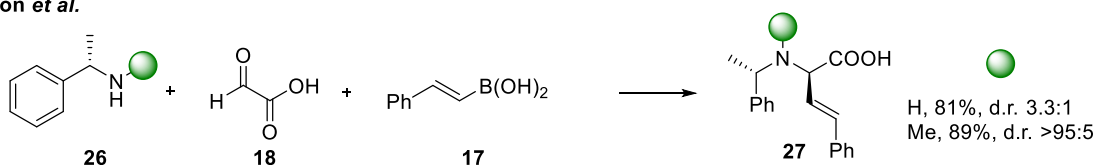
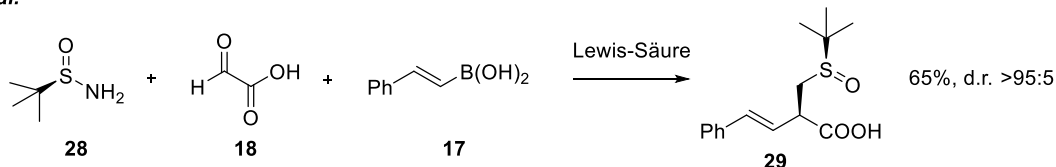
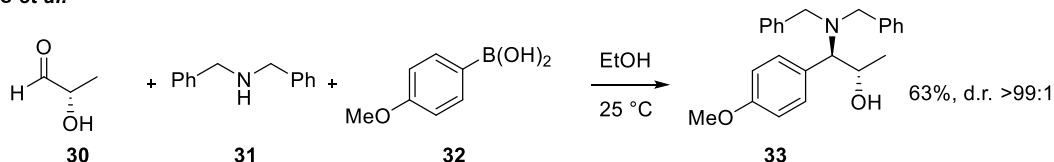


**Abbildung 2:** Übersicht zu möglichen Strategien zur Synthese von enantiomeren-reinen Verbindungen.

Vor diesem Hintergrund ist es von außerordentlichem Interesse für die präparative Chemie die Stereochemie einer Reaktion zu verstehen und kontrolliert einsetzen zu können. Hinsichtlich der klassischen Petasis-Reaktion gibt es unterschiedliche Wege dies umzusetzen.<sup>35,46</sup> Eine Möglichkeit der stereochemischen Induktion besteht unter Einsatz chiraler Edukte, konkret also mit chiralen Aminen, Aldehyden oder Boronsäuren (Substratkontrolle, s. Abb.2). In diesem Fall erfolgt die stereogene Induktion des neu aufgebauten chiralen Zentrums in direkter Abhängigkeit des eingesetzten Enantiomers des Edukts, wobei im späteren Produkt das stereogene Zentrum des Edukts als auch das neu aufgebaute stereogene Zentrum vorliegen. Hierbei werden Moleküle mit mehr als nur einem stereogenen Zentrum, welches sich in einem (Epimere) oder mehreren (nicht allen) Stereozentren unterscheidet als Diastereomere bezeichnet. Folglich werden solche Aufbaureaktionen auch als diastereoselektiv bezeichnet.<sup>45</sup>

Eine weitere Möglichkeit zum Aufbau eines stereogenen Zentrums in der Petasis-Reaktion ermöglicht der Zusatz chiraler Liganden oder Katalysatoren, die durch koordinative Effekte bei der Bildung des Produktes eine Übertragung der stereogenen Information vermitteln.<sup>47</sup> Bei solchen Reaktionen wird zumeist nur ein einziges stereogenes Zentrum aufgebaut. Dabei spricht man hier umgekehrt zum obigen Fall von dem Aufbau von Enantiomeren, da sich alle stereogenen Zentren untereinander unterscheiden. Analog der oben genannten Logik werden solche Reaktionen als enantioselektiv bezeichnet. Schema 7 zeigt ausgewählte Petasis-Reaktionen, die auf Basis von chiralen Substraten eine Stereoselektivität hervorbringen konnten.

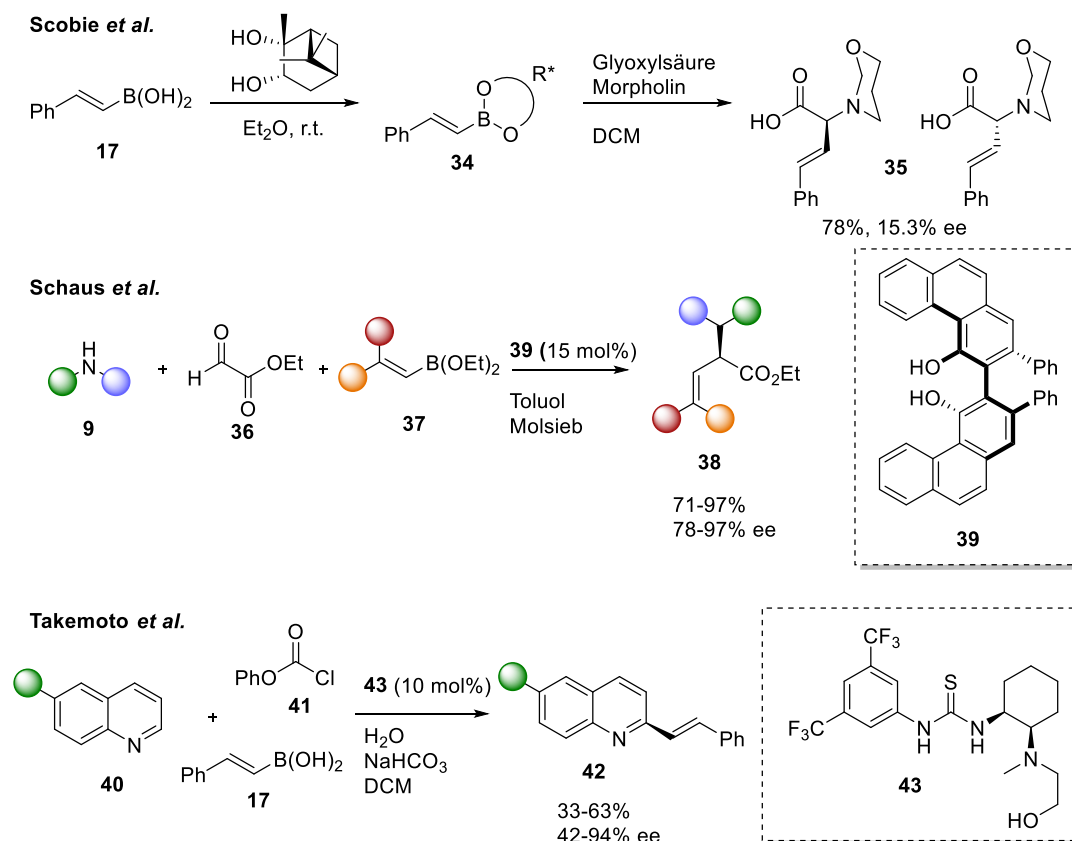


Hutton *et al.*Xu *et al.*Petasis *et al.*

**Schema 7:** Übersicht über mögliche stereoselektive Petasis-Reaktionen mit Beispielen aus der Substratkontrolle und eines chiralen Auxiliars.

Ein weiterer Ansatz zur stereoselektiven Induktion bei der Petasis-Reaktion besteht in der Verwendung chiraler Boronsäureester<sup>41,48</sup> bzw. dem Zusatz chiraler Liganden<sup>49</sup> für achirale Boronsäuren und deren Ester (chiraler Auxiliar). Diese Liganden können mit der verwendeten Boronsäure-Komponente wechselwirken, wodurch die stereogene Information auf das gewünschte Produkt vermittelt werden kann. Anders als bei dem Einsatz chiraler Amine oder Aldehyde fallen bei dieser Art der stereochemischen Induktion enantiomerenreine bzw. enantiomeren-angereicherte Produkte mit lediglich einem stereogenen Zentrum an.

Vor diesem Hintergrund konnte die Gruppe um Scobie *et al.* erste Beobachtungen zu einer durch chirale Liganden stereokontrollierten Petasis-Reaktion machen, indem sie im Vorfeld der Petasis-Reaktion chirale 1,2-Diole als Liganden mit der entsprechenden Boronsäure versetzten und anschließend mit Glyoxylsäure und Morpholin zur Reaktion gebracht haben (Schema 8, oben).<sup>49</sup> In Abhängigkeit der eingesetzten Liganden konnten Sie hierbei erste geringe Anreicherungen an Enantiomeren feststellen, welche sich im Bereich zwischen 6,5% bis 15,3% Enantiomerenüberschuss (ee) bewegen. Eine weitere Limitierung besteht in der Verwendung sekundärer Amine, da primäre Amine unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht zur Reaktion gebracht werden konnten.<sup>49</sup>



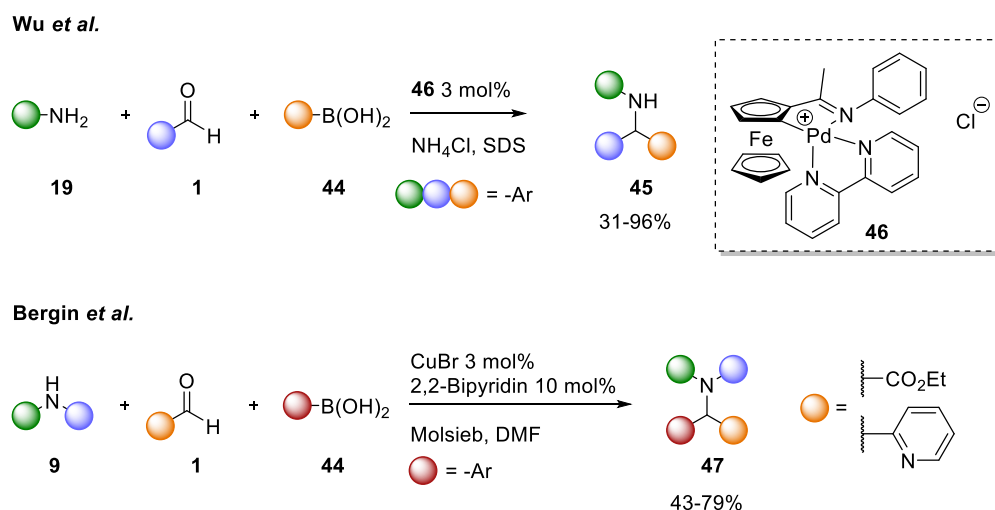
**Schema 8:** Asymmetrische Petasis-Reaktionen mithilfe von chiralen Liganden.

Neuere asymmetrische Petasis-Reaktionen von Takemoto<sup>50</sup> et al. und Schaus<sup>51</sup> et al. bedienen sich weitestgehend chiraler, katalytischer Thiourea- oder Biphenol-Verbindungen, wobei gute bis exzellente Stereoselektivitäten erzielt werden können (Schema 8, mittig und unten).

## 2.2.2 (Stereoselektive) Petasis-ähnliche Reaktionen

Alle bis dato diskutierte Petasis-Reaktionen (siehe Kapitel 2.2) verlaufen weitestgehend über den postulierten Mechanismus der klassischen Petasis-Reaktion, wodurch schlussfolgernd auch alle Reaktionen mit den erörterten Reaktionslimitierungen einhergehen. Um diese Limitierungen zu überwinden und vor allem den Substratbereich zu erweitern, wurde in den letzten Jahrzehnten intensiv an neuen, weiterführenden Petasis-(ähnlichen) Reaktionen geforscht.<sup>47</sup> Ein überaus vielversprechender Ansatz eröffnet die Verwendung von Übergangsmetallen (ÜM) als Katalysatoren. Während die klassische- als auch ÜM-katalysierte Petasis-Reaktion vereinfacht dargestellt als eine Art nukleophile Addition einer Boronsäure an eine *in situ* gebildete Imin-Spezies angesehen werden können, bieten ÜM-katalysierte Petasis-Reaktionen durch einen abweichenden Mechanismus einen entscheidenden Vorteil gegenüber der klassischen Petasis-Reaktion. Dieser begründet sich in der Natur des verwendeten Übergangmetalls. Abhängig von der Art des Übergangmetallkatalysators ist dieser in der Lage, den organischen Rest der Boronsäure durch einen Transmetallierungsschritt auf das Metallzentrum des Übergangmetalls

zu übertragen.<sup>24,52</sup> Anschließend kann die parallel gebildete, elektrophile Imin-Spezies an das ÜM-Zentrum koordinieren, wobei überaus präzise und effizient eine Addition des übermittelten organischen Rests auf den ungesättigten Kohlenstoff der Imin-Spezies stattfinden kann. Dieser Transmetallierungsschritt, als auch die anschließende ÜM-vermittelte Addition sind hierbei nicht zwingend auf elektronenreiche Boronsäuren oder aktivierte Aldehyde limitiert. Inspiriert durch zahlreiche Experimente zu nukleophilen Additionsreaktionen von Boronsäuren oder deren Derivate an vorgeformte Imine mithilfe von Übergangsmetalle wie Rh<sup>53,54</sup>, Cu<sup>55,56</sup>, oder Pd<sup>57,58</sup>, konnten in diesem Zuge auch einige Übergangsmetall-katalysierte Varianten der Petasis-ähnlichen 3-Komponentenreaktion entwickelt werden (Schema 9).

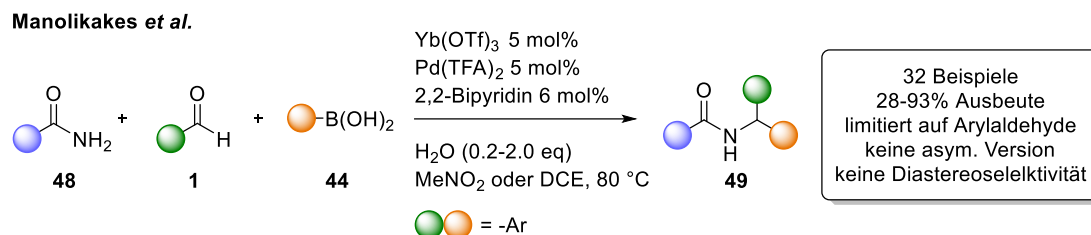


**Schema 9:** Übergangsmetall-katalysierte Versionen der Petasis-Reaktion.

So konnte Wu<sup>57</sup> et al. in einer milden, Palladium-katalysierten 3-Komponentenreaktion zeigen, dass Arylaldehyde (**1**), Arylboronsäuren (**44**) und Arylaminen (**19**) zum gewünschten  $\alpha$ -substituierten Produkt (**46**) reagieren.<sup>56</sup> Eine weitere auf Kupferbromid und einem Bipyridin Liganden basierende, Petasis-ähnliche 3-Komponentenreaktion konnte von Bergin<sup>59</sup> et al. etabliert werden (Schema 9 unten). Beide Reaktionen zeigen dabei im direkten Vergleich zur klassischen Petasis-Reaktion eine weitaus größere Flexibilität hinsichtlich der Wahl der eingesetzten Edukte. Dennoch stellten sich Versuche den Substratbereich auf unaktivierte Aldehyde sowie schwächere Nucleophile auszudehnen als problematisch heraus.

Inspiriert durch die genannten Limitierungen und Sachverhalte konnte die Gruppe um Manolikakes in den letzten Jahren eine Reihe von neuartigen ÜM-katalysierten 3-Komponentenreaktionen auf diesem Gebiet entwickeln.<sup>24,52,60–68</sup> Dabei wurde eine Palladium(II)-katalysierte 3-Komponenten Variante der Petasis-Reaktion, welche ausgehend von Benzamiden (**48**), Benzaldehyden (**1**), Arylboronsäuren (**44**) und dem Zusatz katalytischer Mengen einer

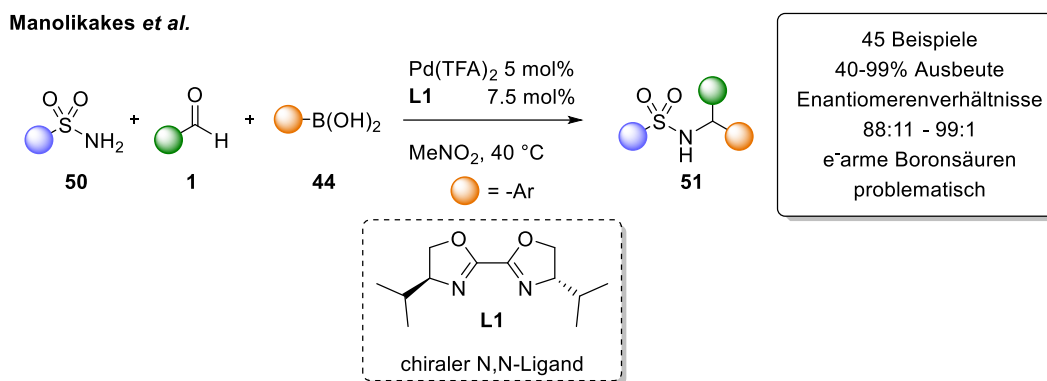
Lewisäure, einen beachtlich erweiterten Substratbereich zu bisherigen Petasis-ähnlichen 3-Komponentenreaktionen darstellt (Schema 10).<sup>62</sup>



**Schema 10:** Allgemeines Reaktionsschema der Lewis-Säure/Palladium-katalysierten 3CR von Manolikakes et al.<sup>62</sup>

Hinsichtlich des Substratbereichs können neben diverser Alkylamiden sowohl elektronenreiche als auch -arme Arylamide eingesetzt werden, wobei auch Carbamate als Amin-Komponente kompatibel sind. Als Aldehyde-Komponente konnten in der Reaktion neben elektronenarmen Arylaldehyden auch elektronenreichere Derivate sowie *N*-heteroaromatische Aldehyde verwendet werden. Letztere jedoch resultieren in moderaten bis niedrigen Ausbeuten zwischen 28%-56%, während Ethylglyoxalat und Paraformaldehyd nicht zum gewünschten Amid-Produkt reagiert haben. Im Fall der eingesetzten Boronsäuren konnte gezeigt werden, dass sowohl stark elektronenreiche als auch stark elektronenarme Arylboronsäuren zum gewünschten Amid-Produkt reagieren. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass Arylboronsäuren mit sterisch anspruchsvollen Resten in der ortho-Position zur Boronsäurefunktion in verminderten Ausbeuten resultieren. Keine Umsetzung erfolgte unter der Verwendung von Borpinacolestern oder Organotrifluoroboraten anstelle von Boronsäure.<sup>62</sup> Auch konnten trotz zahlreicher Versuche keine dia- oder enantioselektiven Varianten der etablierten Reaktion realisiert werden.

Um auch diese Limitierung einer stereoselektiven  $\ddot{\text{U}}$ M-katalysierten 3-Komponenten Petasis-Reaktion zu überwinden, konnte die Gruppe von Manolikakes die erste allgemeine asymmetrische Palladium-katalysierte 3-Komponentenreaktion entwickeln. Aufbauend auf dem Grundgedanken, dass Reaktivität und Selektivität sich zumeist gegenläufig verhalten, wurden anstatt der relativ reaktionsfreudigen *N*-Acylimine die weniger reaktiven *N*-Sulfonylimine eingesetzt (Schema 11).<sup>52</sup>



**Schema 11:** Asymmetrische Palladium-katalysierte 3CR von Manolikakes et al.

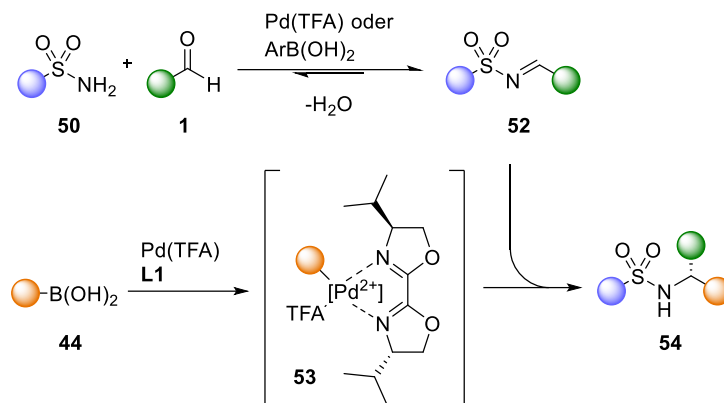
In ersten Experimenten mit *p*-Toluolsulfonamid, Benzaldehyd und Phenylboronsäure unter den bereits elaborierten Reaktionsparametern der N-Acylimin basierten Reaktion (Schema 11) lieferten hierbei gute Ausbeuten, welche durch Weglassen der Lewis-Säure- und Wasser-Komponente sogar gesteigert werden konnten. Durch anschließendes Prüfen und Optimieren diverser chiraler enantiomerenreiner Bisoxazolin-Liganden, konnte das gewünschte Produkt (**51**) in exzellenten Ausbeuten mit einem Enantiomerenverhältnis von 98:2 erzielt werden.

Im Zuge der Untersuchungen des Substratbereichs dieser neuartigen asymmetrischen Reaktion konnte für die Sulfonsäureamid-Komponente eine breite Reihe an aliphatischen-, aromatischen sowie heteroaromatischen Derivaten erfolgreich getestet werden. Alle hierbei untersuchten Sulfonsäureamide haben unter den gegebenen Reaktionsbedingungen gute bis exzellente Ausbeuten (68% - 96%) mit sehr guten Enantioselektivitäten in einem Enantiomerenverhältnis (e.r.) von 95:5 bis zu 99:1 geliefert.

Hinsichtlich der Ermittlung des einsetzbaren Spektrums an Aldehyd-Komponenten lieferten unterschiedlich substituierte Arylaldehyde unter den Standardbedingungen mit einer Katalysatorbeladung von 5 mol% und einem chiralen Ligandenanteil von 7.5 mol% sehr gute Ausbeuten mit exzellenten Enantioselektivitäten mit einem e.r. von 99:1. Auch konnte im Rahmen dieser Tests gezeigt werden, dass sowohl heteroaromatische Aldehyde als auch Alkylaldehyde zur Reaktion gebracht werden können, jedoch in einigen Fällen eine höhere Katalysatorbeladung von 10 mol% oder andere Additive als Protonenquellen benötigt wurde.

Im Fall der Boronsäure-Komponenten führten Arylboronsäure zu moderaten bis guten Ausbeuten mit hohen Enantiomerenverhältnissen im Bereich zwischen 97:3 bis 99:1. Auch konnte wie bereits in der N-Acylimin basierten Reaktion festgestellt werden, dass sterisch anspruchsvolle *ortho*-, *ortho*-substituierte Arylboronsäuren nicht zum gewünschten Zielprodukt führen. Des Weiteren zeigten Arylboronsäuren mit stark elektronenziehenden Substituenten wie beispielsweise Nitro- oder Ethylester-Gruppen keine Reaktion unter den gegebenen Bedingungen. Anhand von Kontrollexperimenten zur Untersuchung des vorliegenden

Mechanismus konnte die Gruppe von *Manolikakes* nachfolgenden Reaktionsmechanismus postulieren (s. Schema 12).

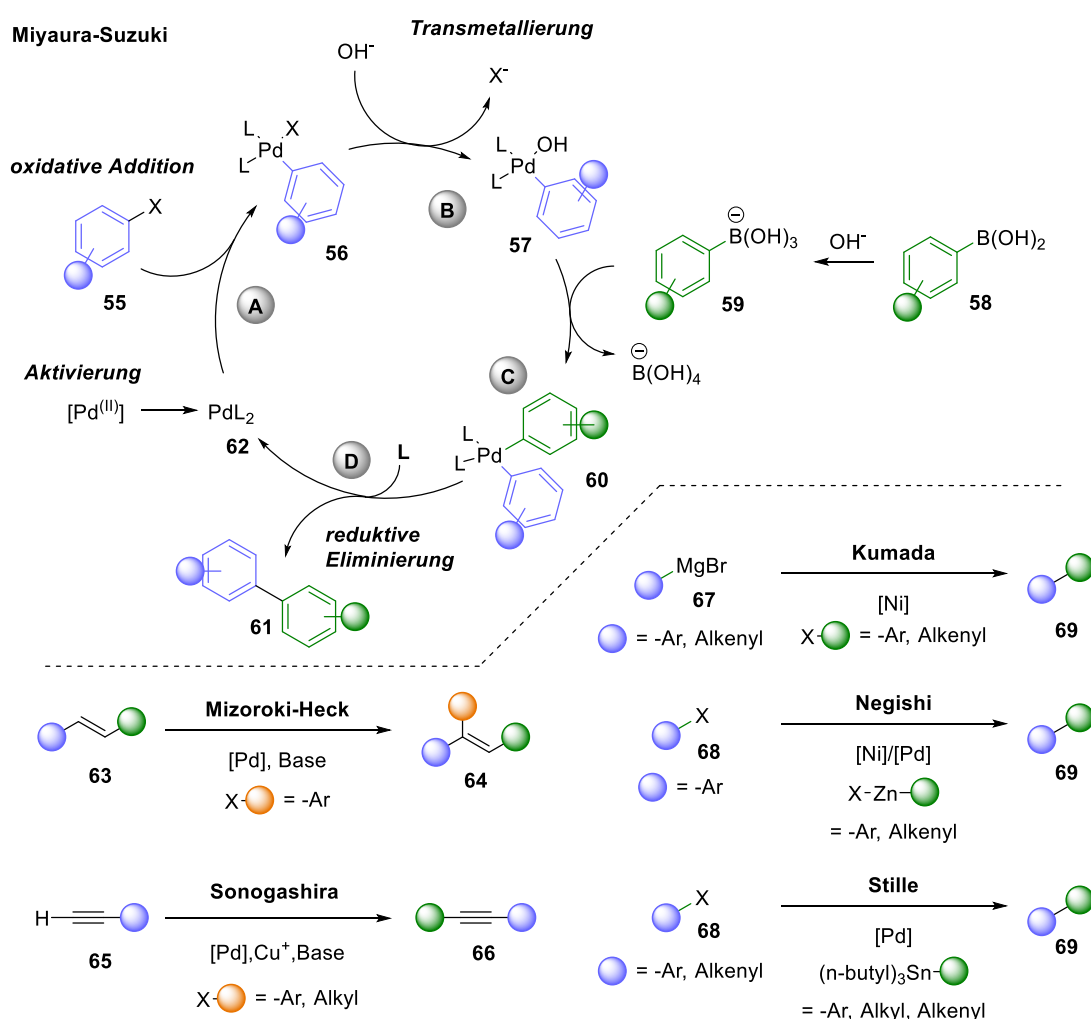


**Schema 12:** Postulierter Reaktionsmechanismus der asymmetrischen Palladium-katalysierten 3-Komponentenreaktion von *Manolikakes et al.*

Unter Abspaltung von Wasser und Kooperation der Boronsäure und/oder dem Palladium-Katalysator bilden das eingesetzte Sulfonsäureamid (**50**) und der Aldehyd (**1**) das entsprechende *N*-Sulfonylimin (**52**). Dabei wird angenommen, dass sich durch einen Transmetallierungsschritt zwischen Palladium-Ligand-Komplex und der eingesetzten Arylboronsäure (**44**) die Arylpalladiumspezies (**53**) bildet. Durch anschließende Koordination der Imin-Spezies (**52**) mit dem Arylpalladium-Komplex (**53**) kann sich abschließend das Additionsprodukt (**54**) bilden.

## 2.3 Palladium(II)-Katalyse

Palladium gehört neben Platin, Rhodium, Ruthenium, Iridium und Osmium zu den seltenen Elementen der Platinmetalle und verfügt als Übergangsmetall über einzigartige katalytische Eigenschaften.<sup>69</sup> Bedingt durch unvollständig besetzte d-Orbitale sind Übergangsmetalle in der Lage, sogenannte  $\pi$ - oder  $\sigma$ -Bindungen zu anderen Molekülen auszubilden. Abhängig von der Oxidationsstufe der katalytisch-aktiven Palladium-Spezies verfügen vor allem Pd(0)-, Pd(II)- und Pd(IV)-katalysierte Reaktionen über ein sehr großes Anwendungsspektrum in der allgemeinen Palladium-Katalyse. Daneben gelten Pd(I)- sowie Pd(III)- Katalysen im direkten Vergleich als exotische Vertreter.<sup>69-71</sup>



**Schema 13:** Allgemeiner Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Kupplung und Darstellung anderer bekannter Kupplungsreaktionen.<sup>72</sup>

Palladium(0)-katalysierte Umwandlungen haben große Bekanntheit in Reaktionen wie der Mizoroki-Heck<sup>73</sup>-, Suzuki-Miyaura<sup>74</sup>-, der Negishi<sup>75</sup>-, Sonogashira<sup>76</sup>-, Kumada<sup>77</sup>- oder Stille<sup>78</sup>-Reaktion erlangt (s. Schema 13). Charakteristisch für die Darstellung solcher Kreuzkupplungsreaktionen sind sogenannte Katalysezyklen. Die wesentlichen Abläufe für die

wohl prominenteste Kreuzkupplungsreaktion, der *Suzuki-Miyaura*-Kupplung, sind in Schema 13 dargestellt.<sup>72</sup>

Im ersten Schritt der Katalyse erfolgt eine oxidative Addition am Pd(0)-Katalysator (**A**) mithilfe eines Elektrophils. Die dabei resultierende Organopalladium(II)-Spezies (**B**) kann im weiteren Verlauf der Katalyse einer Transmetallierungsreaktion mittels einer Organoboronsäure unterzogen werden. Dabei resultiert die vierfach koordinierte Pd(II)-Spezies (**C**). Um eine spätere reduktive Eliminierung (**D**) zur finalen Produktbildung und der Reduktion zum Pd(0)-Katalysator (**A**) zu gewährleisten, müssen die zu verknüpfenden Organylreste am Pd-Katalysator in einer Cis-Anordnung zueinander stehen.<sup>71</sup>

Anders verhält es sich in klassischen, Palladium(II)-katalysierten Reaktionen. Hierbei wird die reaktive Organopalladium-Spezies nicht durch oxidative Addition erzeugt, sondern erfolgt z.B. über eine Transmetallierung mit Organoboronsäuren oder anderen geeigneten Reaktionspartnern. Es sei an dieser Stelle zu erwähnen, dass es in der Vergangenheit bis heute zu Verwirrungen in Bezug auf die eingesetzte Oxidationsstufe der Pd-Spezies gekommen ist, da in Pd(0)- und Pd(II)-katalysierten Reaktionen oftmals beide Oxidationsstufen enthalten sein können. So können in Pd(0)-katalysierten Reaktionen auch Pd(II)-Katalysatoren als sogenannte Präkatalysatoren verwendet werden, welche im Zuge der Reaktion Pd(0) *in situ* generieren. Oftmals werden aber auch Pd(II)-Katalysatoren in einem Aktivierungsschritt in Pd(0) überführt. Umgekehrt können in Pd(II)-katalysierten Reaktionen, keine Pd(0)-Katalysatoren als Präkatalysatoren eingesetzt werden ohne vorher ein geeignetes Additiv in Form eines Oxidationsmittels zuzuführen.

Als elektrophile Spezies neigen Palladium(II)-Salze besonders mit Nukleophilen zu reagieren, die über eine ungesättigte  $\pi$ -Bindungen verfügen. Hierbei können verschiedene Bindungsknüpfungen resultieren, wobei Kohlenstoff-Kohlenstoff (C-C)-, Kohlenstoff-Sauerstoff (C-O)- und Kohlenstoff-Stickstoff (C-N)- Formationen zu den bekanntesten Katalysen von Palladium(II) gehören.<sup>79</sup>

Betrachtet man das Spektrum zur Bildung von Aryl-Palladium-Komplexen genauer, so gibt es neben der oben beschriebenen C-H-Funktionalisierung eine Reihe weiterer Möglichkeiten zur Bildung solcher Intermediate.<sup>79,80</sup> So lässt sich das bereits beschriebene Transmetallierungskonzept von Organoboronsäuren auch auf andere Organometall-Präkursoren ausweiten, wie beispielsweise Organomagnesium-Verbindungen<sup>77</sup> (*Kumada*-Kupplung), Organosilizium-Verbindungen<sup>81</sup> (*Hiyama*-Kupplung) oder Organozink-Verbindungen<sup>75</sup> (*Negishi*-Kupplung). Ein besonders interessanter Zugang zu solchen Arylpalladium-Intermediaten besteht überdies mithilfe Palladium-vermittelter Desulfurierungen<sup>82-84</sup> oder Decarboxylierungen<sup>85-87</sup>, bei denen

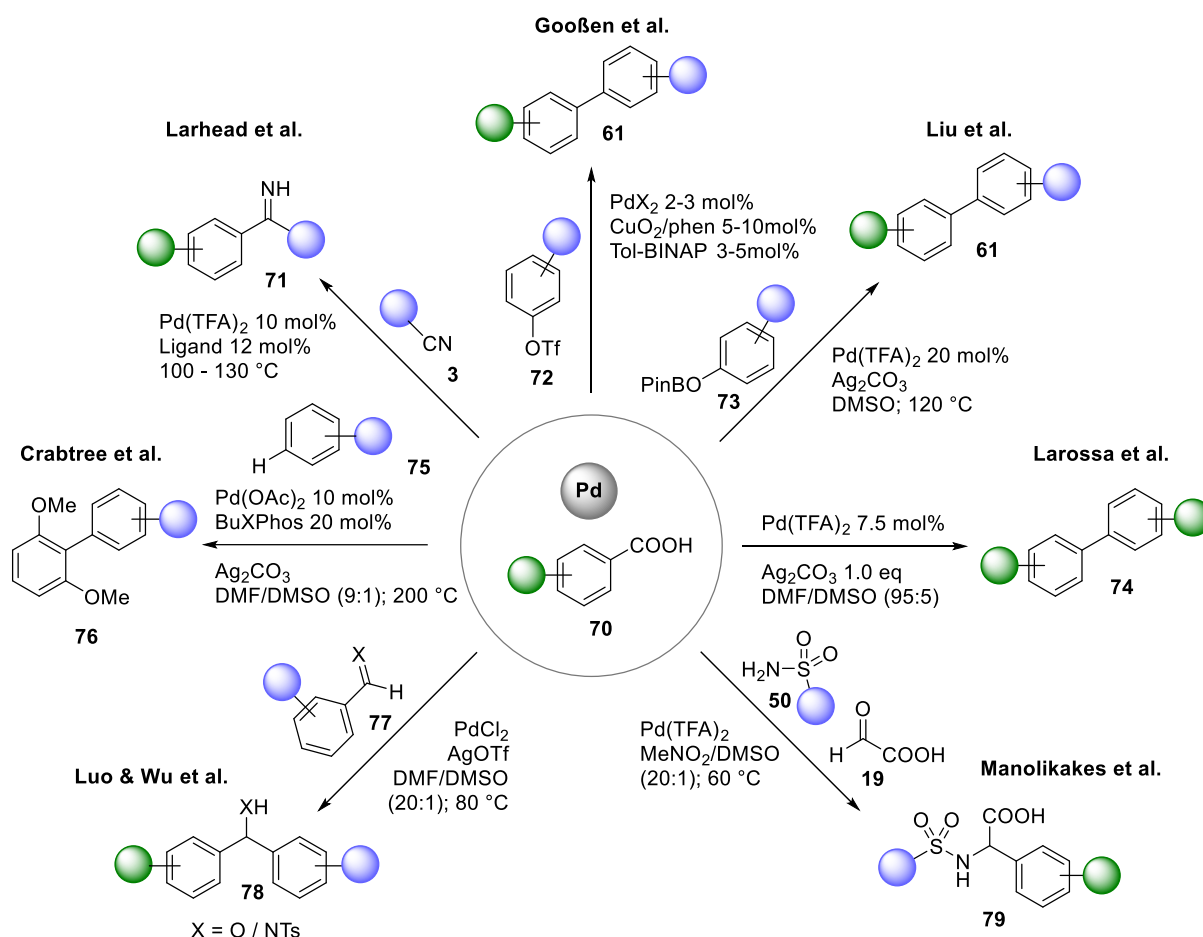


Arylsulfinsäuren bzw. Arylcarbonsäuren oder deren Salze als eine Art Alternative zu Organometall-Vorläufern eingesetzt werden können.

In Bezug auf die vorliegende Arbeit eröffnet die Pd(II)-Katalyse, neben den genannten mechanistischen Optionen, die Möglichkeit Verbindungen mit einer ungesättigten  $\pi$ -Bindung zu koordinieren und in einer formalen Additionsreaktion ohne Änderung der Oxidationsstufe am Pd-Zentrum miteinander zu verknüpfen. Aus mechanistischer Sicht kann eine solche Additionsreaktion an eine Doppelbindung in einer 1,1-Insertion oder 1,2-Insertion resultieren.<sup>71,79</sup> Bei einer 1,1-Insertion addieren der Palladium-Katalysator und der Organylrest am selben Atom einer  $\pi$ -Bindung, während bei einer 1,2-Insertion der Palladium-Katalysator und der Organylrest an beiden Atomen der  $\pi$ -Bindung addieren. Neben der Palladium(II)-katalysierten Addition an ungesättigte Imine<sup>23,24,36,68</sup> gibt es eine Vielzahl an Veröffentlichungen zur Addition an Alkene<sup>88-91</sup>, Alkin<sup>92,93</sup>, Aldehyde<sup>93,94</sup>, Nitrile<sup>83,95-97</sup> mit unterschiedlichsten Übergangsmetallen.

## 2.4 Palladium-katalysierte Decarboxylierungen

Das Carbonsäure-Motiv ist ein ubiquitär vorkommendes Strukturmotiv natürlicher, organischer Säuren und wird in der präparativen Chemie schon seit geraumer Zeit als vielseitiger Anknüpfungspunkt zum Aufbau von Kohlenstoffgerüsten verwendet.<sup>85,98</sup> In diesem Zusammenhang spielen besonders decarboxylative Synthesetransformationen eine wichtige Rolle in der organischen Chemie.<sup>86,87,99</sup> Durch die gezielte Aktivierung der Carbonsäure-Gruppe mithilfe eines Mediators wie z. B. Palladium<sup>87</sup>, Rhodium, Kupfer<sup>85</sup>, Silber<sup>100</sup> oder Gold<sup>101</sup> können solche Verbindungen Kohlenstoffdioxidgas freisetzen und als reaktive Aryl-Intermediate in verschiedenen Folgetransformationen eingesetzt werden. Auf diese Weise können Carbonsäuren als Synthese-Vorläufer fungieren, die kostengünstig, ungiftig, einfach zu beschaffen sind und Kohlenstoffdioxid als einziges Nebenprodukt generieren.



**Schema 14:** Zusammenfassung potentieller Einsatzmöglichkeiten der Palladium-katalysierten Decarboxylierung.

Mit diesen positiven Attributen hinsichtlich der Atomökonomie-, wie auch -ökologie sind Carbonsäuren als Synthese-Präkusoren für den strategischen Aufbau neuer C-C-Bindungen besonders interessant. Einige dieser Synthesen ähneln sehr den klassischen Kreuzkupplungen. Diese können weiterführend in decarboxylative-oxidative Kupplungen, decarboxylative

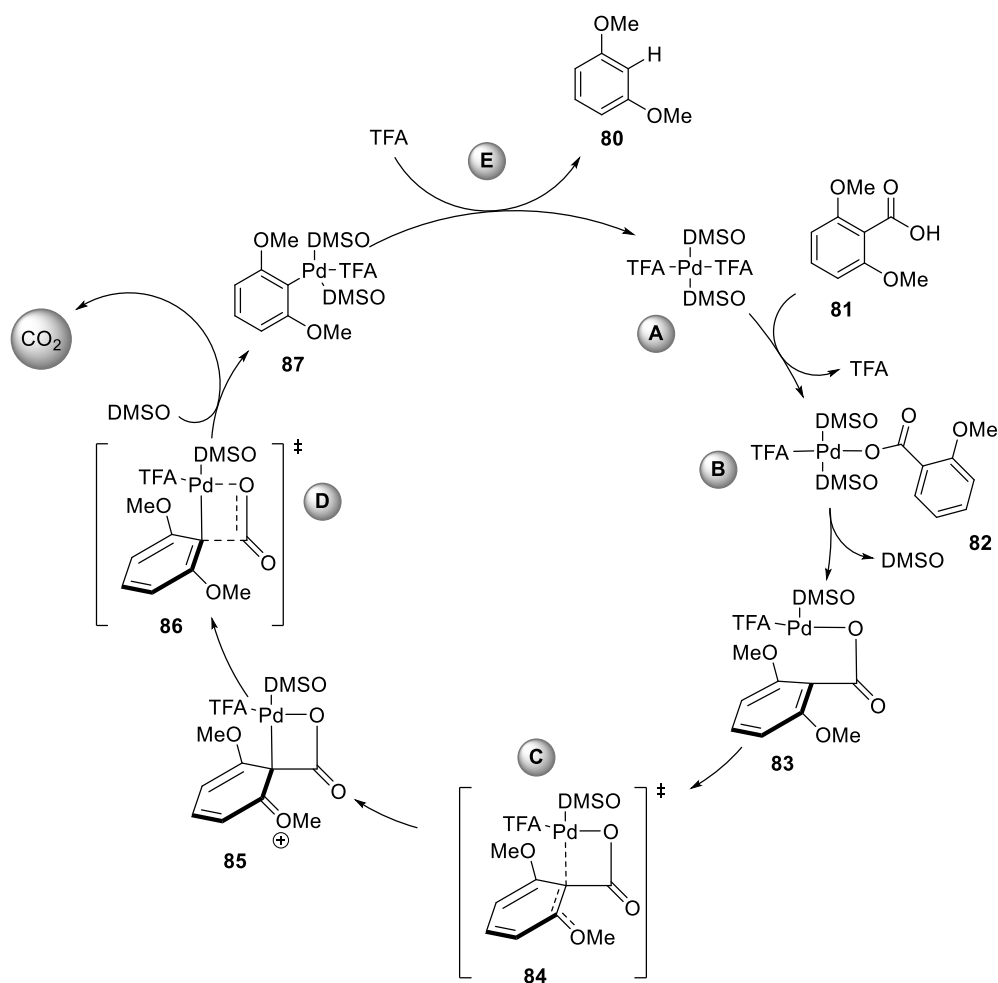
Kreuzkupplungen, Protodecarboxylierungen, oder decarboxylative Additionsreaktionen unterteilt werden (Schema 14).<sup>67,86,87,98,99</sup>

Allen Reaktionen gemeinsam ist ein decarboxylierender Carbometallierungsschritt zwischen der Carbonsäure und dem Palladium-Zentrum, die in einer Abspaltung von CO<sub>2</sub> resultiert. Abhängig vom verwendeten Carbonsäure-Substrat kann ein solcher Decarboxylierungsschritt sehr rasch und unter verhältnismäßig milden Reaktionsbedingungen ablaufen, wie es sich im Fall von  $\beta$ -Oxosäuren, polyfluorierten Benzoesäuren oder Phenyllessigsäure beobachten lässt.<sup>86,99</sup> In der Regel jedoch zeigt sich für den Großteil decarboxylativer Transformationen die Notwendigkeit hoher Temperaturen und forcierender Reaktionsbedingungen, um eine erfolgreiche Extrusion von Kohlenstoffdioxid zu gewährleisten. Unter solchen Konditionen sind Nebenreaktionen unumgänglich, wobei oftmals sehr schnell ablaufende Protonierungen des decarboxylierten Substrats beobachtet werden können.<sup>102,103</sup>

Folglich ist ein effektiver und gezielter Aufbau einer neuen C-C- oder C-Heteroatom-Bindungen unter solchen Konditionen erschwert. Um bessere Reaktionskonditionen hinsichtlich einer kontrollierbaren Decarboxylationsrate unter milden Temperaturen zu etablieren, wurden in den letzten Jahrzehnten intensiv an decarboxylativen Reaktionen zum Aufbau neuer C-C- bzw. C-Heteroatom-Bindungen geforscht.<sup>86,99</sup>

Dementsprechend viel ein besonderer Fokus auf der Entschlüsselung des Mechanismus, um weitere Optimierung der Systeme vornehmen zu können. Der Mechanismus der Palladium-katalysierten Decarboxylierung wurde von Kozlowski *et al.* maßgeblich erforscht. Dazu wurde die Protodecarboxylierung genauer betrachtet, bei der die palladierte Spezies mit einem Proton abgefangen wird.

Beginnend mit dem Pd(TFA)<sub>2</sub>/DMSO Komplex (A) kann dieser unter Abspaltung eines Moleküls Trifluoressigsäure an ein Carbonsäure-Substrat binden, wodurch Komplex (B) resultiert. Durch Dissoziation einer der DMSO-Liganden wird angenommen, dass ein viergliedriger Übergangszustand entstehen kann, bei dem das Palladium-Zentrum unter Aufhebung der Ringaromatizität zum *ipso*-Kohlenstoff koordiniert vorliegt (C). Anschließend kommt es zur Extrusion von Kohlenstoffdioxid, wobei eine carbopalladierte Spezies (D) resultiert. In den Folgeschritten wird angenommen, dass durch eine Protonenquelle eine Protonierung an der carbopalladierten Spezies (E) zum protodecarboxylierten Produkt erfolgt. Bei diesem finalen Protodepalladierungsschritt fällt der Katalysator unverändert in der Oxidationstufe (II) an, wodurch es keiner zusätzlichen Oxidation zum aktiven Pd(II)-Katalysators bedarf.<sup>102,103</sup>

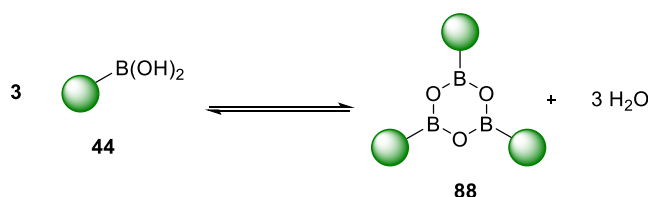


*Schema 15: Postulierter Katalysezyklus der Protodecarboxylierung nach Kozłowski et al.*

Ein wichtiger Sachverhalt den die Gruppe um Kozłowski sowie Myers in ihren Studien beobachten konnte, ist der positive Effekt von DMSO als Solvent und Ligand in Pd-katalysierten, decarboxylativen Reaktionen.<sup>102–106</sup> So konnten beide Gruppen unabhängig voneinander signifikante Verbesserungen ihrer Decarboxylierungsraten beobachten, die sich abhängig der DMSO-Konzentration verbessern oder verschlechtern können.

## 2.5 Reaktivitäten von Arylboronsäuren und Aryltrifluoroboraten

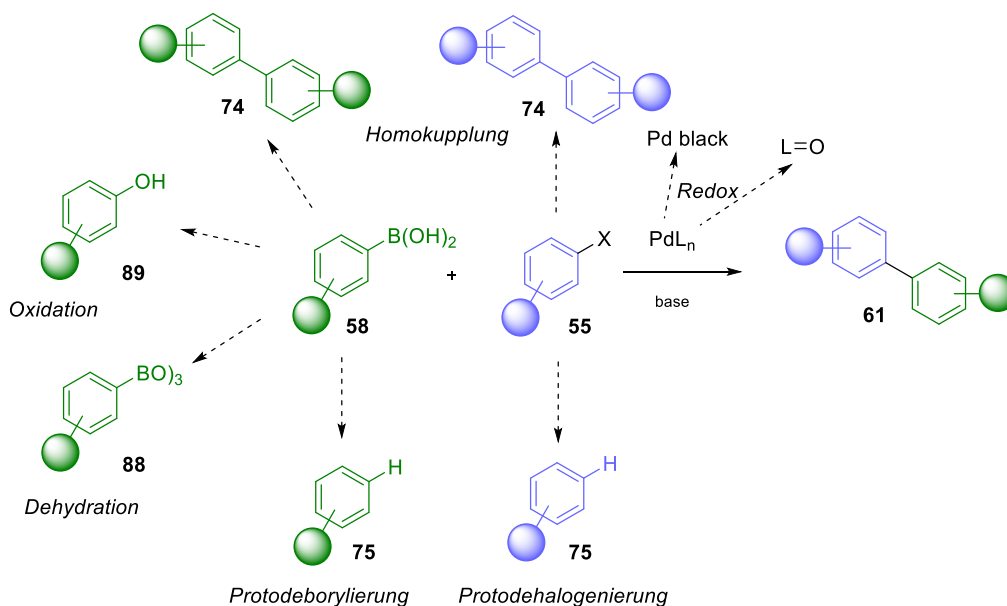
Kaliumorganotrifluorborate ( $R\text{-BF}_3\text{K}$ )-Salze erlangten in beträchtlichem Umfang Interesse in den letzten zwei Jahrzehnten als Substrate in Suzuki-Miyaura-Kupplungsreaktionen (SM).<sup>107–110</sup> Ihre Vorteile gegenüber den herkömmlich verwendeten Boronsäuren liegen in ihrer physikalischen und chemischen Natur. Physikalisch sind sie kristalline, rieselfähige Pulver oder Feststoffe, die im Gegensatz zu bestimmten Boronsäuren luft- und feuchtigkeitsstabil sind. Aufgrund der Quarternisierung am Borzentrum werden Nebenreaktionen, durch Basenkoordination an ein Lewis-saures dreiwertiges Borzentrum, vermieden. Die zusätzliche Stabilität gibt ihnen einen Vorteil gegenüber Boronsäuren, da sie geeignet sind, durch eine synthetische Sequenz „getragen“ zu werden. Die Lewis-Acidität von Boronsäuren macht sie unter den typischen Bedingungen von SM-Kupplungen anfällig für funktionelle Gruppen und damit unverträglich mit vielen gängigen Reagenzien sowie zahlreiche Nebenreaktionen. Chemisch, sind alle  $R\text{-BF}_3\text{K}$ -Salze im Vergleich zu Boronsäuren monomerer Natur. Boronsäuren hingegen reagieren durch Dehydratation zu ihren zyklischen Anhydriden, den Boroxinen (**88**) (s. Schema 16).



**Schema 16:** Allgemeine Darstellung der Dehydratisierung von Boronsäuren hin zu ihren zyklischen Anhydriden (Boroxine).

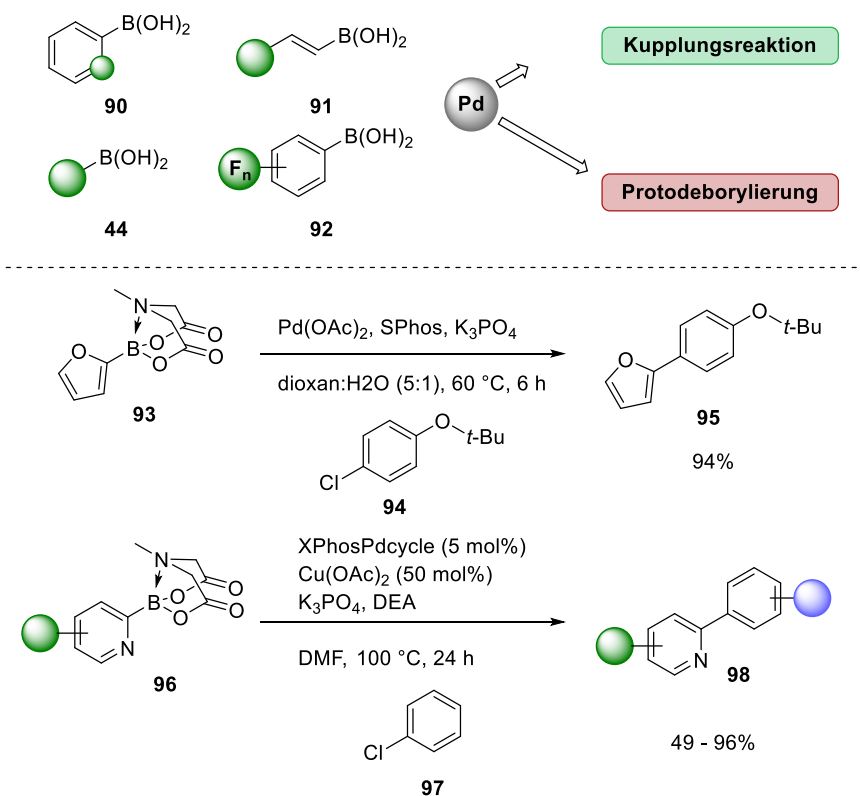
Unter den wässrigen Bedingungen einer typischen SM-Kupplungsreaktion können dennoch Anhydride entstehen, welche hydrolysiert und so zurück in die Boronsäure überführt werden. Jedoch ist es keine einfache Aufgabe die vorhandenen Boroxin-Mengen in kommerziellen Reagenzien zu bestimmen, was Schwierigkeiten bei der Etablierung der Reaktionsäquivalente für die Synthesepaltung verursacht. In Anbetracht dieser Unsicherheiten zusammen mit der Anfälligkeit der Boronsäuren ist es üblich, einen Überschuss der Boronsäuren zu verwenden, was offensichtlich zusätzliche Abfälle hervorruft.

Nebenreaktionen sind allgegenwärtig bei allen organischen Synthesumwandlungen und die (SM)-Kupplung ist da keine Ausnahme. Nebenreaktionen können der Katalysatorabbau, eine Liganden-Oxidation oder Metallreduktion umfassen und bilden unlösliche stabile Überstrukturen wie Palladiumschwarz. Alternativ können die Organohalogenid-Partner einer Homokupplung oder Protodehalogenierung unterzogen werden und das Borreagenz selbst kann eine oxidative Homokupplung, Oxidation oder Protodeborylierung eingehen oder dehydratisieren (s. Schema 17).



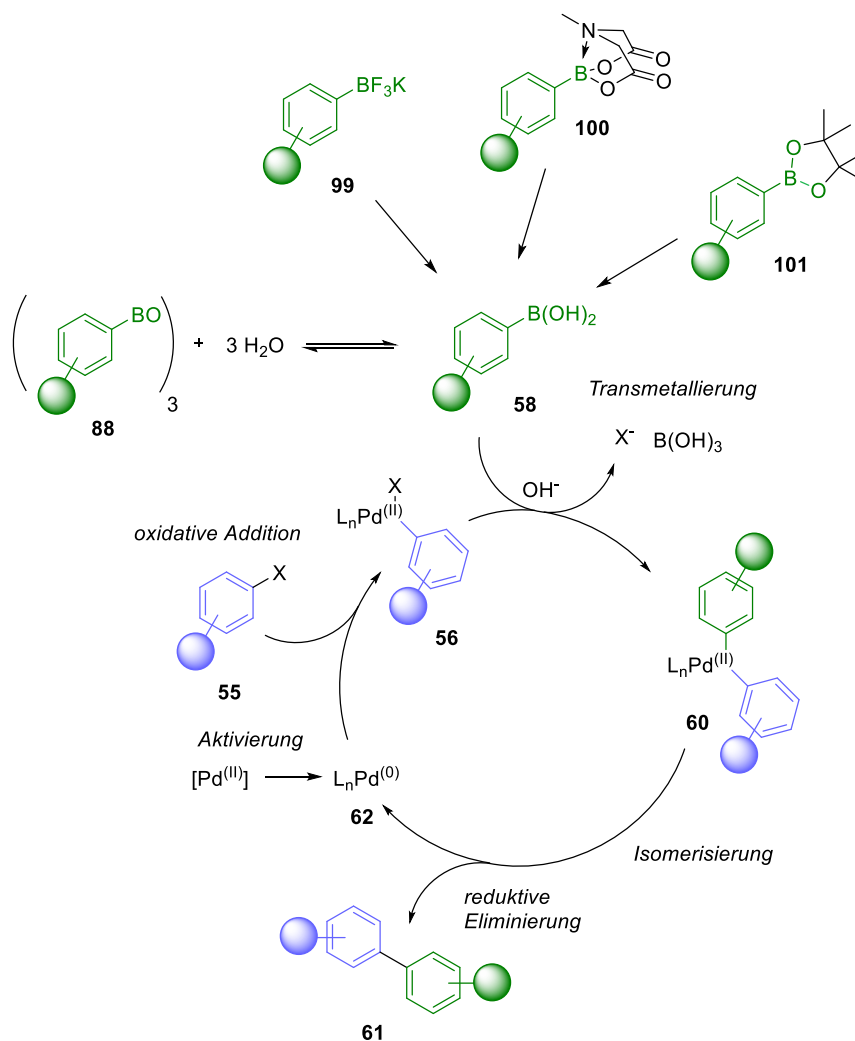
**Schema 17:** Mögliche Nebenreaktionen einer Palladium-katalysierten-SM-Kupplung.

Abhängig vom Substrat kann die Protodeborylierung die häufigste Nebenreaktion sein, die bei der SM-Kupplung auftritt. Besonders gefährdete Kupplungspartner sind solche auf Basis von Heteroaryl- (**79**)<sup>111</sup>, Vinyl- (**80**)<sup>112</sup>, Alkyl- (**44**)<sup>113</sup> und Polyfluoraryl- (**81**)<sup>113</sup> boronsäuren. Dies ist besonders ungünstig für die Medizinalchemie, wo heteroatomare Biaryleinheiten extrem häufige Motive sind. Allerdings sind deren Vorläufer häufig am instabilsten.



**Schema 18:** Veranschaulichung des Reaktionsverhaltens der Boronsäure-Klassen **44**, **90** – **92** und zwei mögliche Strategien diese reaktiven Spezies gezielt in der Kupplungschemie einzusetzen.

Es wurde eine beträchtliche Menge an Forschungsarbeit in Kupplungsreaktionen mit Verbindungen mit einem Heteroatom in *ortho*-Position wie die 2-Pyridinboronsäure investiert (s. Schema 18).<sup>114-116</sup> Aufgrund ihrer schnellen Zersetzung ist die 2-Pyridylboronsäure zum archetypischen instabilen Kupplungspartner geworden. Die saubere Reaktion dieser Spezies wird aufgrund der Allgegenwart dieser Einheit in Naturstoffen und Wirkstoffmolekülen als eine der größten Errungenschaften in der Kreuzkupplungschemie bewertet.



**Schema 19:** Veranschaulichung eines „Slow-Release“-Systems anhand eines allgemeinen Kupplungszyklus.

Eine Möglichkeit diese höchst reaktiven Boronsäuren für etwaige Synthesen einzusetzen ist die Nutzung eines „Slow-Release“ (langsame Freisetzung, s. Schema 19). Dazu werden nicht die Boronsäuren selbst als Borreagenzien verwendet, sondern deren Derivate, die eine geringere Reaktivität aufweisen und idealerweise stabiler gegenüber dem Verbrauch über Nebenreaktionen sind. Diese Derivate stellen dabei im Grunde genommen geschützte Boronsäuren dar, deren Schutzgruppen *in situ* abgespalten werden und so die Boronsäure wieder der Reaktion zuführen.

Die Konzentration der aktiven Boronsäure-Spezies wird durch den „Slow-Release“ geringgehalten, was zu einem schnelleren Umsatz am Palladium-Zentrum führt und so die Verfügbarkeit der Boronsäure für die Nebenreaktionen minimiert.

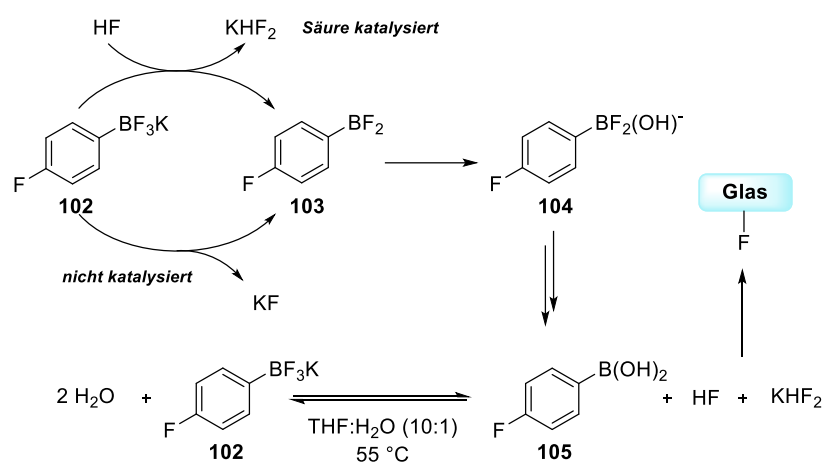
Wenn die Freisetzungsrates langsamer der Boronsäure (**58**) ist kann sich der Ruhezustand des Katalysators von Pd(0) (**62**) zum Komplex (**56**) nach der oxidativen Addition und Hydroxid/Bromid-Metathese verschieben, wodurch der Transmetallierungsumsatz begrenzt wird (s. Schema **19**). Dies bietet den Vorteil, anhand der gewählten Bedingungen die Reaktion besser zu steuern. Kalium Aryltrifluorborate (**99**), N-Methyliminodiessigsäure (MIDA)-Boronate (**100**) und Arylboronsäure-pinacolester (**101**) sind drei Beispiele für Organobor-Reagenzien mit langsamer Freisetzung die sich durch ihre breite Anwendbarkeit und zunehmende Verwendung in der SM-Kreuzkopplung auszeichnen Reaktionen. Ihre Popularität ist so weit fortgeschritten, dass viele dieser Reagenzien kommerziell erhältlich sind. Es gibt eine Vielzahl von Beispielen in anderen metallorganischen Kreuzkupplungsreaktionen, wo die „langsame Freisetzung“ dem Reaktionsergebnis zugutekam. *Nakamura* fand, dass die langsame Zugabe eines Grignard-Reagenzes bei eisenkatalysierten Kreuzkupplungen deutlich verbesserte Produktausbeuten lieferte.<sup>117</sup> *Von Wangelin* erweiterte dieses Konzept durch die Entwicklung eines Verfahrens, bei dem das Grignard-Reagenz *in situ* gebildet wurde, wodurch die reaktive Spezies in geringer Konzentration und daher reduzierte Homokupplungsgrade ermöglichte.<sup>118</sup>

Kaliumorganotrifluorborate (R-BF<sub>3</sub>K) sind eine Hauptklasse von Reagenzien die im Slow-Release-Modus der Reaktivität arbeiten können. Eine Untersuchung der zur Kopplung von R-BF<sub>3</sub>K-Salzen verwendeten Reaktionsbedingungen zeigt, dass im Gegensatz zu den MIDA-Boronaten es für jede Klasse von Reagenzien einen einzigartigen Satz von optimierten Bedingungen gibt. Allein diese Analyse legt nahe, dass es kein einzelnes mechanistisches System gibt für die Hydrolyse zur transmetallisierenden Boronsäure gibt. Die Optimierung der Reaktionstemperatur, Lösungsmittel, Präkatalysator, Base und Zeit sind somit ein sorgfältiges Gleichgewicht zwischen der Sicherstellung der langsamsten Hydrolyse in Kombination mit dem schnellsten Umsatz. Auf dieser Grundlage scheint es ein weitaus komplexeres System zu sein als die MIDA-Boronate, was zu größeren Optimierungsschwierigkeiten führen könnte. Trotz dieser Herausforderung, wird eine größere Vielfalt an R-BF<sub>3</sub>K-Reagenzien verwendet und ist im Handel erhältlich verfügbar. Außerdem ist ihre Herstellung sowohl billiger als auch einfacher als die von MIDA-Boronate, was es wohl zur nützlicheren Klasse der Slow-Release-Reagenzien macht.

Interessanterweise zeigen die R-BF<sub>3</sub>K-Salze ein komplexes Hydrolyse-Verhalten. *Lennox et al.* prüften das Verhalten von R-BF<sub>3</sub>K-Salzen anhand der gezielten Hydrolyse von dem Kalium *p*-Fluorphenyltrifluorborat. Durch ihre Studien konnten zwei Reaktionswege für die Hydrolyse des ArylBF<sub>3</sub>K-Salzes festgestellt werden. Unter den häufig basischen Bedingungen von

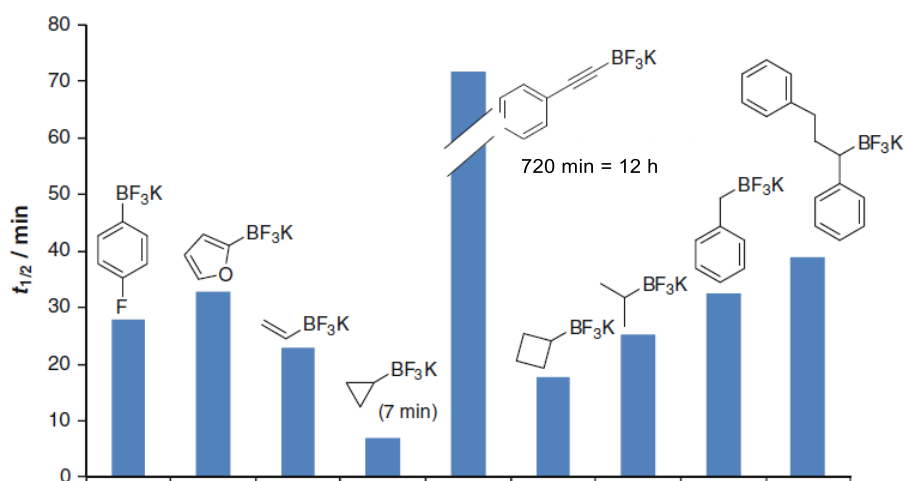


Kupplungsreaktionen kommt es zu einer nicht katalysierten Abspaltung von KF, bevor es zur weiteren Hydrolyse kommt. Unter sauren Bedingungen jedoch katalysiert die Säure den ersten Schritt dadurch, dass es als  $\text{KHF}_2$  abgespalten wird (s. Schema 20).



**Schema 20:** Darstellung der Hydrolyse von **102** mit dem daraus resultierenden Gleichgewicht.

Durch die weitere Hydrolyse wird HF frei, was die primäre Abspaltung von KF des nächsten Aryl $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz-Moleküls katalysieren könnte. Es erfolgt also eine Autokatalyse durch HF. Allerdings stellten sie fest, dass sich bei der weiteren Hydrolyse ein Gleichgewicht einstellt, welches erst durch den Verbrauch von Fluorid wieder gebrochen werden kann. Als Fluorid-Senke diente Glaspulver. Die Reaktionen zur Bestimmung der Hydrolyse-Halbwertszeiten wurden in einem PTFE Vial mit 20 mg Glaspulver in einem THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (10:1) Gemisch bei 55 °C durchgeführt. Die Halbwertszeiten sind in Abb. 3 dargestellt. Bis auf das Cyclopropyl $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz und das Phenylalkinyl $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz liegen die Halbwertszeiten in einer ähnlichen Größenordnung. Dementsprechend sollte bei einer Nutzung der  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salze mit optimierter Hydrolyse die Halbwertszeit kein prägender Faktor sein.



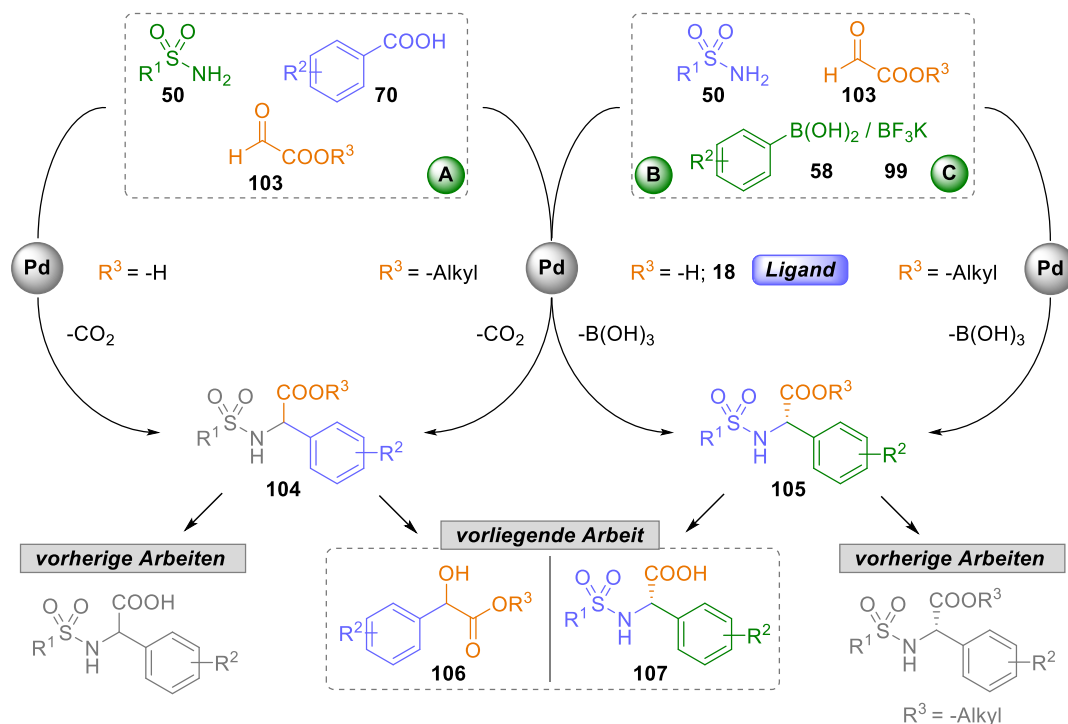
**Abbildung 3:** Hydrolyse Halbwertszeiten (THF/ $\text{H}_2\text{O}$  10:1, Glaspulver, 55°C PTFE Vial) von Organotrifluoroboraten vermittelt durch Glaspulver. Grafik Lennox et al.<sup>119</sup>



### 3 ZIELSETZUNG

Die Zielsetzung umfasste drei zentrale Teile: die Entwicklung einer Drei-Komponenten-Reaktion auf Basis einer Palladium-katalysierten Decarboxylierung von Arylcarbonsäuren (**A**), die Entwicklung einer Methode zur Palladium-katalysierten, enantioselektiven Synthese von  $\alpha$ -Arylglycinen mit einerseits Arylboronsäuren (**B**) und andererseits der Anwendung von ArylBF<sub>3</sub>K-Salzen (**C**) (s. Schema **21**) in dieser Methode.

Orientiert wurde sich dabei an früheren Ergebnissen der Arbeitsgruppe Manolikakes. So konnten bislang durchgeführte Palladium-katalysierte Decarboxylierungen in Kombination mit Arylcarbonsäuren (**70**), der freien Glyoxylsäure (**18**) und Sulfonsäureamiden (**50**) erfolgreich durchgeführt werden. Im ersten Teil dieser Arbeit (**A**) sollte nun anstatt der freien Glyoxylsäure, deren Ester (Glyoxalate; **103**) eingesetzt werden. In ersten Untersuchungen zeigte sich jedoch, dass die Multikomponenten Reaktion kein gewünschtes Produkt liefert, allerdings konnte ein Nebenprodukt isoliert und als Mandelsäure-Derivat (**106**) identifiziert werden. Daher wurde die Zielsetzung für den ersten Teil der Arbeit auf die Entwicklung einer Methode zur Synthese von Mandelsäure-Derivaten auf Basis der Palladium-katalysierten Decarboxylierung von Arylcarbonsäuren verlagert. Dazu sollte zunächst die Methode optimiert und anschließend dessen Einsatzspektrum durch Variation der Arylcarbonsäuren (**70**) und Glyoxalaten (**103**) bestimmt werden.



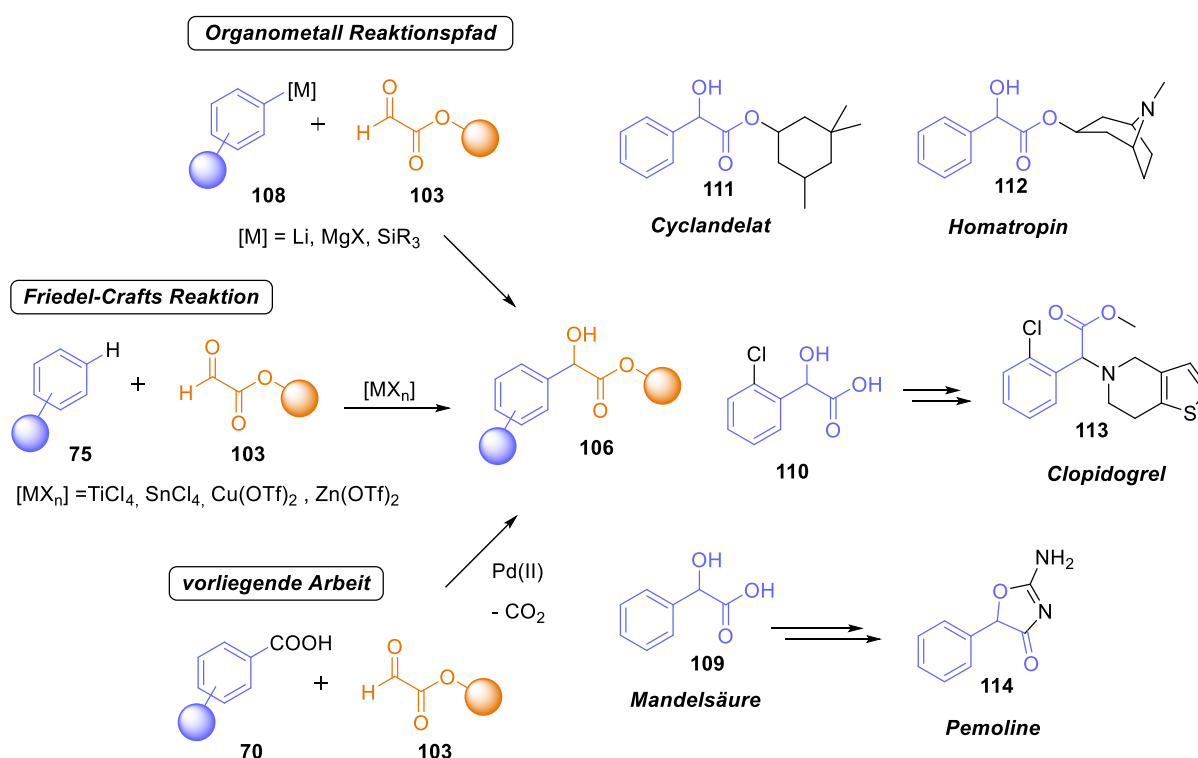
Scheme 21: Übersicht der Promotionsthemen **A**, **B** und **C**.

In Teil (B) wurde zunächst der Fokus auf eine enantioselektive Synthese von  $\alpha$ -Arylglycinen (**107**) mit Arylboronsäuren (**58**) gelegt. Im Unterschied zu früheren Arbeiten von *Manolikakes et al.*,<sup>36,120</sup> die diese Methode mit Glyoxalaten ermöglichten, soll die Enantioselektivität hier mit der freien Glyoxylsäure (**18**) bewerkstelligt werden. Auch hier sollte zunächst die Methode optimiert und anschließend deren Anwendbarkeit mit verschiedenen Arylboronsäuren (**58**) und Sulfonsäureamiden (**50**) getestet werden. In Teil (C) werden im Gegensatz zum Teil (B) ArylBF<sub>3</sub>K-Salze (**99**) als Arylquelle verwendet. Die Methode der Arylboronsäuren sollte adaptiert und den Reaktivitäten der ArylBF<sub>3</sub>K-Salze entsprechend angepasst werden. Auch hier sollte nach der Optimierung die Anwendbarkeit der Methode geprüft werden. Dies sollte anhand der Nutzung verschiedener BF<sub>3</sub>K-Salze und Sulfonsäureamide durchgeführt werden. Dabei zählte in Teil (B) und (C) nicht nur die Ausbeute als Gütesiegel für die Methode, sondern allen voran deren Enantioselektivität. Diese sollte via chiraler HPLC-Techniken bestimmt und verifiziert werden.

## 4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

### 4.1 Teil A - Einleitung Mandelsäurederivate

Alpha-Hydroxysäuren im Allgemeinen und Mandelsäure im speziellen (**109**) stellen eine Klasse von vielseitigen synthetischen Intermediaten dar und kommen als Strukturmotiv in einigen biologisch aktiven Komponenten und Wirkstoffen vor (s. Schema **22**). Die Mandelsäure selbst zeigt antibakterielle Aktivitäten und wurde gegen verschiedene Indikationen eingesetzt. Der Vasodilatator Cyclandelat (**111**)<sup>121</sup> wird in der Behandlung von Claudicatio oder Arteriosklerose eingesetzt. Homatropin (**112**) wird häufig in Augentropfen verwendet.<sup>122</sup> Das Stimulans Pemolin (**113**)<sup>123</sup> und der Thrombozytenaggregationshemmer Wirkstoff Clopidogrel (**114**)<sup>124</sup> kann aus dem entsprechenden Mandelsäure-Baustein hergestellt werden. Daher hat die effiziente Synthese von Mandelsäuren beträchtliche Aufmerksamkeit erfahren.



**Schema 22:** Übersicht der Syntheserouten von Mandelsäure-Derivaten und verschiedene Beispiele an Verbindungen mit Mandelsäure-Strukturmotiv.

Die Addition von Nucleophilen an Glyoxylsäureester bietet sich dabei als attraktiver und hochflexibler Ansatz für den Bau des Mandelsäuregerüsts an.<sup>125,126</sup> Im Allgemeinen werden zwei Arten von Nucleophilen für diese Art der Transformation verwendet. Die Friedel-Crafts-artige Addition von (Hetero)arenen ermöglicht eine hochatomeffiziente Synthese der gewünschten  $\alpha$ -Hydroxysäuren.<sup>127,128</sup> Diese Methode ist jedoch auf reaktive, elektronenreiche (Hetero)aromaten beschränkt. Außerdem ist die Regioselektivität dieser Reaktion durch die

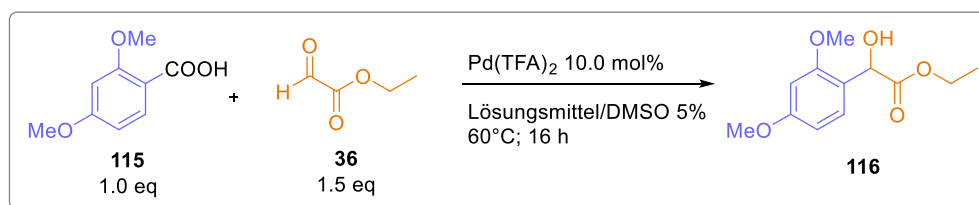
inhärente Reaktivität der (Hetero)Arene bestimmt. Die Zugabe von vorgeformten metallorganischen Nucleophilen bietet einen flexibleren und regioselektiveren Ansatz von Mandelsäuren an.<sup>129,130</sup> Leider ist die Verwendung von stöchiometrische Mengen eines organometallischen Reagenz nicht sehr nachhaltig. Daher sollte mit dieser milden Methode via Decarboxylierung von Arylcarbonsäuren ein nachhaltigerer Ansatz etabliert werden, um eben jene Mandelsäuren zu generieren.

#### 4.1.1 Reaktionsoptimierung für die Palladium-katalysierte Synthese von Mandelsäurederivaten

##### 4.1.1.1 Lösungsmittel

Die ersten Optimierungsreaktionen sollten den Lösungsmittel gelten. Die Startbedingungen beliefen sich auf 1.0 Äquivalente 2,4-Dimethoxybenzoesäure (**115**), 1.5 Äquivalente Ethylglyoxalat (**36**), 10.0 mol% Pd(TFA)<sub>2</sub> und 5 mg Biphenyl als interner GC-Standard. Die Edukte wurden vorgelegt, in Lösungsmittel gelöst und für 16 h auf 60 °C erhitzt. Danach wurde eine Probe der Reaktion entnommen, über einen kurzen Filter in ein GC-Vial gefüllt und der Filter mit Lösungsmittel nachgespült. Dieses Prozedere war für alle folgenden Optimierungsreaktion gleich angewendet worden, um systematische Fehler auszuschließen. Der Einfluss der verschiedenen Lösungsmittel ist in Tabelle 1 angegeben.

**Tabelle 1:** Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktion



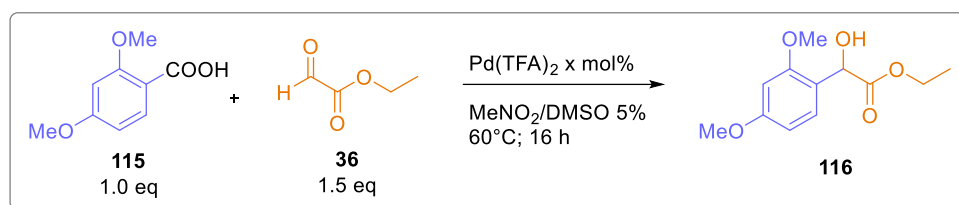
Eintrag	Variation Lösungsmittel	Ausbeute [%]
1	MeOH	0
2	EtOH	0
3	THF	53
4	EE	55
5	DMF	62
6	DCE	68
7	MeNO <sub>2</sub>	72

Die eingesetzten protischen Lösungsmittel MeOH und EtOH (Eintrag 1 & 2) zeigten keine Produktbildung. THF generierte eine Ausbeute von 53% und Ethylacetat eine von 55% (Eintrag 3 & 4). DMF und DCE steigerten die Ausbeute auf 62% beziehungsweise 68% (Eintrag 5 & 6) und Nitromethan erzielte den höchsten Wert mit 72% (Eintrag 7). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Nitromethan weiterhin als Lösungsmittel verwendet.

#### 4.1.1.2 Katalysatormenge

Als nächstes sollte überprüft werden, welchen Einfluss die Palladium-Menge auf die Reaktion hat. Wenn mit weniger Katalysator die gleiche Menge an Produkt erzeugt werden könnte, so würde die Ressourceneffizienz der Reaktion gesteigert werden.

**Tabelle 2:** Experimente mit unterschiedlichen Katalysatormengen



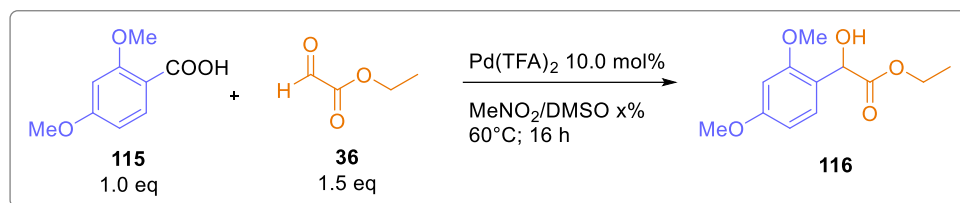
Eintrag	Katalysatormenge [mol%]	Ausbeute [%]
1	0	0
2	1	0
3	2.5	10
4	5	31
5	7.5	43
6	10	72
7	20	64

Wie Tabelle 2 zu entnehmen ist, zeigte sich jedoch, dass erst ab einer Mindestmenge an 2.5 mol% eine nennenswerte Menge an Produkt gebildet werden konnte (Eintrag 3). Mit zunehmender Katalysatormenge steigerte sich ebenso die Ausbeute (Eintrag 3 - 6). Der beste Wert konnte mit den bisher verwendeten 10 mol% Katalysator erreicht werden (Eintrag 6). Wird die Menge an Katalysator weiter erhöht, so fällt die Ausbeute wieder (Eintrag 7). Daher wurde weiterhin eine Katalysatormenge von 10 mol% verwendet.

### 4.1.1.3 Additivmenge (DMSO)

In der Literatur zu Palladium-katalysierten Decarboxylierungen ist bereits beschrieben, dass DMSO ebenso eine zentrale Rolle innerhalb der Reaktion spielt. Welchen quantitativen Einfluss DMSO auf die Reaktion hat, sollten die nächsten Experimente zeigen (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Variation der DMSO-Menge



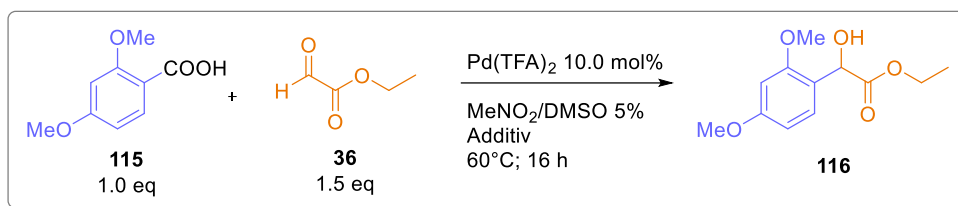
Eintrag	DMSO-Menge [%]	Ausbeute [%]
1	0	15
2	1	35
3	2.5	45
4	5	72
5	10	60

Dazu wurden die DMSO-Mengen in v% abgeändert. Die Notwendigkeit von DMSO zeigt sich bereits bei der ersten Reaktion (Eintrag 1). Es wird lediglich 15% Ausbeute erhalten. Mit zunehmender DMSO-Menge steigt die Ausbeute stark an und erreicht ihr Maximum bei 5 v%. Bei einer weiteren Erhöhung sinkt die Ausbeute wieder, wobei hier nicht geklärt ist, ob die DMSO-Menge selbst oder das im DMSO enthaltene Wasser für die Abnahme der Ausbeute verantwortlich ist. Um diese Frage zu beantworten, wurden als nächsten spezifische Wasserzusätze getestet.

### 4.1.1.4 Einfluss von Wasser

Um spezifische Mengen an Wasser zu testen, muss zunächst einmal das verwendete Lösungsmittel getrocknet werden, um einen Grundwert zu erhalten. Dabei wurde, wie in Tabelle 4 angegeben, direkt das beste Ergebnis erhalten (Eintrag 1). Das Trocknen des Nitromethans steigerte die Ausbeute auf 82%. Selbst bei nur 1 mol% Wasserzusatz sinkt die Ausbeute stark auf 51% ab (Eintrag 2). Eine weitere Erhöhung der Wassermenge folgt weiterhin eine deutliche Abnahme der Produktbildung (Eintrag 2 - 5). Das extreme Beispiel mit 50 mol% sollte lediglich zeigen, dass die Reaktion durch Wasser vollständig unterdrückt werden kann.



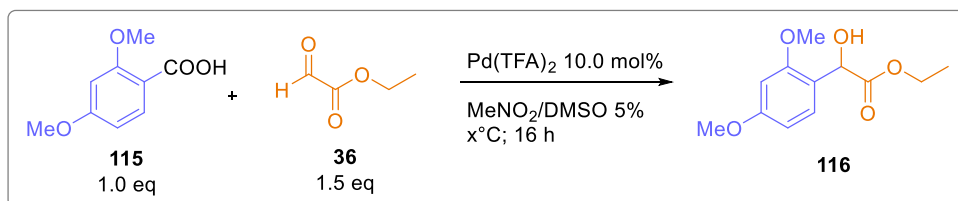
**Tabelle 4:** Einfluss von definierten Mengen an Wasser in der Reaktion

Eintrag	H <sub>2</sub> O-Menge [mol%]	Ausbeute [%]
1	MeNO <sub>2</sub> getrocknet	82
2	1	51
3	2.5	13
4	5	9
5	10	7
6	50	Spuren

Für alle weiteren Reaktionen wurde das kommerziell erhaltene Nitromethan getrocknet und über Molsieb (4 Å) und unter einer Stickstoffatmosphäre gelagert. Um die Ausbeute weiter zu steigern, sollte versucht werden die Reaktionstemperatur zu erhöhen.

#### 4.1.1.5 Temperatur

Bei den Reaktionen mit unterschiedlichen Reaktionstemperaturen zeichnet sich ähnliches Bild ab wie bei den bisherigen Optimierungen (s. Tabelle 5). Die bisher verwendeten Bedingungen stellen das Optimum dar.

**Tabelle 5:** Experimente für differente Reaktionstemperaturen

Eintrag	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
1	25	15
2	40	24
3	60	82
4	80	71
5	100	52

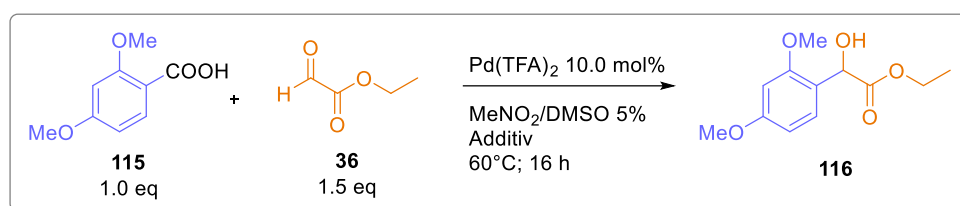
Dazu zeigte sich, dass die Ausbeute erst zwischen 40 und 60 °C stark ansteigt, um bei einer höheren Temperatur wieder abzusinken. Bei Raumtemperatur kommt es immerhin zu einer Ausbeute von 15% (Eintrag 1). Über die 24% Ausbeute der 40-°C-Reaktion (Eintrag 2) zu dem höchsten Wert von 82% bei 60 °C führte eine Erhöhung der Temperatur bei 80 °C zu einer Ausbeute von 72% und bei 100 °C zu 52%.

Daher wurde jede weitere Reaktion mit 60 °C durchgeführt. Es stellte sich jedoch die Frage, warum bei einer höheren Temperatur die Ausbeute sinkt. Dies lässt sich vermutlich durch eine Steigerung der Nebenreaktion der Protodecarboxylierung erklären, wonach es nach der Decarboxylierung zu einer Addition eines Protons kommt.

#### 4.1.1.6 Variation DMSO Derivate

Die essentielle Anwesenheit von DMSO in der Reaktion wurde bereits überprüft. Nun sollte getestet werden, ob DMSO-Derivate einen ähnlichen guten Einfluss auf die Reaktion besitzen (s. Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Einsatz von mehreren DMSO-Derivaten mit verschiedenen Stoffmengen Äquivalenten



Eintrag	Additiv	Ausbeute 7.0 eq [%]	2.0 eq [%]	0.5 eq [%]
1	117	82	59	46
2	118	49	45	38
3	119	18	12	10
4	120	0	0	0
5	121	4	6	8
6	122	49	47	33

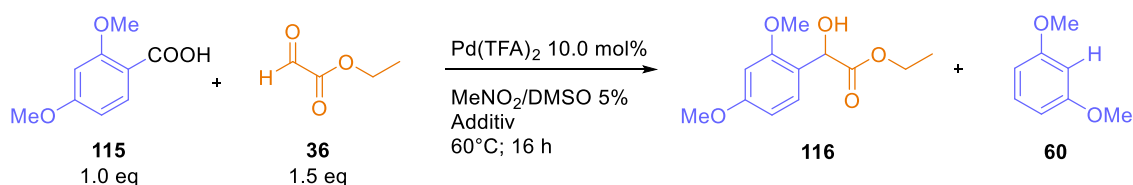
Diese Überlegung sollte nämlich dahin führen, ob es möglich wäre diese Reaktion mit einem chiralen DMSO-Derivat enantioselektiv zu gestalten.

Dazu wurden die DMSO-Derivate in unterschiedlichen Mengen zugegeben, um eine mengenbedingte Reaktivität auszuschließen. Dabei zeigten die Sulfoxide (Eintrag **2** & **6**) eine verminderte, aber noch akzeptable Reaktivität von 49% Ausbeute. Das dritte Sulfoxid **121** (Eintrag **5**) zeigte nahezu kein Produkt. Überraschenderweise generierte das Sulfon (**119**) (Eintrag **3**) noch 18 % Ausbeute während das Tetrahydrothiophen (Eintrag **4**; THT) die Reaktion selbst bei kleinsten Mengen vollständig unterdrückte.

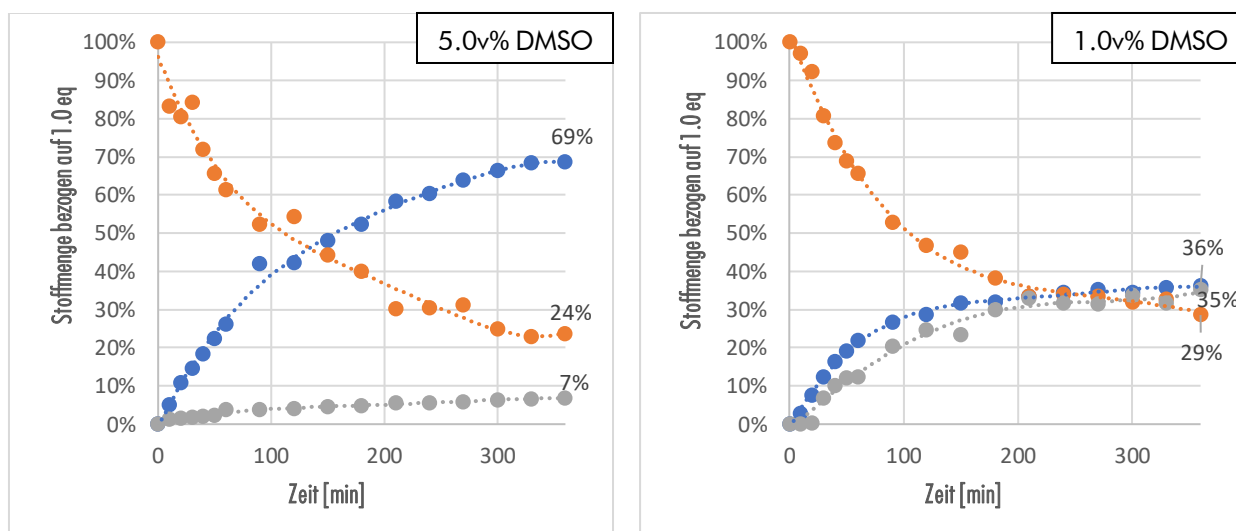
Die Idee der enantioselektiven Steuerung der Reaktion wurde jedoch nach Testreaktionen mit einem Enantiomer des Methylphenylsulfoxids (MPSO; **122**) und anschließender Analyse via chiraler HPLC wieder verworfen. Es zeigte sich keine Enantioselektivität während dieser Reaktionen. Um das System dennoch besser zu verstehen und nachvollziehen zu können, wurde eine Reaktionsverfolgung via GC geplant.

#### 4.1.1.7 Reaktionsverlauf und Kontrollexperimente

Um den Reaktionsverlauf zu verfolgen wurden dazu Proben in definierten Zeitabständen der Reaktion entnommen und via GC vermessen (s. Graph **1**). Der linke Graph stellt dabei die optimierten Bedingungen der ersten 6 Stunden der Reaktion dar (5.0 v%), während der rechte Graph nur mit 1.0 v% an DMSO durchgeführt wurde, um dessen Einfluss während der Reaktion zu verfolgen. Dabei zeigte sich, dass bei beiden Graphen die Carbonsäure bereits nach 150 min zur Hälfte verbraucht wurde. Bei den optimierten Bedingungen wurde nur ein geringer Anteil an protodecarboxyliertem Produkt Dimethoxybenzol (DMB) gebildet (s. Schema **23**), während die geringere Menge an DMSO dazu führte, dass das Produkt (**116**) und DMB in einem nahezu 1:1 Verhältnis gebildet werden. Weiterhin ist die Reaktion unter den optimierten Bedingungen nach 180 min noch aktiv, während die mit weniger DMSO bereits in einen statischen Verlauf übergegangen ist.

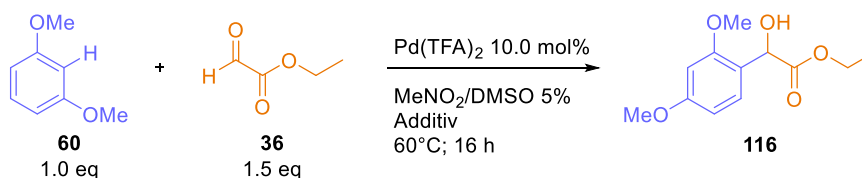


**Schema 23:** Optimierte Standardreaktion mit Dimethoxybenzol (**60**, DMB) als Nebenprodukt.



**Graph 1:** Reaktionsverfolgung der Optimierungsreaktion via GC mit 5.0 v% DMSO (links) und 1.0 v% DMSO (rechts).

Dies bestätigt nun erneut die Notwendigkeit, DMSO in ausreichender Menge der Reaktion zuzuführen, um eine erfolgreiche Decarboxylierung mit anschließender Addition an das Glyoxalat zu ermöglichen. Um weiterhin ein besseres Verständnis des Systems zu erhalten, wurden weitere Kontrollexperimente durchgeführt. Um auszuschließen, dass es sich bei der vorliegenden Reaktion nicht um einen Friedel-Crafts-ähnlichen Mechanismus handelt, in dem DMB zum Produkt nach der Protodecarboxylierung umgesetzt wird wurde anstatt der Arylcarbonsäure (**115**) DMB (**60**) als Edukt eingesetzt (s. Schema **24**). Es konnten allerdings nur Spuren des Produktes detektiert werden.



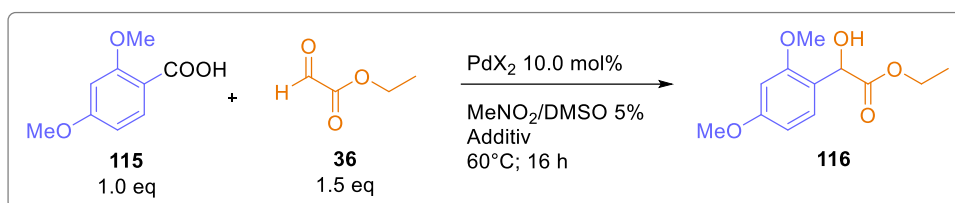
**Schema 24:** Kontrollexperiment um eine Beteiligung einer Friedel-Craft-Reaktion an unserem System auszuschließen.

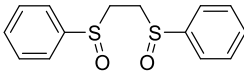
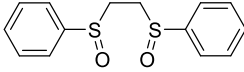
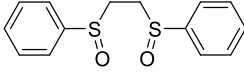
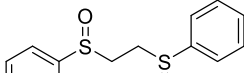
Die Variation der Palladiumquelle sollte darüber Aufschluss geben, inwiefern nicht nur DMSO, sondern auch der Co-Ligand eine essentielle Rolle innerhalb des Mechanismus spielt. Dazu wurden mehrere Palladium(II)Salze getestet, aber ebenso Palladium auf Aktivkohle und der White-Catalyst. Dessen strukturelle Ähnlichkeit mit MPSO könnte eine Reaktivität zeigen und als potentielles chirales Rückgrat der Reaktion dienen. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle **7** angegeben.

Dabei zeigte sich, dass Pd(TFA)<sub>2</sub> (Eintrag **1**) ein Alleinstellungsmerkmal in der Reaktion hat, beziehungsweise dessen Co-Ligand TFA. Keine andere Palladiumquelle zeigte eine nennenswerte Menge an Produkt. Pd(OAc)<sub>2</sub> (Eintrag **2**) und Pivalat (Eintrag **3**) zeigten zumindest eine Bildung von DMB.

Der White-Catalyst<sup>131</sup> (Eintrag **6**, **117**) zeigte ebenso keine Reaktion, auch nicht durch Zusatz von Oxidationsmittel wie Benzochinon oder DDQ um gebildetes Pd(0) wieder zu aktivieren.<sup>132</sup> Da der White-Catalyst als Co-Ligand das bereits negativ getestete Acetat nutzt, wird dessen Ligand (**118**) in Kombination mit Pd(TFA)<sub>2</sub> (Eintrag **9**) eingesetzt. Aber selbst hier zeigte sich bei Zugabe weder von katalytischen Mengen noch stöchiometrischen Mengen Produkt.

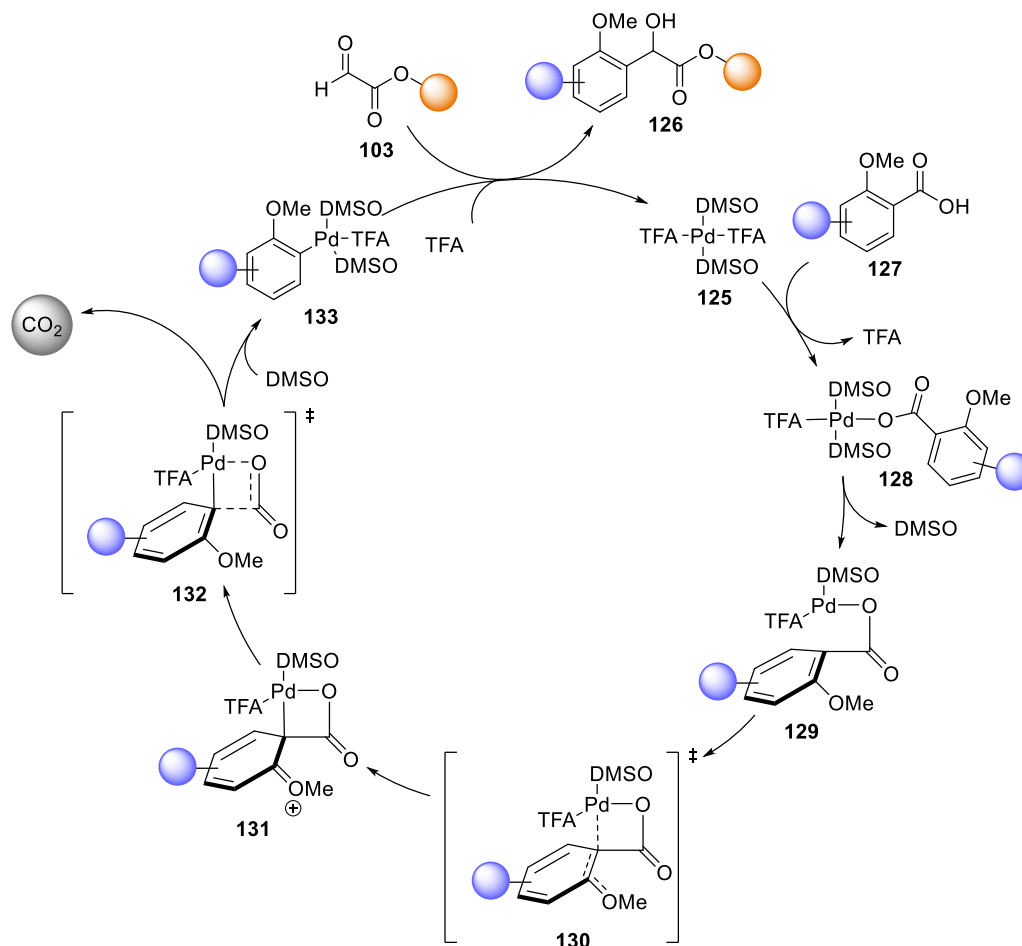
**Tabelle 7:** Experimente zu unterschiedlichen Palladiumquellen und einem White-Katalysator-System



Eintrag	Pd-Quelle	Ausbeute [%]
<b>1</b>	Pd(TFA) <sub>2</sub>	82
<b>2</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Spuren
<b>3</b>	Pd(OPiv) <sub>2</sub>	
<b>4</b>	PdCl <sub>2</sub>	Keine Reaktion
<b>5</b>	Pd/C	Keine Reaktion
<b>6</b>	 Pd(OAc) <sub>2</sub> <b>123</b>	Keine Reaktion
<b>7</b>	 Pd(OAc) <sub>2</sub> <b>123</b> + DDQ	Keine Reaktion
<b>8</b>	 Pd(OAc) <sub>2</sub> <b>123</b> + Benzochinon	Keine Reaktion
<b>9</b>	 <b>124</b> Pd(TFA) <sub>2</sub>	Keine Reaktion

#### 4.1.1.8 Mechanistische Überlegungen

Ergänzt man mit den während der Optimierung gesammelten Informationen den bereits postulierten Mechanismus von *Kozlowski et al.*, so wird der in Schema 25 dargestellte Mechanismus erhalten.<sup>102</sup>



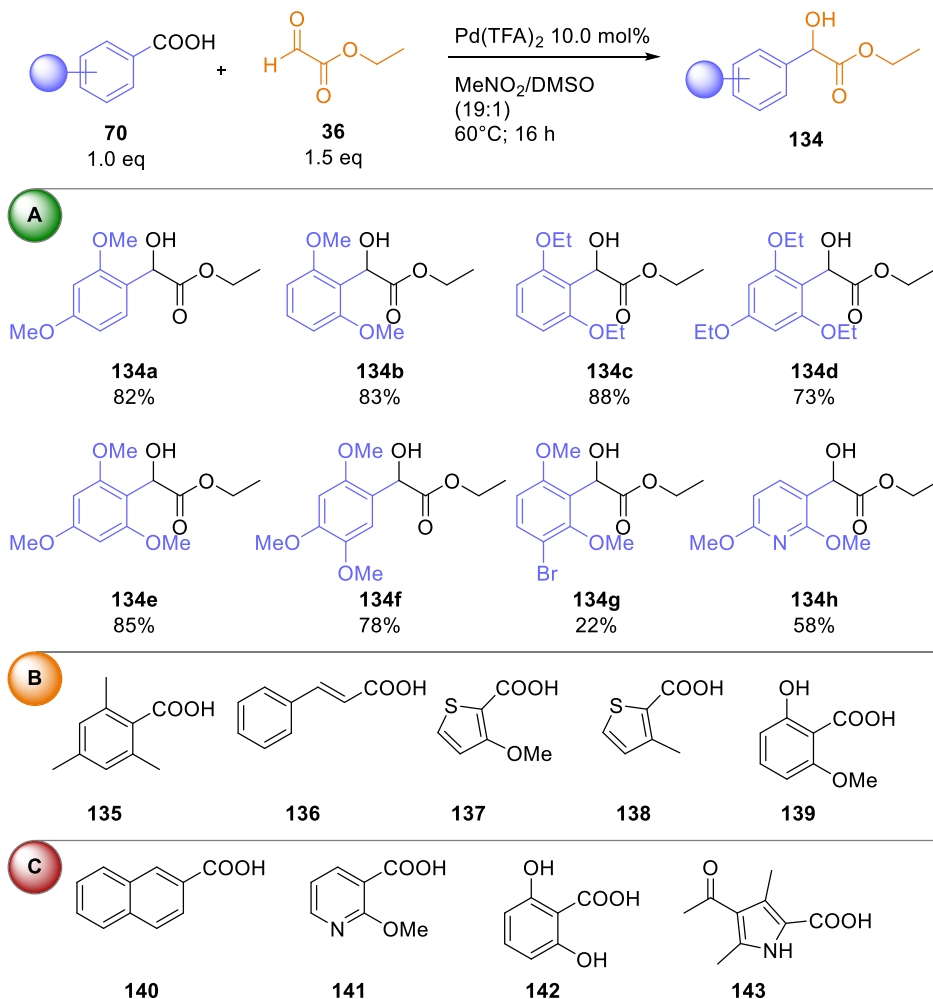
**Schema 25:** Postulierter Reaktionsmechanismus basierend auf *Kozlowski et al.* und eigenen Reaktionsbeobachtungen.

Im ersten Schritt kommt es zu einem Ligandenaustausch am Palladiumzentrum (**125**), wodurch der TFA-Ligand dissoziiert, ein Protonentransfer zwischen TFA und Arylcarbonsäure (**127**) stattfindet und diese an das Metallzentrum binden kann. Nun folgt durch eine erste Dissoziation von DMSO des Komplexes (**128**) der Beginn der Decarboxylierung. Dabei richtet sich das Metallzentrum über dem Arylring der Arylcarbonsäure aus (**129**). Durch die Verschiebung der Elektronendichte des Methoxy-Substituenten hin zum Metallzentrum kommt es zum Übergangszustand (**130**) und anschließend zur Bindungsbildung zwischen Metallzentrum und dem Arylring (**131**). Durch die Rückverlagerung der Elektronendichte hin zum Methoxy-Substituenten kommt es zu Übergangszustand (**132**) mit der Schwächung der Bindung zur Carboxylgruppe. Durch das Abspalten von  $\text{CO}_2$  ist die Decarboxylierung nun abgeschlossen. Das dadurch palladierte Aryl (**133**) kann durch seine Nucleophilie an die elektrophile Aldehydgruppe des Glyoxalates addieren. Der ursprüngliche Katalysator (**125**) wird durch

Protonenübertragung eines protonierten TFA Moleküls auf das Produkt (**126**), dessen Dissoziation und anschließende Koordination des deprotonierten TFA Moleküls regeneriert. Folgt man dem Reaktionszyklus, so ist zu erkennen, dass es zu einer dynamischen Metallkatalyse im Sinne von assoziierenden und dissoziierenden Co-Liganden und Additiven kommt. Während der DMSO-Derivat-Reaktionen wurde ja bereits festgestellt, dass die Abwandlung der Struktur von DMSO schnell zu einem Einbrechen der Reaktion führt. Ebenso die Kontrollreaktionen mit verschiedenen Palladiumquellen zeigten deutlich, dass nur TFA als Co-Ligand toleriert wird. Das könnte daran liegen, dass TFA als elektronenarmer Ligand nur schwach an das Metallzentrum bindet und so einen regen Austausch am Metallzentrum ermöglicht. Setzt man nun einen bidentaten Sulfoxid-Liganden wie (**124**) (White-Ligand) ein, so kommt es ebenfalls zu einem Erliegen der Reaktion, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass ebenso wie bei TFA eine regelmäßige Komplexierung beziehungsweise Dekomplexierung der Sulfoxidspezies stattfinden muss.

## 4.1.2 Arylcarbonsäure-Variation

Basierend auf den Reaktionsoptimierungen wie in Kapitel 4.1.1 beschrieben, wurden zunächst die Arylcarbonsäuren variiert. Die Ergebnisse dazu sind in Schema 26 dargestellt.



**Schema 26:** Zusammenfassung der Ergebnisse der Arylcarbonsäure-Variation. Abschnitt (A) zeigt die isolierten Produkte, (B) die Carbonsäuren die kein Produkt bildeten, aber eine Carboxylierung zeigten und (C) ohne jegliche Umsetzung.

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass elektronenreiche Arylcarbonsäuren einen wesentlichen Anteil der Produkte ausmachen (A). Essentiell sind weiterhin Methoxy- oder Ethoxy-Funktionalitäten in ortho-Position zur Carbonsäuregruppe. Dies stimmt ebenso mit den mechanistischen Überlegungen von Kozłowski *et al.* überein, da diese für den zentralen Schritt der Decarboxylierung eine Verschiebung von Elektronendichte nahe der Carbonsäuregruppe, beziehungsweise des Metallzentrums notwendig sind. Es wurden Ausbeuten zwischen 73% und 88% (**134a** – **134f**) erhalten. Sobald die Elektronendichte innerhalb des Arylsystems verringert wird, wie es bei (**134g**) und (**134h**) der Fall ist, sinkt die Ausbeute deutlich.

Die in Abschnitt (B) dargestellten Carbonsäuren (**135** – **139**) zeigten eine Bildung von protodecarboxyliertem Produkt, jedoch kein gewünschtes Additionsprodukt. Die Verbindungen



sind zwar in der Lage eine Decarboxylierung durchzuführen, haben allerdings im Anschluss als palladierte Spezies keine ausreichende Reaktivität, um die Additionsreaktion zu ermöglichen, oder diese werden wesentlich schneller protoniert. Die in Abschnitt (C) gekennzeichneten Carbonsäuren (**140** – **143**) zeigten weder eine Decarboxylierung, noch wie dementsprechend zu erwarten die gewünschte Produktbildung.

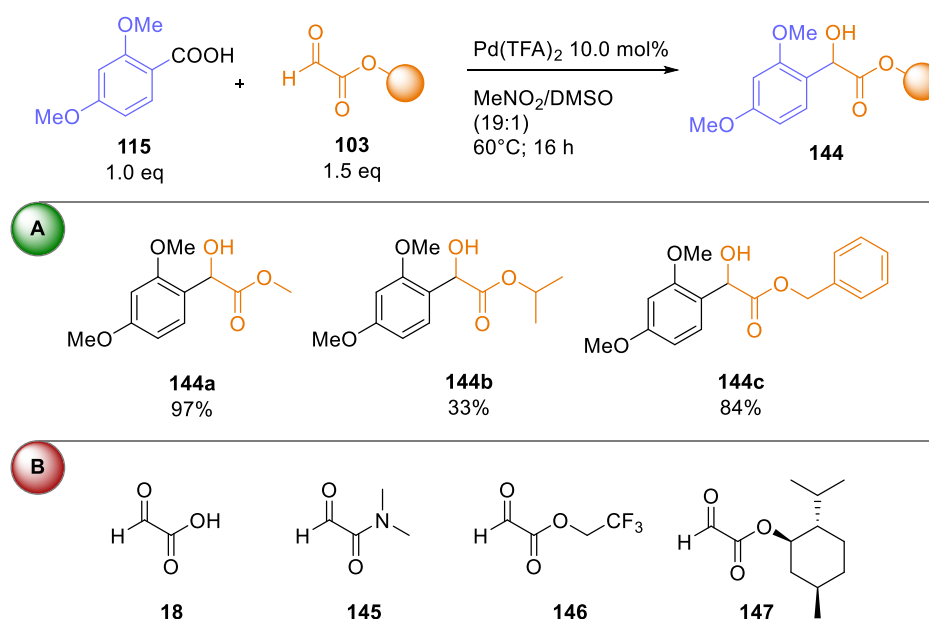
Somit ist dieses Reaktionssystem der Arylcarbonsäuren auf folgende Punkte beschränkt:

- 1) Mindestens eine aprotische Elektronen-donierende Gruppe in *ortho*-Position
- 2) Keine protischen Substituenten
- 3) Keine oder nur sehr beschränkt Elektronen-ziehende Gruppen

Im nächsten Schritt wurden unterschiedliche Glyoxalate getestet, um deren Einfluss auf die Reaktion festzustellen.

### 4.1.3 Glyoxalat-Variation

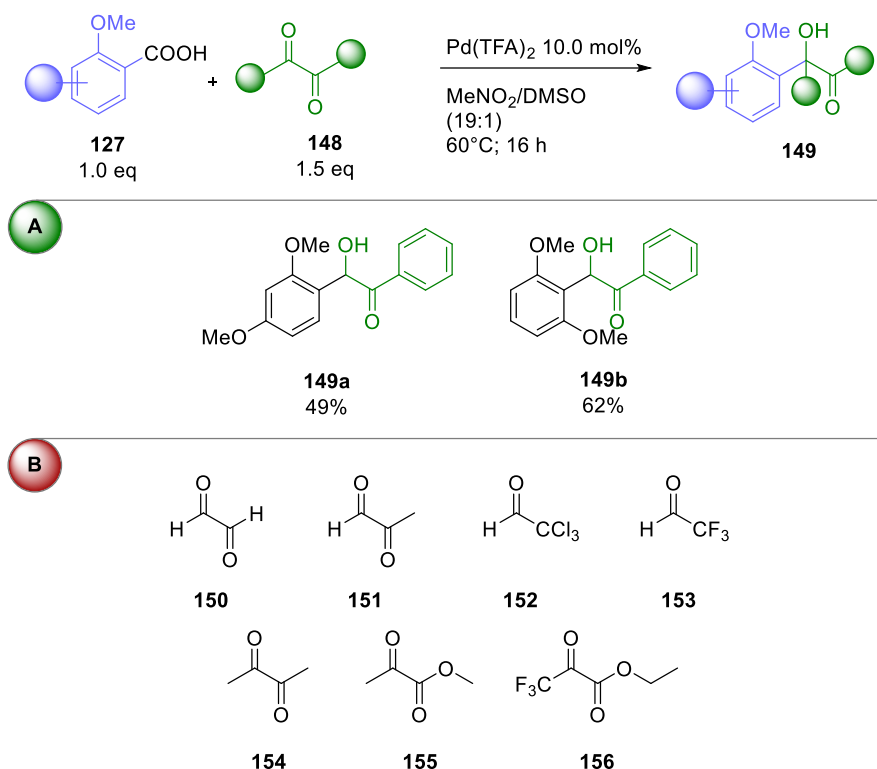
Die Ergebnisse der Glyoxalat-Variation sind in Schema **27** dargestellt. Dabei zeigte sich, dass das Methylglyoxalat-Derivat (**144a**) mit 97% am erfolgreichsten gebildet werden konnte. Die Ausbeute des Isopropylglyoxalates (**144b**) war mit 33% hingegen deutlich geringer ausgefallen. Das Benzylglyoxalat (**144c**) generierte eine Ausbeute von 84%. Weiterhin wurden die freie Glyoxylsäure (**18**) und das Dimethylamin-Derivat (**145**) der Glyoxylsäure getestet, jedoch ohne Erfolg. Das Trifluorethylglyoxalat (**146**) und das Mentylglyoxalat (**147**) zeigten ebenso kein entsprechendes Produkt.



**Schema 27:** Ergebnisse der Glyoxalat-Variation. Abschnitt (A) zeigt die isolierten Produkte und (B) die nicht erfolgreichen Glyoxalat-Derivate.

#### 4.1.4 Variation von aktivierten Aldehyden

Um die Substratbreite zu erhöhen, wurden weitere aktivierte Aldehyde getestet. Die erhöhte Elektrophilie sollte der palladierten Spezies als besserer Reaktionspartner dienen. Dabei zeigte sich jedoch, dass nur Phenylglyoxal mit sowohl 2,4-Dimethoxybenzoesäure und der noch reaktiveren 2,6-Dimethoxybenzoesäure Produkt gebildet hat (s. Schema **28**). Dabei wurden Ausbeuten von 49% (**149a**) und 62% (**149b**) erhalten.



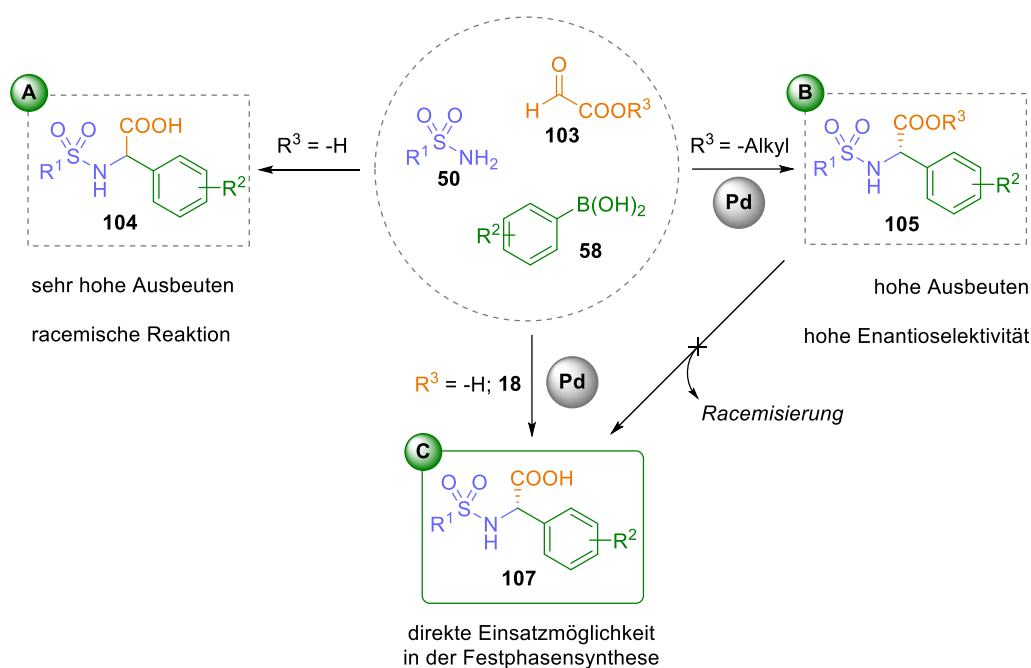
**Schema 28:** Ergebnisse der Aldehyd-Variation. Abschnitt (A) zeigt die isolierten Produkte und (B) die nicht erfolgreichen „Aldehyd“-Derivate.

Es zeigt sich hier erneut welche Einschränkungen dieses Reaktionssystem mit sich bringt. Glyoxal (**150**) und Methylglyoxal (**151**) zeigten keine Reaktion. Selbst stark aktivierte Aldehyde wie Chloral (**152**) oder das Trifluoroacetaldehyd (**153**) generieren kein Produkt. Ebenso bilden die verwendeten Carbonylverbindungen (**154** – **156**) keinerlei Produkt.

Eine Zusammenfassung und Einordnung dieses Themas erfolgt in Kapitel 5.1.

## 4.2 Teil B - Einleitung zur Synthese von $\alpha$ -Arylglycinen mit Arylboronsäuren

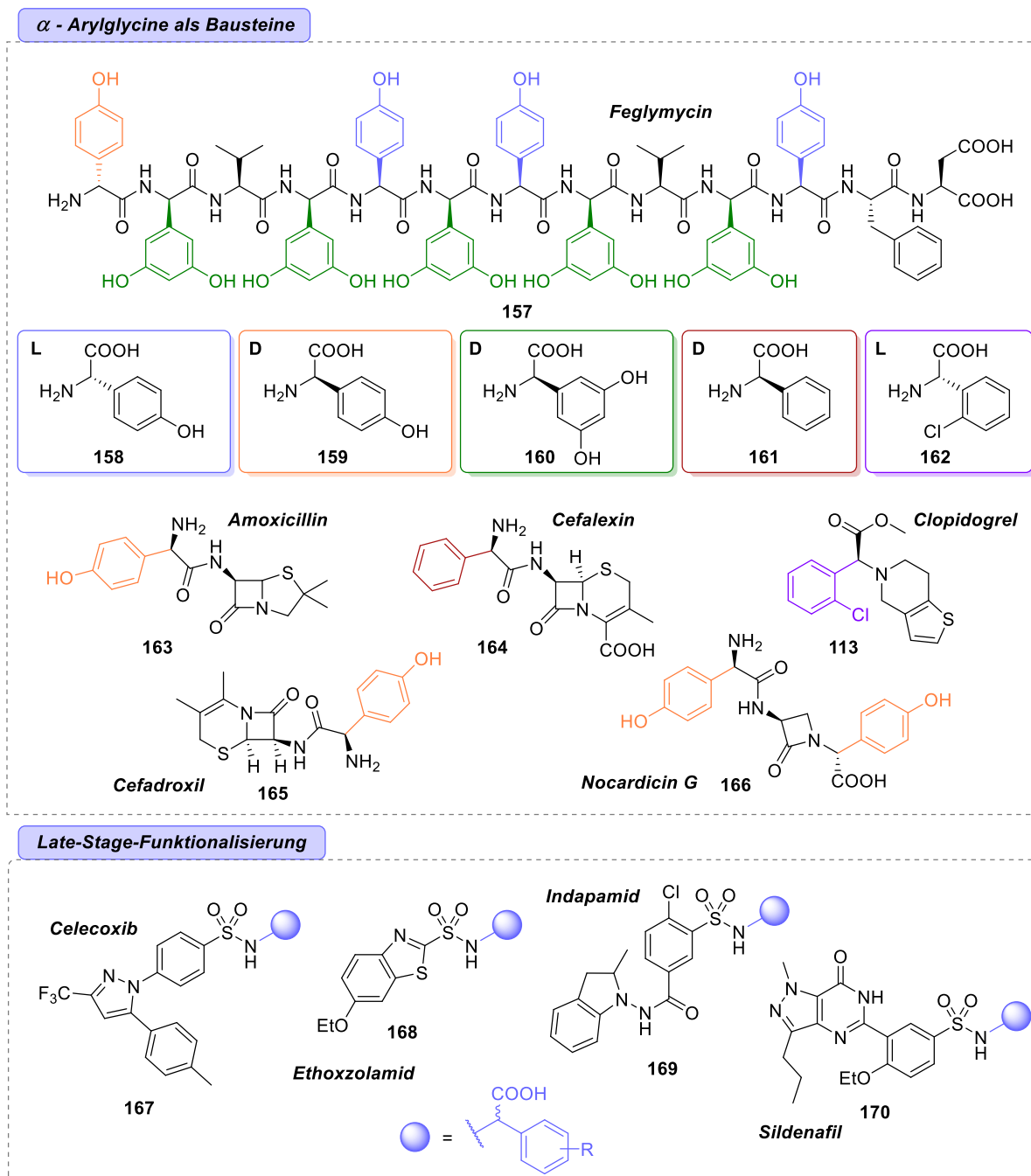
Ausgehend von früheren Arbeiten des Arbeitskreises sollte eine neue Methode zur enantioselektiven Synthese von  $\alpha$ -Arylglycinen im Rahmen einer Multikomponentenreaktion entwickelt werden.<sup>24</sup> Vorarbeiten zeigten dabei sehr hohe Ausbeuten bei der racemischen Variante der  $\alpha$ -Arylglycine (**A**). Ebenso wurden sehr gute Ausbeuten mit exzellenten Enantioselektivitäten bei einer Nutzung von Glyoxylsäureestern (**B**) entdeckt. Um diese für eine Festphasensynthese nutzen zu können, hätte deren Esterfunktionalität gespalten werden müssen. Dies funktioniert in der Regel leider nur mit einer einhergehenden Racemisierung der Arylglycine.<sup>133</sup>



**Schema 29:** Darstellung der geplanten Methodenentwicklung zur enantioselektiven Synthese von  $\alpha$ -Arylglycinen.

Daher sollte in dieser Arbeit eine Methode entwickelt werden, die sich auf den Einsatz der freien Glyoxylsäure konzentriert und somit einen direkten Zugang zu enantioselektiven  $N$ -geschützten  $\alpha$ -Arylglycinen ermöglicht werden (**C**). Die Edukt-Komponenten setzen sich dabei aus dem Glyoxylsäure-Hydrat (**18**), verschiedener Arylboronsäuren (**58**) sowie Sulfonsäureamide (**50**) zusammen (Schema 29). Um eine Enantioselektivität via HPLC mit einer chiralen Säule sicher nachweisen zu können, müssen die racemischen Proben ebenso hergestellt und charakterisiert werden. Die Substratbreite sollte dabei ähnlich zu den erwähnten wissenschaftlichen Arbeiten von *T. Beisel*<sup>36</sup> und *A. Diehl*<sup>120</sup> gewählt werden, um eine weitere Vergleichbarkeit zu erzielen. Daraus ergibt sich sowohl ein Testen von unterschiedlich substituierten Arylboronsäuren, als auch von unterschiedlichen Sulfonsäureamiden. Durch die Variation der Arylboronsäuren

sollten durch Einsatz des Pbf-Sulfonsäureamids (Schema 29,  $R^1 = \text{Pbf-SA}$ ) bereits am *N*-terminus geschützte unnatürliche Aminosäuren ( $\alpha$ -Arylglycine) erhalten werden.

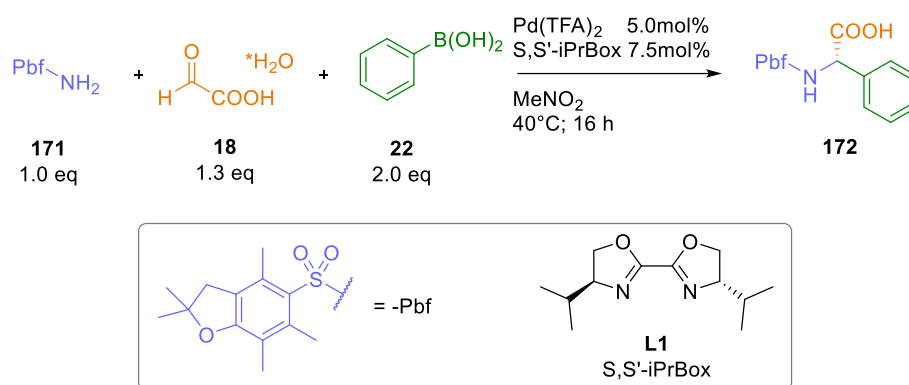


**Abbildung 4:** Anwendungs- und Strukturbeispiele der  $\alpha$ -Arylglycine in Wirkstoffen (oben) und die potentielle Nutzung der Methode zur Late-Stage-Funktionalisierung von biologisch aktiven Sulfonsäureamiden.

Die Pbf-Schutzgruppe gilt dabei als Schutzgruppe, die unter stark sauren Bedingungen wieder entfernt werden kann und somit für eine Festphasensynthese geeignet ist.<sup>134</sup> Das  $\alpha$ -Arylglycin-Strukturmotiv kommt dabei sowohl als einzelner-, als auch als multipler Baustein in mehreren bioaktiven Substanzen vor (s. Abb. 4). Beispiele hierfür sind Feglymycin (**157**, Virostatikum & Antibiotikum)<sup>6</sup>, Amoxicillin (**163**, Antibiotikum)<sup>135</sup>, Cefalexin (**164**, Antibiotikum)<sup>136</sup>, Clopidogrel

(**113**, Thrombozytenaggregationshemmer)<sup>137</sup>, Cefadroxil (**165**, Antibiotikum)<sup>136</sup>, und Nocardicin G (**166**, Antibiotikum)<sup>138</sup>.

Ist die Methode erfolgreich, so könnten diese Bausteine beispielsweise in der Festphasensynthese als verwendbare Substrate eingesetzt werden, um beispielsweise eine aufwendige Totalsynthese von Feglymycin (**157**) abzukürzen.<sup>139</sup> Die Variation der Sulfonsäureamide hingegen könnte neue medizinisch-chemisch aktive Substanzen hervorbringen, oder eine Late-Stage Funktionalisierung von bereits bestehenden APIs auf Sulfonsäureamid-Basis, wie Celecoxib (**167**, Schmerz- und Entzündungshemmer)<sup>140</sup>, Ethoxzazolamid (**168**, Carboanhydrasehemmer)<sup>141</sup>, Indapamid (**169**, Diuretikum)<sup>142</sup> und Sildenafil (**170**, Mittel gegen Erektile Dysfunktion)<sup>143</sup> ermöglichen (Abb. 3).



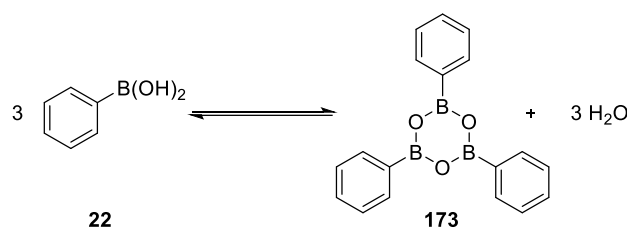
**Schema 30:** Startbedingungen für die Reaktionsoptimierung der enantioselektiven Synthese von  $\alpha$ -Arylglycinen mit Phenylboronsäure.

Das Startsystem für die Reaktion bezieht sich dabei auf die vorliegenden Ergebnisse unseres Arbeitskreises.<sup>24</sup> Hierfür wird das Pbf-Amin (**171**) als limitierendes Edukt eingesetzt. Das Glyoxylsäure-Hydrat (**18**) wird mit 1.3 Äquivalenten und die Phenylboronsäure (**22**) mit 2.0 Äquivalenten zugesetzt. Als Katalysator werden zunächst 5.0 mol% Pd(TFA)<sub>2</sub> und 7.5 mol% des S,S'-iPrBox-Liganden **L1** verwendet (Schema 30). Die Reaktion wird zunächst bei 40 °C für 16h in kommerziell erhältlichem Nitromethan durchgeführt.

## 4.2.1 Reaktionsoptimierung für die enantioselektive Synthese von $\alpha$ -Arylglycinen mit Arylboronsäuren

### 4.2.1.1 Erste Experimente und der Einfluss von Wasser

Begonnen wurde die Optimierung der enantioselektiven Multikomponentenreaktion mit der Wahl des Lösungsmittels, da sich in ersten Versuchen gezeigt hatte, dass das System keine konsistenten Ausbeuten und Enantioselektivitäten lieferte. Das bereits in ersten orientierenden Versuchen verwendete Nitromethan zeigte zunächst nur eine geringe Enantioselektivität. Da diese durch kleinste Verunreinigungen gestört werden könnte, wurden zunächst sämtliche Edukte auf Verunreinigungen überprüft. Diese konnten jedoch ausgeschlossen werden und eine weitere Möglichkeit bestand im Wassergehalt der Reaktion. Da verwendete Boronsäuren bekanntermaßen einen Anteil an korrespondierenden Boroxin enthalten können, wurde eine gezielte Wasserzugabe für die Hydrolyse des Triphenylboroxins (**173**) zur Reaktion überprüft. Dabei liegen die Phenylboronsäure (**22**) und das Triphenylboroxin (**173**) im Gleichgewicht vor (s. Schema **31**).<sup>144</sup>

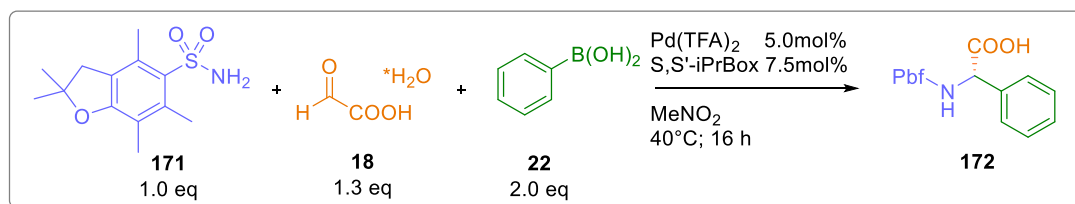


**Schema 31:** Darstellung des Gleichgewichtes zwischen der freien Phenylboronsäure **22** und dessen Anhydrid **173**.

Dazu wurde das getrocknete Nitromethan mit definierten Äquivalenten an Wasser versetzt und bereits bei kleinsten Mengen zeigte sich eine Steigerung der Enantioselektivität wie in Tabelle **8** dargestellt. Selbst bei der Zugabe von lediglich einem Äquivalent Wasser (Eintrag **2**) zeigte sich eine erhöhte Enantioselektivität mit einem Enantiomerenverhältnis von 89:11. Während die Ausbeute mit steigender Wassermenge abnimmt, nimmt die Enantioselektivität zu, bis diese ein Optimum von 97:3 bei 5.0 Äquivalenten (Eintrag **4**) erreicht. Die Verwendung von 10.0 Äquivalenten Wasser (Eintrag **5**), senkte allerdings erneut die Ausbeute und die Enantioselektivität. Weiterhin wurde getestet, ob eine gesättigte Glyoxylsäure-Lösung ebenso verwendet werden könnte. Dabei zeigte sich eine exzellente Enantioselektivität, allerdings eine verminderte Ausbeute im Vergleich zu Eintrag **4** um 20%. Um die Beobachtung zu bestätigen, dass ein höherer Boroxinanteil die enantioselektive Reaktion stört, wurde eine Reaktion (Eintrag **7**) mit einem Batch Boronsäure durchgeführt, welcher über Nacht bei 110 °C gelagert wurde, um den Selbsttrocknungsprozess der Boronsäure zum Boroxin zu simulieren.<sup>145</sup> Dabei konnte beobachtet werden, dass die Enantioselektivität sich ähnlich verhält wie bei den Reaktionen vor

der Wasserzusatzoptimierung. Die Ausbeute hingegen war sogar noch geringer wie aus Tabelle 8 zu entnehmen ist.

**Tabelle 8:** Einfluss der Wassermenge innerhalb der Reaktion

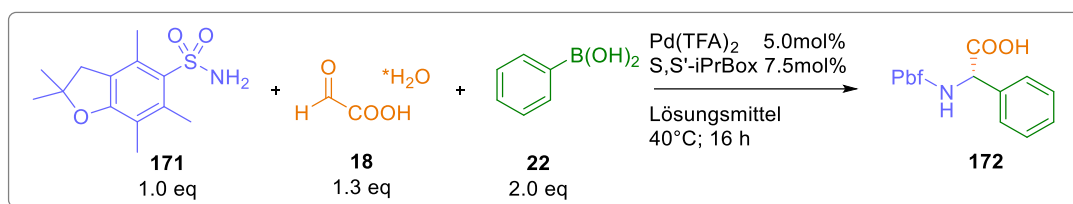


Eintrag	Variation Wassermenge	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
1	$\text{MeNO}_2$ getrocknet	57	57:43
2	+ 1.0 eq $\text{H}_2\text{O}$	65	89:11
3	+ 2.5 eq $\text{H}_2\text{O}$	59	93:7
4	+ 5.0 eq $\text{H}_2\text{O}$	54	97:3
5	+ 10.0 eq $\text{H}_2\text{O}$	39	74:26
6	Ges. Glyoxylsäure-Lsg. (6.6 eq $\text{H}_2\text{O}$ )	34	99:1
7	Erhöhter Boroxinanteil	34	64:36

#### 4.2.1.2 Lösungsmittel

Anschließend wurde eine Reihe an Lösungsmittel mit und ohne Wasserzusatz getestet. Jedoch wurden nicht getrocknete Lösungsmittel verwendet, um zu zeigen, ob kommerziell erhältliche Lösungsmittel ohne zusätzlichen Schritt eingesetzt werden können. Der Wasserzusatz sollte zeigen, ob diese dann ein verbessertes Reaktionsverhalten aufweisen würden. Interessanterweise konnte der Wasserzusatzeffekt lediglich bei Nitromethan, Diethylcarbonat (DEC; Eintrag **13**) und Dimethylcarbonat (DMC; Eintrag **14**) festgestellt werden wie aus Tabelle 9 zu entnehmen ist. Diese zeigten eine Steigerung der Enantioselektivität, allerdings bei nur sehr geringen Ausbeuten. Das einzige Lösungsmittel, welches mit höheren Ausbeuten und ähnlichen Enantioselektivitäten wie Nitromethan reagierte war Dichlorethan (DCE; Eintrag **3**). Es zeigte sich jedoch, dass bei mehreren Verifizierungsreaktionen die Ausbeuten bei der Verwendung von DCE stark schwankten (+/- 20%). Nitromethan lieferte dahingegen konstantere Werte, die sich in einem Bereich von +/- 5% bei einer gleichbleibenden Enantioselektivität bewegten.

Tabelle 9: Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktion



Eintrag	Variation Lösungsmittel (* = + 5.0 eq $\text{H}_2\text{O}$ )	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
1	$\text{MeNO}_2$	57 / *54	57:43 / *97:3
2	DCM	79 / *82	56:44 / *61:39
3	DCE	89 / *40	90:10 / *72:28
4	Chloroform	31 / *55	65:35 / *61:39
5	THF	36 / *17	72:28 / *53:47
6	Dioxan	32 / *17	52:48 / *52:48
7	MTBE	14 / *9	51:49 / *55:45
8	Aceton	28 / *15	91:9 / *72:28
9	MeCN	61 / *22	52:48 / *53:47
10	Ethanol	- / * -	- / * -
11	Methanol	- / * -	- / * -
12	Toluol	63 / *23	54:46 / *51:49
13	DEC	12 / *11	61:39 / *84:16
14	DMC	28 / *7	62:38 / *87:13
15	Methyl-THF	15 / *3	52:48 / *51:49
16	Cyclopentylmethylether	- / * -	- / * -

Dichlormethan (DCM) sowie Chloroform zeigten zwar moderate bis gute Ausbeuten (Eintrag **2** & **4**), jedoch kaum Enantioselektivität. Weiterhin anzumerken ist, dass chlorierte Lösungsmittel aufgrund ihrer gesundheitsschädlichen und umweltschädlichen Eigenschaften im Sinne der „Green Chemistry“ zunehmend in Industrieprozessen vermieden werden sollen. Aus der Klasse der cyclischen Ether zeigte lediglich THF, bei gleichen Ausbeuten wie Dioxan (Eintrag **5** & **6**), eine nennenswerte enantioselektive Steuerung der Reaktion. Als acyclischer Ether zeigte MTBE (Eintrag **7**) sehr geringe Ausbeuten, bei keiner enantioselektiven Steuerung der Reaktion.



Aceton (Eintrag **8**) zeigte eine hohe Enantioselektivität bei einer moderaten Ausbeute. Acetonitril (Eintrag **9**) hingegen erreichte gute Ausbeuten jedoch nur unter Bildung des Racemates. Die protischen Lösungsmittel Ethanol und Methanol (Eintrag **10** & **11**) hingegen zeigten keine Bildung des Produktes. Toluol (Eintrag **12**) als aromatisch unpolares Lösungsmittel zeigte gute Ausbeuten allerdings keine enantioselektive Steuerung innerhalb der Reaktion.

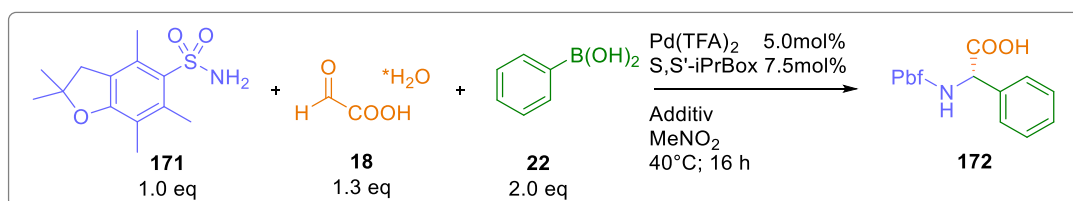
Die als „nachhaltige“ Lösungsmittel beworbenen Lösungsmittel Methyl-THF<sup>146</sup> (Eintrag **15**) und Cyclopentylmethylether<sup>147</sup> (CPME; Eintrag **16**) zeigten leider keine bis sehr geringe Ausbeuten bei der ausschließlichen Bildung des Racemates.

Aufgrund der obigen Ergebnisse wurde **Nitromethan** als aprotisch-polares Lösungsmittel mit einem **Wasserzusatz von 5.0 Äquivalenten** für folgende Optimierungsreaktionen ausgewählt.

#### 4.2.1.3 Additive

Es wurden weitere protische Additive und Säurezusätze getestet, um eine Ausbeutesteigerung mittels Verbesserung der Iminbildung zu generieren (s. Tabelle **10**).

**Tabelle 10:** Einfluss von Additiven auf die Reaktion



Eintrag	Variation	Additiv	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
<b>1</b>	HFIP	2.5 eq / 5.0 eq	85 / 79	64:36 / 75:25
<b>2</b>	TFE	2.5 eq / 5.0 eq	81 / 59	77:23 / 80:20
<b>3</b>	AcOH	1.0 eq / 2.0 eq	7 / 10	80:20 / 64:36
<b>4</b>	TFA	1.0 eq / 2.0 eq	12 / 19	90:10 / 68:32
<b>5</b>		MgSO <sub>4</sub>	84	81:19
<b>6</b>		Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	51	85:15
<b>7</b>		Molsieb 4Å	55	83:17
<b>8</b>		Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	-
<b>9</b>		Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	-

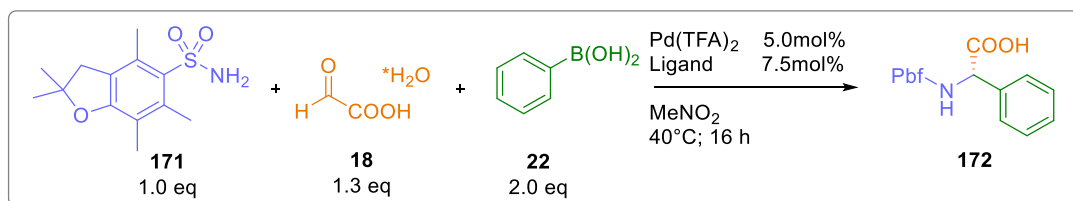
Durch den Einsatz von Protonendonatoren wie Hexafluorisopropanol (HFIP; Eintrag **1**) oder Trifluorethanol (TFE; Eintrag **2**) konnten die Ausbeuten zunächst gesteigert werden, allerdings auf Kosten der Enantioselektivität. Direkte Säurezusätze wie Essigsäure (AcOH; Eintrag **3**) oder

Trifluoressigsäure (TFA; Eintrag 4) senkten massiv die Ausbeute auf 7 - 19%. Die Enantioselektivität verringerte sich ebenso auf das erhaltene Enantiomerenverhältnis von 80:20. Erstaunlicherweise erhöhte der Zusatz von Magnesiumsulfat (Eintrag 5) die Ausbeute bei einem leichten Verlust an Enantioselektivität. Berechnet man dennoch die Ausbeute des gewünschten Enantiomers ist dieser Wert mit dem vorherig erreichten Höchstwert nahezu gleich. Natriumsulfat (Eintrag 6) hingegen hatte keinen Ausbeuten-steigernden Effekt. Trotz der bereits festgestellten Notwendigkeit von Wasser als Additiv wurde dennoch geprüft, welchen Effekt der Zusatz von Molsieb (Eintrag 7) auf das System hat. Dieser senkte jedoch lediglich die Enantioselektivität und hat keinen Effekt auf die Ausbeute. Dies bestätigt die Beobachtung der benötigten Anwesenheit von Wasser innerhalb des Systems. Als Gegensatz zu den Säurezusätzen wurden zwei basische Additive getestet. Aber sowohl das basische Natrium- als auch Silbercarbonat (Eintrag 8 & 9) führte zu keinem Produkt. Basierend aus den Ergebnissen wurde zunächst **kein zusätzliches Additiv** für diese Reaktion ausgewählt.

#### 4.2.1.4 Liganden

Bei der folgenden Testreihe wurden mehrere Bisoxazolin-Liganden und Derivate getestet, um eine optimale enantioselektive Steuerung des Systems zu erhalten. Die Ergebnisse dazu finden sich in Tabelle 11. Eine nennenswerte Enantioselektivität ließ sich allerdings nur bei dem bereits verwendeten Isopropyl-Box-Liganden (Eintrag L1) feststellen. Alle anderen Liganden (Eintrag L2 – L7) zeigten eine Racematbildung bei erstaunlicherweise sehr geringen bis moderaten Ausbeuten.

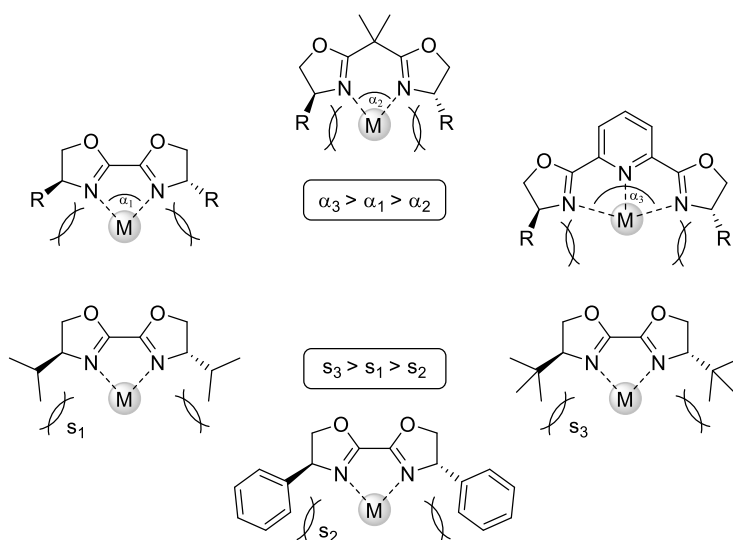
**Tabelle 11:** Einfluss von verschiedenen Liganden auf die Reaktion



Eintrag	Variation Ligand	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
L1		54	97:3
L2		17	58:42
L3		26	56:44

L4		55	54:46
L5		8	57:43
L6		39	54:46
L7		36	56:44

Es hätte erwartet werden können, dass sobald das Katalysatorsystem nicht kompatibel mit der enantioselektiven Reaktion ist, dass die racemische Reaktion deutlich mehr zum Tragen kommt, was sich jedoch nicht bestätigte. Allein die Anwesenheit eines Palladium-Katalysator-Komplexes sorgt offenbar schon für eine Störung der racemischen Petasis-artigen Reaktion. Weiterhin ist anzumerken, dass offenbar für die Reaktion ein äußerst definierter Korridor nötig ist. Sowohl der Bindungswinkel zwischen den L-M-L-Bindungen als auch der sterisch limitierende Rest lassen nur einen Liganden für die enantioselektive Reaktion zu.



**Abbildung 5:** Darstellung von verschiedenen Box-Liganden und deren Sterik in Bezug auf deren Gerüst und endständigen Gruppen. Der Winkel  $\alpha$  stellt hierbei den Bindungswinkel zwischen der Ligand-Metall-Ligand-Bindung dar.

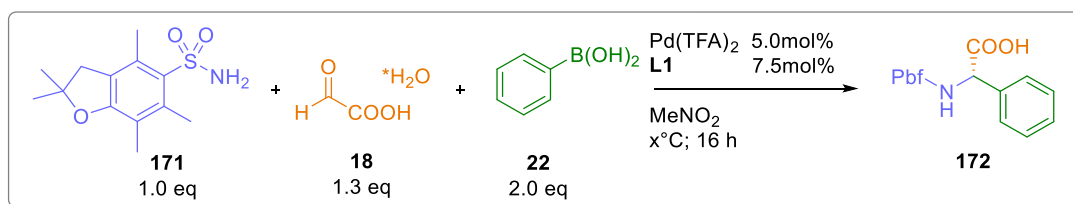
Wird der Bis-Winkel ( $\alpha$ ) im Vergleich zum Liganden **L1** mittels  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$  Brücke verkleinert (Eintrag **4**) oder durch eine Pyridyl-Brücke (Eintrag **6**) ergänzt und somit der Bis-Winkel ( $\alpha$ ) erhöht, wird lediglich das Racemat erhalten (s. Abb. **5**). Der Wechsel von einem Isopropyl-Rest hin zu einem sterisch anspruchsvolleren *tert*-Butyl- (Eintrag **2**;  $s_3$ ) oder sterisch weniger anspruchsvollen Phenyl-Rest (Eintrag **3**;  $s_2$ ) ist bereits genug, sodass keine enantioselektive Reaktion stattfinden kann. Selbst wenn ein Pyridyl-isopropyl-Boxligand (Eintrag **7**) verwendet wird führt dies zu keiner detektierbaren enantioselektiven Steuerung. Offenbar lässt die Reaktion eine enantioselektive Steuerung nur bei einer Kombination aus Bis-Winkel ( $\alpha_1$ ) des Boxliganden und dem sterischen Anspruch der Isopropyl-Gruppen ( $s_1$ ) zu.

Somit wurde für folgende Optimierungsreaktionen weiterhin der **S,S'-iPrBox-Ligand L1** verwendet.

#### 4.2.1.5 Temperatur

Die Tendenzen der Ausbeuten und Enantioselektivitäten bei Variation der Reaktionstemperatur sind in der Tabelle **12** dargestellt. Bei Raumtemperatur wird lediglich eine Ausbeute von 23% (Eintrag **1**) erhalten mit einer gleichhohen Enantioselektivität wie bei 40 °C (Eintrag **2**). Erhöht man die Temperatur auf 50 °C (Eintrag **3**) steigt die Ausbeute nur leicht auf 59% und bei 60 °C (Eintrag **4**) auf 70%. Das Enantiomeren-Verhältnis nimmt mit zunehmender Temperatur auf 76:24 beziehungsweise 71:29 ab. Noch höhere Temperaturen zu testen erschien daher nicht weiter sinnvoll.

**Tabelle 12:** Einfluss von verschiedenen Reaktionstemperaturen auf die Reaktion



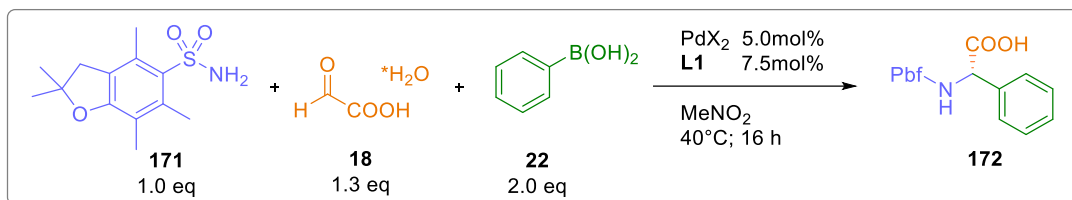
Eintrag	Variation	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
<b>1</b>	25 °C	23	96:4
<b>2</b>	40 °C	54	97:3
<b>3</b>	50 °C	59	76:24
<b>4</b>	60 °C	70	71:29

So konnte festgestellt werden, dass **40 °C weiterhin als optimale Temperatur** für das System verwendet werden sollten.

#### 4.2.1.6 Palladiumquelle

Durch das Testen von verschiedenen Palladiumquellen, sollte geklärt werden, ob die Co-Liganden einen Einfluss auf die enantioselektive Steuerung der Reaktion haben. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 13 dargestellt.

**Tabelle 13:** Einfluss von verschiedenen Palladiumquellen auf die Reaktion



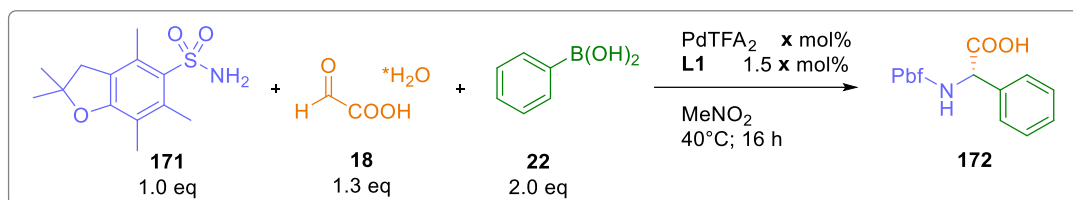
Eintrag	Variation	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
1	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	54	97:3
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	57	80:20
3	$\text{PdCl}_2$	62	50:50
4	$\text{Pd}(\text{OPiv})_2$	<10	52:48
5	$\text{Pd/C}$	<10	53:47

Aus den Ergebnissen geht deutlich hervor, dass die Wahl der Palladiumquelle einen starken Einfluss auf die Steuerung der Reaktion hat.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (Eintrag **2**) konnte dabei eine ähnliche Ausbeute wie unser bisher verwendetes  $\text{Pd}(\text{TFA})_2$  erzielen, jedoch mit einem Enantiomeren-Verhältnis von 80:20. Der Einsatz von  $\text{PdCl}_2$  konnte zwar eine Ausbeute von 62% generieren, allerdings nur von dem racemischen Produkt (Eintrag **3**).  $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$  und  $\text{Pd/C}$  unterdrückten sowohl die gewünschte enantioselektive als auch die racemische Reaktion (Einträge **4** & **5**). Dabei stellte sich die Frage wieso die Co-Liganden so einen immensen Einfluss auf die Reaktion haben. Dabei können sowohl elektronische Effekte, als auch sterische Effekte eine Rolle spielen. Die Stärke der koordinierenden Bindung zwischen Gegenion und Metallzentrum könnte die Koordinierung der Boronsäure, als auch die des Imins beeinflussen. Durch die stark elektronenziehende  $\text{CF}_3$ -Gruppe bindet das Trifluoracetat schwächer an das Metallzentrum und kann so leichter dissoziieren, als die anderen Gegenionen der getesteten Palladiumsalze (Eintrag **2** - **4**). Interessant ist jedoch, dass sowohl  $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$  als auch  $\text{Pd/C}$  (Einträge **4** & **5**) ebenso die racemische Reaktion nahezu vollständig unterdrücken. Den Ergebnissen entsprechend wurde  $\text{Pd}(\text{TFA})_2$  (Eintrag **1**) weiterhin als Palladiumquelle genutzt.

### 4.2.1.7 Katalysatorbeladung

Betrachtet man die Menge an verwendeten Katalysator (Tabelle 14) lässt sich erkennen, dass mit zunehmender Katalysatormenge die Enantioselektivität steigt, die Ausbeute jedoch schwankt.

**Tabelle 14:** Einfluss der Katalysatorbeladung auf die Reaktion



Eintrag	Variation Katalysatormenge	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
1	-	80	-
2	1.0 mol% (1.5 mol% L1)	52	54:46
3	2.5 mol% (3.75 mol% L1)	33	75:25
4	5.0 mol% (7.5 mol% L1)	54	97:3
5	7.5 mol% (11.25 mol% L1)	51	96:4
6	10.0 mol% (15.0 mol% L1)	54	99:1
7	20.0 mol% (30.0 mol% L1)	36	99:1

Auch hier ist wie bei den Liganden-Tests schon beschrieben zu erkennen, dass sobald eine geringe Menge an Katalysator anwesend ist, die Ausbeute im Vergleich zur racemischen Reaktion deutlich sinkt (Eintrag 1 & 2). Mit zunehmender Katalysatormenge steigt auch die Enantioselektivität (Eintrag 2 – 6).

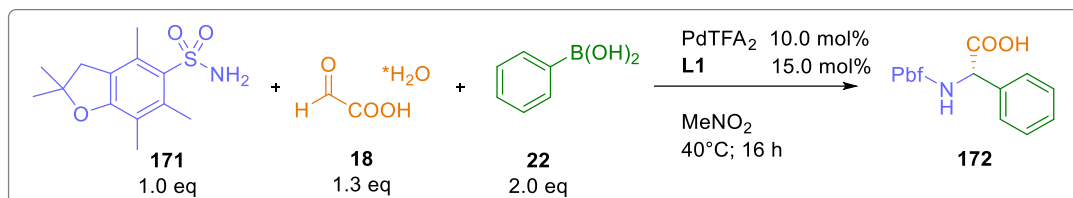
Da das beste Enantiomeren-Verhältnis mit einer Katalysatormenge von 10 mol% (Eintrag 6) erreicht wurde, wurde dementsprechend die Beladung von den ursprünglichen 5 mol% auf 10 mol% erhöht. Berechnet man die Ausbeute des gewünschten Enantiomers (Ausbeute x Enantiomeren-Überschuss) so fällt auf, dass zwischen den 5 mol% und 10 mol% Katalysatorbeladung (Eintrag 4 & 6) der nahezu gleiche Wert ermittelt werden konnte.

Dennoch wurde die **Katalysatormenge auf 10 mol% festgelegt**, um bei weiteren Optimierungen eine hohe Enantioselektivität zu gewährleisten.

#### 4.2.1.8 Äquivalenten-Variation

Da die Boronsäure durch ihren Boroxin-Anteil bereits einen großen Anteil an der Variabilität des Systems ausmacht wurden ebenso verschiedene Mengen an Boronsäuren getestet, wie in Tabelle 15 dargestellt ist.

**Tabelle 15:** Einfluss der Äquivalenten-Variation auf die Reaktion

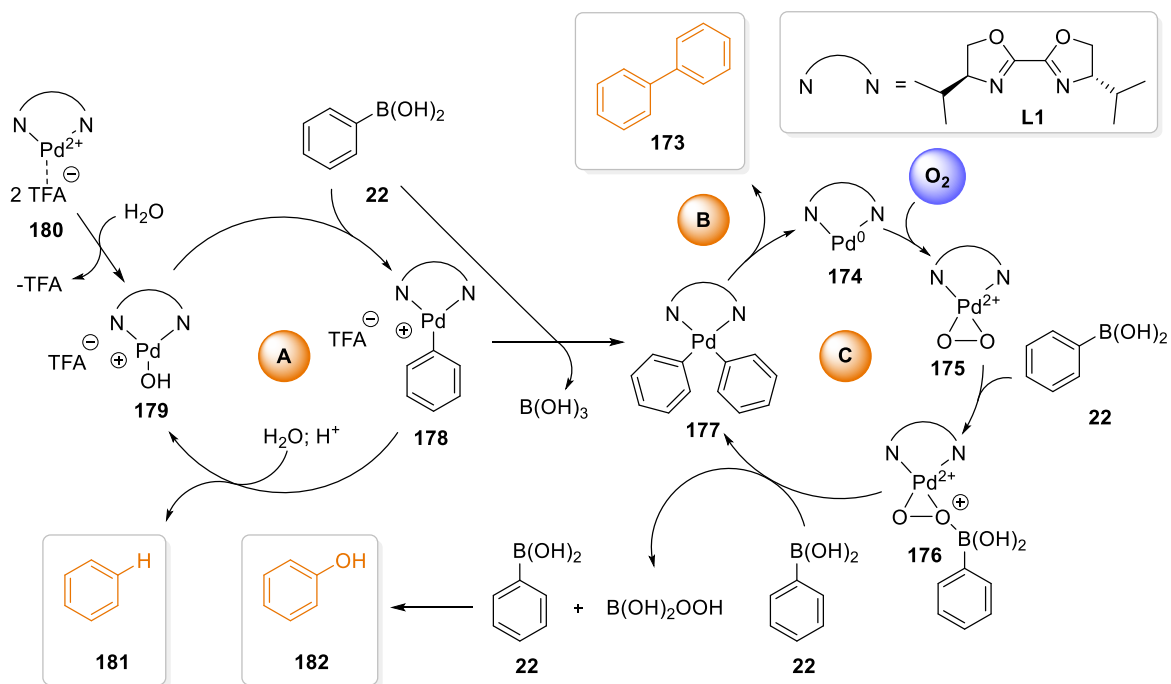


Eintrag	Variation Äquivalente	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
1	1.1 eq Boronsäure	27	99:1
2	2.0 eq Boronsäure	54	99:1
3	2.5 eq Boronsäure	31	89:11
4	3.0 eq Boronsäure	42	80:20
5	3.5 eq Boronsäure	47	69:31
6	4.0 eq Boronsäure	51	57:43
7	1.0 eq Glyoxylsäure, 1.3 eq PbfSA	51	89:11
8	2.0 eq Glyoxylsäure, 1.0 eq PbfSA	52	97:3

Dabei kann man zunächst erkennen, dass die Enantioselektivität mit zunehmender Boronsäuremenge abnimmt (Eintrag 1 – 6). Interessant ist jedoch das Verhalten der Ausbeute, welche trotz der Bildung des Racemates nicht über 54% hinaus kommt.

Dies bestätigt die Beobachtungen aus den Katalysatormengen-Experimenten, dass bereits kleine Mengen des Katalysators die racemische Petasis-Reaktion stören beziehungsweise die Boronsäure durch andere literaturbekannte Nebenreaktionen verbraucht werden.

Dazu gehören die bereits bekannte Protodeborylierung, welche unter sauren Bedingungen auftritt, eine durch Palladium-katalysierte Homokupplung und eine durch Sauerstoff verursachte Oxidation. Durch die Erhöhung der Boronsäuremenge könnte es dementsprechend sein, dass die konkurrierenden Nebenreaktionen mehr in den Vordergrund treten und so die erhaltenen Ausbeuten zu erklären sind (Schema 32).



**Schema 32:** Darstellung von potentiellen Nebenreaktionen der Phenylboronsäure in Anwesenheit des Pd-Katalysators **180**. **A** markiert die Protodeborylierung, während **B** eine Homokupplung und **C** den oxidativen Kupplungszyklus darstellt.

Via GC-MS konnten bezogen auf die Phenylboronsäure die möglichen Nebenprodukte (**181**) (Protodeborylierung; **A**)<sup>148</sup>, (**177**) (Homokupplung; **B**)<sup>149</sup> und (**182**) (Oxidation; **C**)<sup>150</sup> nachgewiesen werden. Dennoch ist anzumerken, dass die Protodeborylierung vermutlich hier den größten Anteil an Nebenreaktion darstellt. Die Bildung von Palladium(0), welches typischerweise als „Palladium-Schwarz“ ausfällt oder einen „Palladiumspiegel“ an der Innenwand des Reaktionsgefäßes bildet wurde zwar beobachtet, allerdings nicht sehr ausgeprägt. Das Ausgasen des Nitromethans mit Stickstoff führte weiterhin zu einer deutlichen Reduktion von „Palladium-Schwarz“ beziehungsweise des „Palladiumspiegels“.

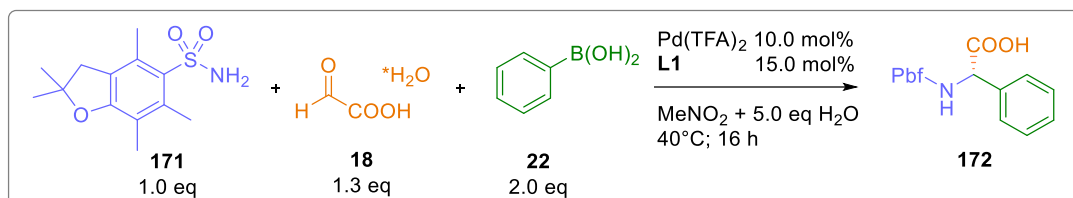
Weiterhin wurde getestet, die Glyoxylsäure als limitierendes Äquivalent einzusetzen (Eintrag **7**), was jedoch zu einer verminderten Enantioselektivität führte bei nahezu gleicher Ausbeute. Eine weitere vergleichende Testreaktion war die Erhöhung der Glyoxylsäuremenge auf 2.0 eq (Eintrag **8**). Hier wurden jedoch nahezu identische Ergebnisse erzielt, wie bei der Verwendung von 1.3 eq des Standardsystems (Eintrag **2**). Daher wurden keine weiteren Glyoxylsäuremengen Tests durchgeführt.



#### 4.2.1.9 Verfahrensweise

Da mit einer erhöhten Zugabe an Phenylboronsäure in der Reaktion gezeigt werden konnte, dass diese keinen positiven Einfluss auf das gewünschte enantioselektive Produkt hatte, wurden weitere Verfahrensweisen der Zugabe getestet. Diese Verfahrensweisen sind in Tabelle 16 dargestellt.

**Tabelle 16:** Einfluss der Zugabe-Verfahrensweise auf die Reaktion



Eintrag	Variation Verfahrensweise	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
1	Prozedur <sup>[a]</sup>	32	73:27
2	Prozedur <sup>[a]</sup> , ohne 5.0 eq H <sub>2</sub> O	63	72:28
3	Prozedur <sup>[a]</sup> , Kat. 30 min vorgerührt	61	94:6
4	Prozedur <sup>[a]</sup> , ohne 5.0 eq H <sub>2</sub> O Kat. 30 min vorgerührt	72	90:10
5	Kat. 30 min vorgerührt	64	99:1
6	Kat. 30 min vorgerührt, DCE anstatt NO <sub>2</sub> Me	66	85:15

[a] 22 schrittweise Zugabe 0.5 eq alle 30 Minuten bis 2.0 eq erreicht wurden.

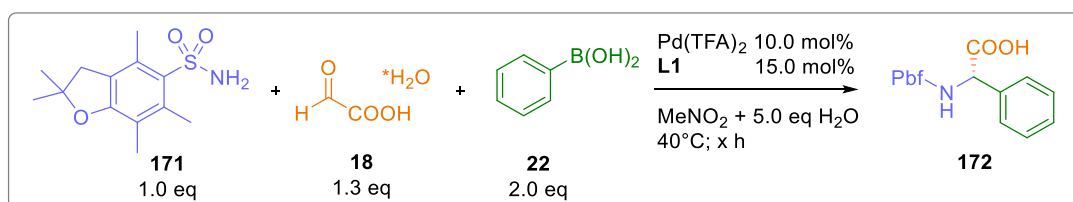
Ursprünglich wurden alle Edukte, der Katalysator und der Ligand eingewogen und zusammen in das Reaktionsgefäß überführt und schließlich mit Nitromethan versetzt. Nun sollte getestet werden, ob eine sukzessive Zugabe von 0.5 eq Boronsäure alle 30 min (Prozedur<sup>[a]</sup>), bis insgesamt 2.0 eq Boronsäure hinzugefügt wurden, eine Steigerung der Ausbeute ermöglicht. Dieser Test wurde sowohl mit als auch ohne zusätzliches Wasser durchgeführt. Hier zeigte sich interessanterweise, dass die Reaktion ohne zusätzliches Wasser eine höhere Ausbeute lieferte. Allerdings war die Enantioselektivität deutlich gesenkt (Eintrag 1 & 2). Als weitere Variante wurde der Katalysator 30 min bei 40 °C vorgerührt, bevor das Sulfonsäureamid, die Glyoxylsäure und die Boronsäure (erneut 0.5 eq schrittweise) der Reaktion zugeführt wurden (Eintrag 3 & 4). Hierbei zeigte sich eine gesteigerte Ausbeute bei nur einem leichten Rückgang der Enantioselektivität. Die schrittweise Zugabe der Boronsäure erscheint dennoch nicht zielführend. Daher wurden weitere Reaktionen durchgeführt, bei der nur der Katalysator für 30 min vorgerührt wurde. Dabei zeigte sich das beste Ergebnis mit einer Ausbeute von 64% mit einem Enantiomerenverhältnis von 99:1 (Eintrag 5). Um auf ein Phänomen der Lösungsmitteltestungen

zurückzukommen, bei dem DCE vermeintlich bessere Ergebnisse als Nitromethan erzielte, konnte dies unter den optimierten Bedingungen nicht bestätigt werden (Eintrag **6**). DCE erzeugte zwar eine nahezu gleich hohe Ausbeute, allerdings eine verminderte Enantioselektivität. Auf diesen Resultaten basierend wurde nun das **Vorrühren des Katalysators für 30 min mit anschließender Zugabe der Edukte** als *Standardverfahrensweise* festgelegt.

#### 4.2.1.10 Reaktionszeit

Um die Ausbeute nun noch weiter zu steigern, wurde überprüft, ob die Reaktion mehr Zeit benötigt, um das Sulfonsäureamid (limitierendes Äquivalent) vollständig umzusetzen (s. Tabelle **17**).

**Tabelle 17:** Einfluss der Reaktionszeit auf die Reaktion



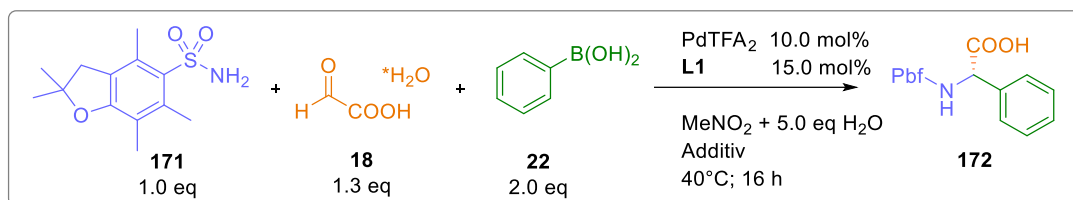
Eintrag	Variation Reaktionszeit	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
<b>1</b>	16 h	64	99:1
<b>2</b>	40 h	63	97:3
<b>3</b>	72 h	61	87:13

Es zeigte sich jedoch, dass die Ausbeute nicht über die 64% hinaus erhöht werden konnte (Eintrag **1**). Dabei war via Dünnschichtchromatographie (DC) das Vorhandensein des Sulfonsäureamids nach der Reaktion bestätigt worden. Offenbar kommt die Reaktion zum Erliegen, was eine Erhöhung der Reaktionsdauer nichtig macht. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass eine langsame Racemisierung des Produktes stattfindet, welche das Enantiomerenverhältnis von 99:1 auf 87:13 senkt (Eintrag **1-3**). Da kein gewinnbringender Effekt durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur eintrat, wurde eine **Reaktionszeit von 16 h beibehalten**.

#### 4.2.1.11 Weitere Additive

Aufgrund der Tatsache, dass via DC Sulfonsäureamid **171** selbst nach 16 h noch nachweisbar war, sollte überprüft werden, ob die Iminbildung gefördert werden könnte.

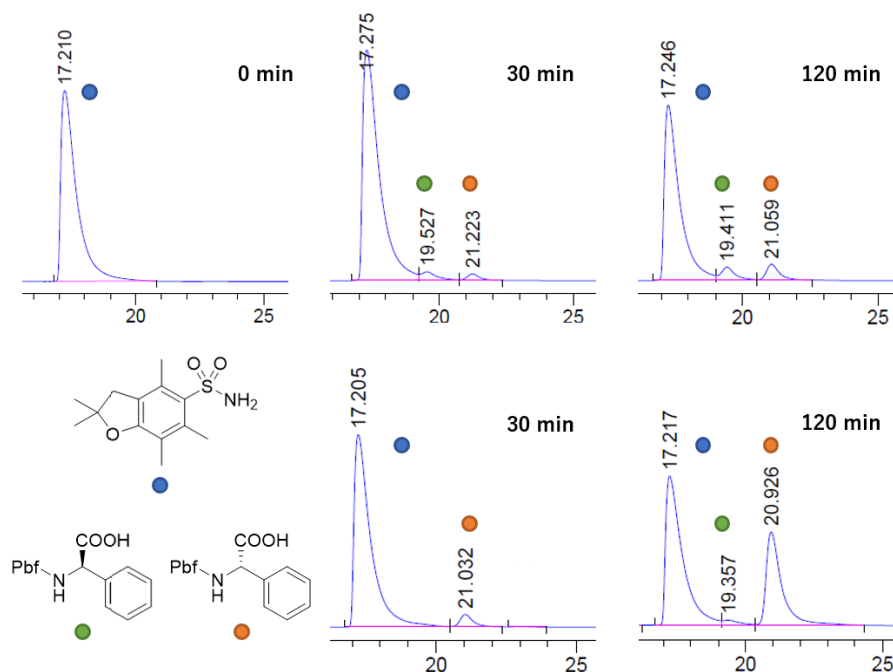
**Tabelle 18:** Einfluss von weiteren Additiven auf das Reaktionssystem



Eintrag	Variation Additive	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
1	B(OiPr) <sub>3</sub>	51	90:10
2	B(OTFE) <sub>3</sub>	68	66:34
3	B(OHFIP) <sub>3</sub>	56	60:40
4	<i>p</i> -TsOH 2.5 mol%	79	88:12
5	<i>p</i> -TsOH 5.0 mol%	72	81:19
6	<i>p</i> -TsOH 10.0 mol%	81	71:29

Dies sollte zu einem höheren Umsatz an Sulfonsäureamid und einer Ausbeutensteigerung führen bei erwünschter gleichbleibender Selektivität. Dies kann durch etwaige Lewisäuren bewerkstelligt werden. Dazu wurden, wie aus Tabelle **18** zu entnehmen ist, Triisopropylborat, Trifluorethylborat und Hexafluorisopropylborat eingesetzt. Dabei zeigte sich, dass es bei Triisopropylborat (Eintrag **1**) weder zu einer Ausbeutensteigerung, noch zu einem Erhalt der Enantioselektivität der Reaktion kam.

Selbst die elektronenärmeren Borate (Eintrag **2** & **3**) führten zu keiner wesentlichen Steigerung der Ausbeute, sondern zu einem Einbruch an Enantioselektivität. Es wurde also lediglich der racemische Reaktionsweg gefördert. Um sicher zu stellen, dass die Borate nicht einfach nur die nachträgliche Racemisierung katalysieren, wurde in definierten Zeitabständen Reaktionsproben via enantioselektiver HPLC vermessen. Dabei zeigte sich, dass das racemische Produkt bei Zusatz von Hexafluorisopropylborat sofort gebildet wird und nicht erst nach Abschluss der Reaktion. Als Referenz dazu wurde parallel eine Probe ohne Borat vermessen, wie in Abbildung **6** dargestellt ist.



**Abbildung 6:** Darstellung des HPLC-Experiments zum Einfluss des Hexafluorpropylborats auf die Enantioselektivität der Reaktion. Die oberen Graphen sind der Probe mit dem Hexafluorpropylborat zugeordnet und die unteren der Probe ohne Borat. Blaue Signale markieren das Pbf-Amin, grüne Signale das R-Enantiomer des Produktes **172** und orangene die des S-Enantiomers.

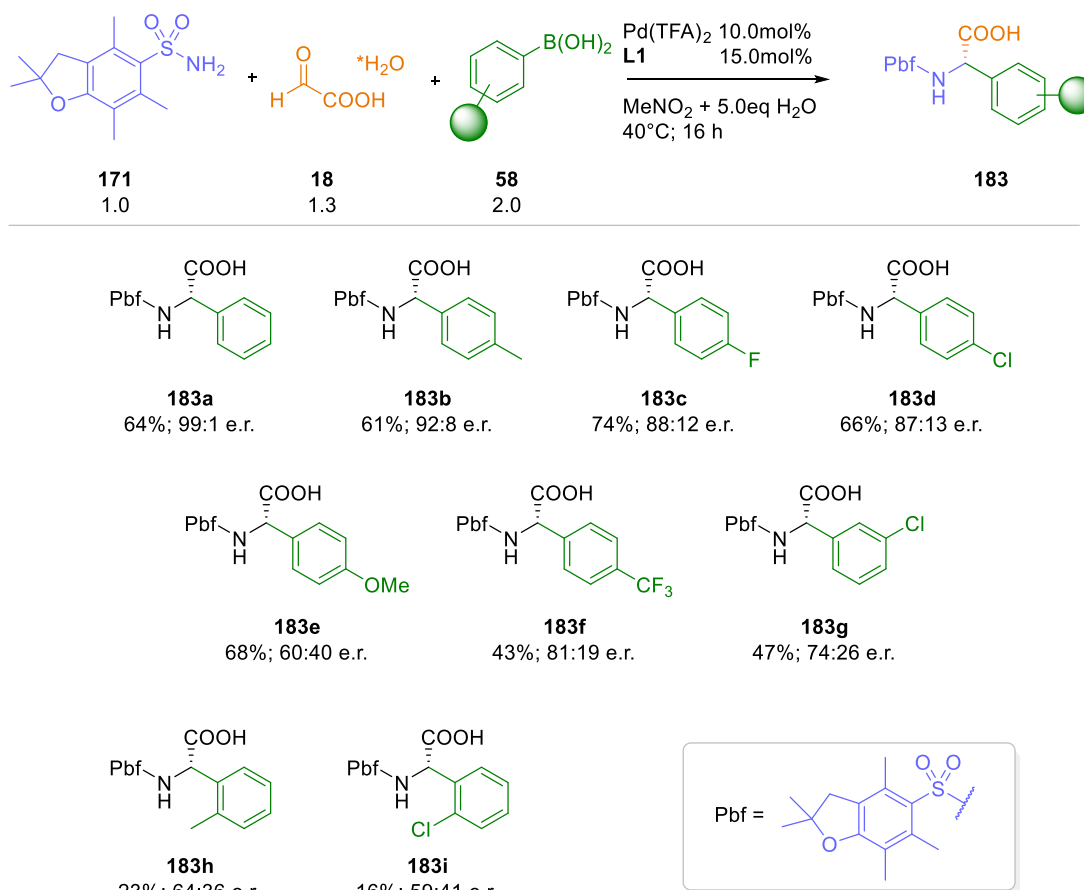
Die oberen Spektren stellen dabei die Probe mit dem Hexafluorpropylborat dar. Es ist deutlich zu erkennen, dass die racemische Produktbildung bereits ab dem Reaktionsstart einsetzt, während bei der Probe ohne Anwesenheit des Borats die enantioselective Bildung zu beobachten ist.

Ein weiterer Ansatz die Ausbeute zu steigern, war der Einsatz von katalytischen Mengen an Brönstedt-Säure. Bisher wurden nur stöchiometrische Mengen an Brönstedt-Säuren verwendet, die einen eher negativen Einfluss auf die Reaktion hatten. Daher wurden zusätzlich noch verschiedene katalytische Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure getestet.

Die Ausbeuten steigerten sich auf 79% jedoch mit einem Enantiomeren Verhältnis von 88:12 (Eintrag **4**). Berechnet man die Ausbeute an reinem Enantiomer so fällt auf, dass wir keine höhere Ausbeute an reinem Enantiomer erhalten haben, sondern mit den katalytischen Mengen an Säure offenbar nur die racemische Reaktion unterstützt wurde. Erhöht man weiter die Menge an *p*-Toluolsulfonsäure, so wird die Ausbeute nicht weiter gesteigert. Im Gegenzug sinkt die Enantioselektivität der Reaktion. Die Förderung der Iminbildung via Lewis- oder Brönstedt-Säuren hatte dementsprechend leider nur negative Auswirkungen auf die Enantioselektivität des Reaktionssystems.

## 4.2.2 Arylboronsäure-Scope mit Pbf-Amin

Basierend auf allen Optimierungsreaktionen wurde anschließend eine Variation verschiedener Arylboronsäuren unter den optimierten Bedingungen durchgeführt und die Ergebnisse in Schema 33 zusammengefasst.



**Schema 33:** Strukturen der erzeugten  $\alpha$ -Arylglycine nach Variation der Arylboronsäure. e.r. = enantiomeric ratio / Enantiomeren-Verhältnis. Das Enantiomeren-Verhältnis wurde via enantioselektiver HPLC bestimmt.

Die höchste Enantioselektivität wird dabei mit dem Standardprodukt der Reaktionsoptimierung (**183a**) mit einer Ausbeute von 64% und einem Enantiomeren-Verhältnis von 99:1 erreicht. Die elektronisch sehr ähnlichen Derivate (**183b**), (**183c**) und (**183d**) erreichen dabei Ausbeuten von 61 - 74% bei hohen Enantioselektivitäten (e.r. 87:13 – 92:8).<sup>151</sup> Andererseits wird bei dem elektronenreichen *p*-Methoxyderivat (**183e**) eine ähnliche Ausbeute von 68%, jedoch eine wenig bis keine enantioselektive Steuerung erhalten. Bei den Reaktionen mit elektronenziehenden Arylboronsäuren, wie der *p*-Trifluorphenyl- oder der *meta*-Chlorphenylboronsäure, werden für die entsprechenden  $\alpha$ -Arylglycine (**183f**) und (**183g**) eine geringere Ausbeute von 43 – 47% und ebenso geringere Enantioselektivitäten erhalten. Die sterisch anspruchsvollen *ortho*-substituierten  $\alpha$ -Arylglycine (**183h**) und (**183i**) wurden mit sehr geringen Ausbeuten von 16 – 23% und mit nahezu keiner Enantioselektivität erhalten.

Die elektronischen und sterischen Effekte der Arylboronsäuren haben dabei einen großen Einfluss auf die Reaktion. Dabei zeigt die p-Position den geringsten sterischen Einfluss auf die Ausbeute und Enantioselektivität des Systems. Die ortho-Position hingegen, zeigt einen sehr starken Einfluss auf den Ausgang der Reaktion. Verdeutlicht wird dieses Ergebnis durch die bereits erwähnten Tests mit unterschiedlichen Box-Liganden, von denen lediglich der verwendete S,S'-iPr-Box-Ligand **L1** eine enantioselektive Steuerung ermöglicht. Interessanterweise senken sich die Ausbeuten der ortho-substituierten Arylboronsäuren ebenfalls, obwohl in der Publikation von Diehl *et al.* die katalysatorfreie, racemische Reaktionsvariante wenig bis keine Einschränkung bei den sterischen Aspekten der Arylboronsäuren aufweist. Offenbar ist die palladium-katalysierte Protodeborylierung für die niedrigen Ausbeuten verantwortlich. Dies würde ebenso erklären, weshalb bei den Tests zur Katalysatorbeladung die Ausbeute bei der Zugabe von bereits 1.0 – 2.5 mol% auf 52% beziehungsweise 33% einbricht. Ebenso führten die Ergebnisse der Äquivalentenerhöhung der Arylboronsäure zu keiner Erhöhung der Ausbeute, sondern wenn überhaupt zu einem höheren Anteil an racemischem Produkt. Elektronenarme Arylglycine wie (**183f**) und (**183g**) werden mit einer deutlich niedrigeren Ausbeute erzeugt, da vermutlich die Nukleophilie des sich an dem Palladiumzentrum befindlichen Arylrestes gesenkt wird. Das elektronenreiche Derivat (**183e**) geht offenbar nur den racemischen Reaktionsweg ein, da dessen Arylboronsäure eine gesteigerte Reaktivität in der racemischen Variante der Reaktion aufweist. Interessant dabei ist, dass kaum ein Arylglycin mit einer Ausbeute von über 70% generiert wird, selbst mit niedriger Enantioselektivität. Im Gegensatz zu den racemischen Reaktionsbeobachtungen von A. Diehl., bei denen diese in einem breiten Spektrum von 85 - 95% Ausbeute lagen. Dies lässt vermuten, dass die palladium-katalysierte Protodeborylierung weder durch sterische Ansprüche, noch durch die elektronischen Eigenschaften der Arylboronsäuren beeinflusst wird und die racemische Reaktion einschränkt.

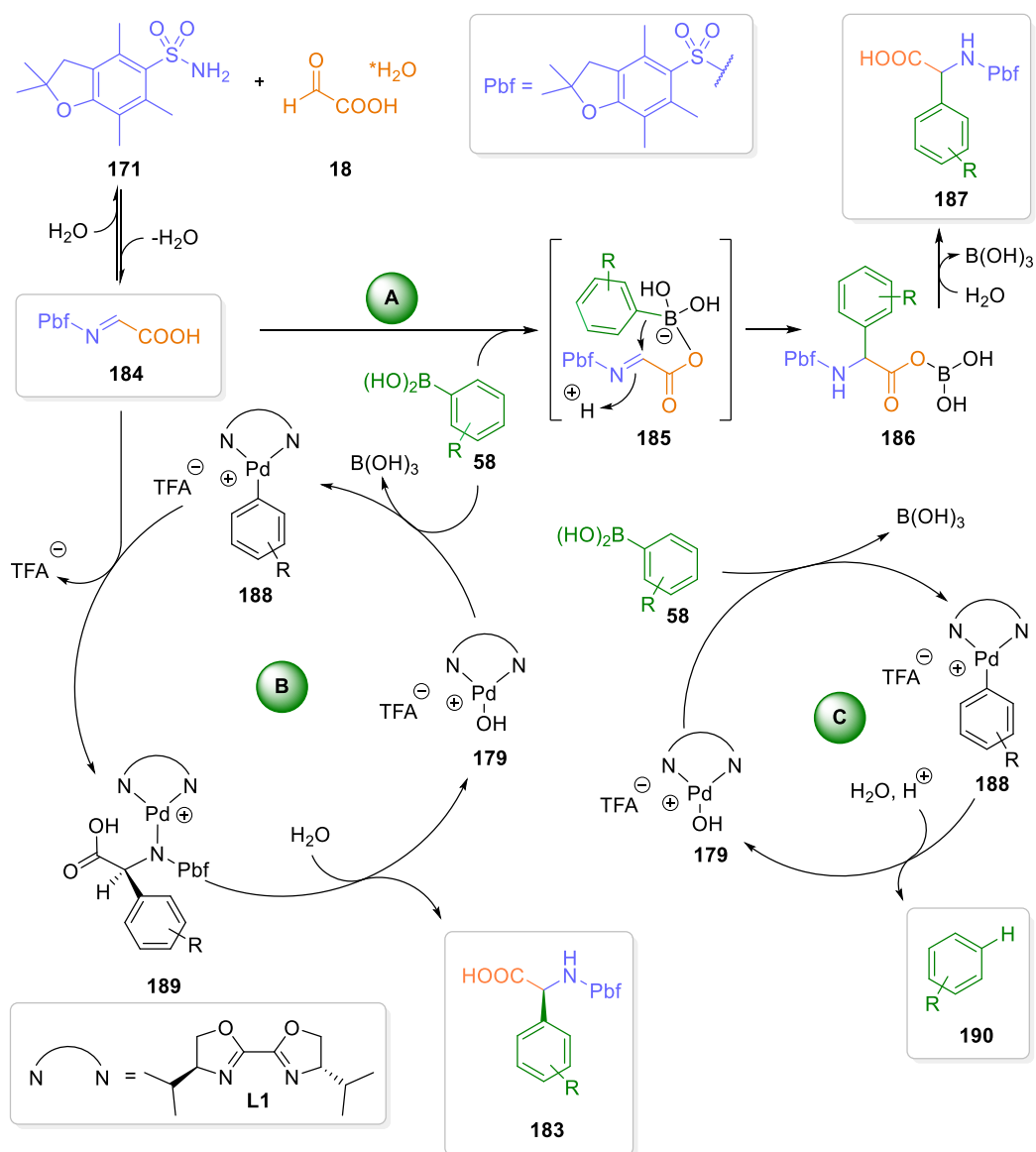
### 4.2.3 Mechanistische Überlegungen mit Arylboronsäuren

Entscheidend für die enantioselektive Steuerung der Reaktion ist demnach ein Zusammenspiel aller gesammelten Hinweise und Aspekte. Die aufgelisteten Aspekte stellen dabei eine Zusammenfassung der Optimierungsreaktionen dar:

- **Wasserzusatz** – Wasser spielt in der Reaktion eine zentrale Rolle. Die Anwesenheit einer definierten Menge ist absolut notwendig, um überhaupt eine enantioselektive Steuerung der Reaktion zu erhalten. Der Schritt der Hydrolyse und Dekomplexierung des Produktes sind dabei die ausschlaggebenden Teilschritte des Mechanismus.
- **Lösungsmittel** – Nitromethan gilt als aprotisch-polares Lösungsmittel, welches kationische Übergangszustände gut stabilisieren kann und somit für dieses System sehr gut geeignet ist.

- **Liganden** – In den Untersuchungen, konnte festgestellt werden, dass lediglich ein enantiomerenreiner Ligand für diese Reaktion geeignet war. Dabei musste nicht nur der sterische Rest des Liganden passend sein, sondern auch der Bis-Winkel der koordinierenden Funktionalitäten des Liganden.
- **Reaktionstemperatur** – Je höher die Temperatur, desto eher tritt die racemische Reaktion hervor. Senkt man hingegen die Temperatur wird eine exzellente Enantioselektivität erhalten, jedoch eine geringere Ausbeute. Mit einer verlängerten Reaktionszeit könnte die Ausbeute wieder gesteigert werden, aber dabei gilt es den optimalen Kompromiss zwischen Ausbeute, Enantioselektivität und Zeitaufwand zu finden, welcher in diesem Fall bei einer Reaktionstemperatur von 40 °C liegt.
- **Katalysatorquelle** – Während die leicht zu dissoziierenden Gegenionen Trifluoracetat und Acetat ( $\text{Pd}(\text{TFA})_2$  &  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) eine enantioselektive Steuerung gewährleisten, funktionieren hingegen stärkere Liganden wie Chlorid oder Pivalat nicht. Dies lässt vermuten, dass ein reger Austausch der Liganden am Palladiumzentrum stattfindet.
- **Katalysatorbeladung** – Hier zeigte sich, dass ein Anteil von 10 mol% Katalysator auf die Enantioselektivität bezogen am effizientesten für die Reaktion ist. Allerdings ist es sehr interessant, dass selbst die Anwesenheit von 1 mol% Katalysator reichen, um die racemische Reaktion zu stören, beziehungsweise die Protodeborylierung stark zu fördern, sodass die Arylboronsäure auf diesen Weg verbraucht wird und der gewünschten Reaktion nicht mehr zur Verfügung steht.
- **Äquivalente** – Den stärksten Effekt zeigte hierbei die Arylboronsäure-Menge. Wurde dieser Anteil erhöht, so wurden nicht nur nicht mehr Ausbeute gewonnen, sondern auch die Enantioselektivität vermindert. Offenbar überwiegt dann sowohl die racemische Reaktion, als auch die Protodeborylierung. Die Variation des Pbf-Amins oder der Glyoxylsäure-Menge, hatte dabei keinen gewinnbringenden Effekt.
- **Verfahrensweise** – Die Zugabeweise der Edukte beziehungsweise des Katalysators hatte einen entscheidenden Effekt auf die Ausbeute des gewünschten Enantiomers. Die Idee die Arylboronsäure nach und nach hinzuzufügen führte dabei leider zu keinem Zuwachs an enantioselektivem Produkt, sondern eher zu einer Verminderung. Das Vorrühren des Katalysators hingegen führte zu einer Steigerung von 10% Ausbeute bei sehr hoher Enantioselektivität. Die Vorbildung des Katalysator-Komplexes (**180**) ist dann eine Erleichterung für die Präkoordination des sich *in situ* bildenden Imins (**184**), da dieser schlicht weg sofort nach der Zugabe der Edukte verfügbar ist und nicht erst gebildet werden muss. In der Zeit in der sich der Katalysator erst bildet, könnte bereits die racemische Hintergrundreaktion ablaufen.

- **Reaktionszeit** – Erhöht man die Reaktionszeiten, so zeigte sich eine zunehmende Racemisierung des Produktes. Es galt also eine Reaktionszeit zu wählen, in welcher die Reaktion abgeschlossen, aber noch keine Racemisierung eingesetzt hat.
- **Additive** – Basische Zusätze brachten die Reaktion vollständig zum Erliegen und es konnte kein Produkt isoliert werden. Katalytische Mengen an Säure brachten eine Steigerung der racemischen- jedoch keine der enantioselektiven Ausbeute. Sowohl Protonendonatoren, als auch verschiedene Borate führten zu verminderten Enantioselektivitäten. Wird also die Iminbildung durch Lewissäuren gefördert, kommt es zu einer Zunahme an racemischer Reaktion.



**Schema 34:** Postulierter Reaktionsmechanismus der palladium-katalysierten Synthese von  $\alpha$ -Arylglycinen basierend auf den Beobachtungen der Optimierungsreaktion und der Ergebnisse der  $\alpha$ -Arylglycine.

Fasst man alle bisher beobachteten Aspekte der Arylboronsäuren und bekannter Literatur<sup>148,152–154</sup> zusammen, so ergibt sich dadurch das folgende angenommene Mechanismus-Schema 34.



In Schema **34** sind zunächst die wichtigsten Reaktionsschritte mit Buchstaben **A** bis **C** gekennzeichnet. Dabei teilt sich der Reaktionspfad nach erfolgter Bildung von Imin (**184**) in die racemische Reaktion **A** und den enantioselektiven Zyklus **B** auf. Parallel läuft dazu die Protodeborylierung **C** in einem eigenen Zyklus ab. Dieser wurde der Übersicht halber von dem enantioselektiven Zyklus **B** separat gezeichnet.

Reaktion **A** beschreibt dabei die racemische Petasis-artige Reaktion. Dabei kommt es zur Reaktion zwischen dem *in situ* gebildeten Imin (**184**) und der Arylboronsäure (**58**) wobei es sich dabei um eine Addition der Carboxylgruppe an das Boratom handelt, aus denen unter Protonabspaltung der ate-Komplex (**185**) entsteht. Anschließend greift intramolekular der nucleophile Arylrest das elektrophile Imin an und bindet so ein Proton. Durch die darauffolgende Hydrolyse von (**186**) wird Borsäure abgespalten und das racemische Produkt (**187**) erhalten.

Der enantioselektive Katalysezyklus **B** startet mit dem freien Katalysator-Komplex (**189**), an diesen ein Äquivalent Arylboronsäure unter Borsäureabspaltung bindet, wobei für diesen Vorgang initial ein Äquivalent Wasser nötig ist. Der dabei gebildete Metallkomplex (**188**) kann dann, nach einer aufgrund der Sterik vermuteten Präkoordinierung des *in situ* gebildeten Imins (**184**), an das Imin via nukleophilen Angriff den Arylrest addieren. In Folge dessen wird Intermediat (**189**) erhalten. Durch Hydrolyse des Intermediats (**189**) wird sowohl das Produkt gebildet, als auch der Katalysator so regeneriert, dass dieser nun direkt wieder ein Äquivalent Arylboronsäure ohne weitere Wasserzugabe addieren kann.

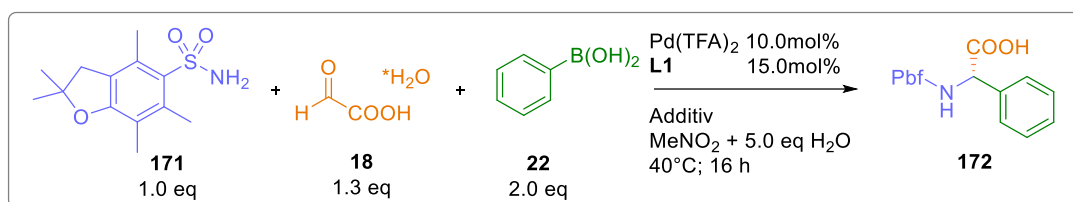
Die Protoborylierung (**C**) startet analog zu (**B**) mit dem Transmetallierungsschritt der Boronsäure (**58**) an das Metallzentrum zu (**188**). Die palladierte-Spezies wird protoniert und es wird das Protodeborylierungsprodukt (**190**) erhalten.

Vergleicht man die Beobachtungen dieser Arbeit mit den vorherigen Arbeiten von *Beisel* und *Diehl*, so fällt auf, dass es bei deren Arbeiten nur sehr geringe Einschränkungen gab, was die Sterik, als auch die elektronischen Eigenschaften der Arylboronsäuren anbetrifft. Der grundlegende Unterschied ist die Nutzung der freien Säure als Aldehyd-Substrat und nicht der entsprechende Ester. Dies führte zu weiteren Überlegungen, inwiefern die freie Säuregruppe die Reaktion beeinflusst.

**Protodeborylierung** – Zunächst kann festgehalten werden, dass aufgrund einer weiteren Carbonsäure in Form des Imins oder des Produktes innerhalb des Reaktionssystems die Protodeborylierung weiter gefördert werden kann. Der Einfluss von Säure- und Basenzusätzen konnte im Kapitel der Reaktionsoptimierung schon gezeigt werden. Während Säurezusätze je nach Dosierung und Stärke verschiedene Aspekte der Reaktion fördern konnten, haben Basenzusätze entweder zu einer starken Reduktion der Umsetzung oder zu einem vollständigen

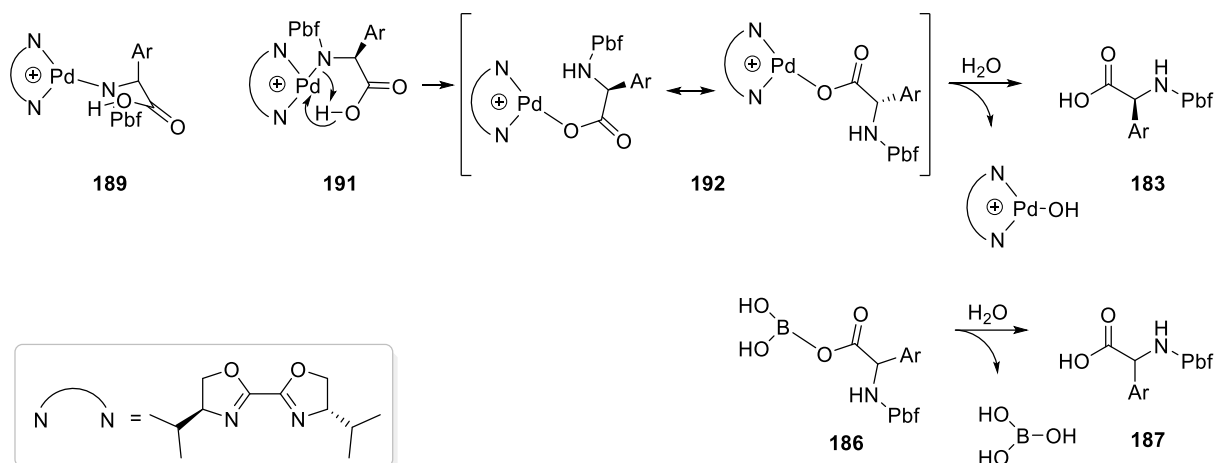
Erliegen der Reaktion geführt. Auch die der racemischen Reaktion (s. Tabelle 19; Einträge 1 & 2). Am deutlichsten konnte man den Einfluss von Säure bei dem Einsatz der *p*-Toluolsulfonsäure sehen (Einträge 3 – 5). Katalytische Mengen erzeugten einen deutlichen Anstieg an Ausbeute, jedoch nur von dem racemischen Produkt. Stöchiometrische Mengen von AcOH und TFA zeigten einen Einbruch der Ausbeute. Stöchiometrische Mengen von Protonendonatoren wie TFE oder HFIP (Einträge 6 – 9) zeigten wiederum ähnliche Eigenschaften wie die katalytischen Mengen der *p*-Toluolsulfonsäure. Das legt nahe, dass für diese Reaktion ein bestimmter pH-Wertbereich notwendig ist. Ist der pH-Wert zu hoch kommt die Reaktion zum Erliegen. Wird dieser hingegen zu niedrig, tritt die Protodeborylierung in den Vordergrund und die Arylboronsäure wird verbraucht, bevor es zur gewünschten enantioselektiven Reaktion kommen kann.

**Tabelle 19:** Zusammenfassung aller pH-Wert relevanter Additiv-Reaktionen



Eintrag	Variation Additiv	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
1	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	-
2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	-
3	<i>p</i> -TsOH 2.5 mol%	79	88:12
4	<i>p</i> -TsOH 5.0 mol%	72	81:19
5	<i>p</i> -TsOH 10.0 mol%	81	71:29
6	HFIP 2.5 eq / 5.0 eq	85 / 79	64:36 / 75:25
7	TFE 2.5 eq / 5.0 eq	81 / 59	77:23 / 80:20
8	AcOH 1.0 eq / 2.0 eq	7 / 10	80:20 / 64:36
9	TFA 1.0 eq / 2.0 eq	12 / 19	90:10 / 68:32

**Aktivität am Metallzentrum** – Ein weiterer Blick fällt auf das Metallzentrum. Da Intermediat (**189**) innerhalb des Reaktionszyklus mit der Pd-N-Bindung nach wie vor ein Nucleophil darstellt, kann es somit auch als eine Base reagieren. Betrachtet man sich die räumliche Anordnung von Intermediat (**189**) genauer, so fällt auf, dass das Metallzentrum mit der freien Carboxylgruppe ein Sechsring ausbilden und so eine räumliche Nähe zwischen der Carboxylgruppe und der Pd-N-Bindung schaffen könnte. Die strukturellen Überlegungen sind in Schema **35** dargestellt.



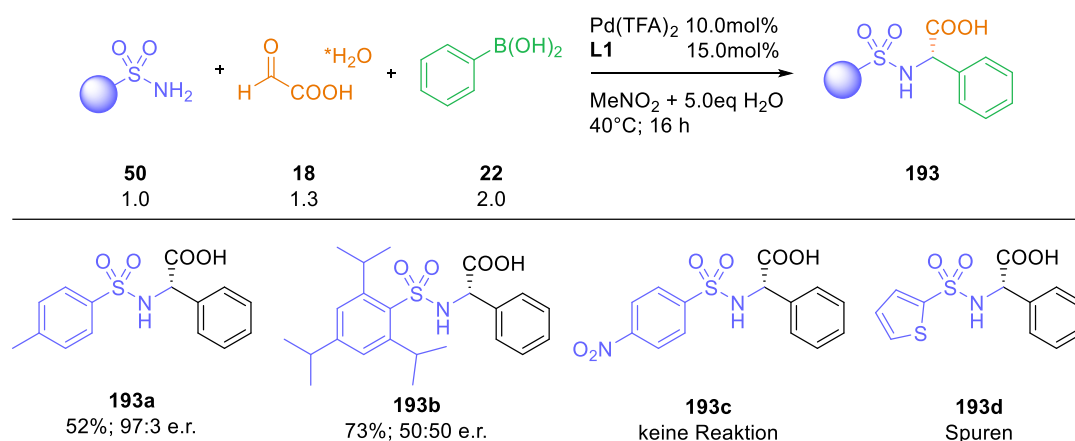
**Schema 35:** Ergänzung zum postulierten Reaktionsmechanismus mit intramolekularen Protonenshift und Vergleich der Analogie zu der racemischen Reaktion.

Dies könnte nun dazu führen, dass es anstatt einer intermolekularen Protonierung des Stickstoffatoms zu einer intramolekularen Protonenübertragung kommt. Das Produkt wäre dann analog zum Petasis-Reaktionsmechanismus als Carboxylat an dem Metallzentrum gebunden und wird erst durch Hydrolyse wieder freigegeben. Gestützt wird diese Annahme durch die Notwendigkeit der Anwesenheit von Wasser, welche bei den Reaktionen mit den Glyoxylsäureestern nicht zu beobachten war.

Weiterhin könnte die Sterik des Intermediats (**191**) ein Indiz für den eben beschriebenen Protonenshift sein. Die an dem Stickstoffatom befindliche Pbf-Schutzgruppe ist sterisch sehr anspruchsvoll und befindet sich wie bei (**191**) gezeigt in unmittelbarer Nähe zu dem Metallzentrum. Kommt es hingegen zu dem oben beschriebenen Protonenshift (**192**), kann sich das System so anordnen, dass die sterisch anspruchsvollen Gruppen einen größeren Abstand zueinander gewinnen. Der so räumlich freiere Komplex (**192**) könnte anschließend auch wieder leichter hydrolysiert werden. Ein Indiz für die erbrachte These ist, dass Reaktivität der Glyoxylsäure-Reaktionen sich massiv von denen der Glyoxalate unterscheidet. Es sei an dieser Stelle allerdings erwähnt, dass es sich lediglich um Vermutungen handelt. Die entsprechenden Zwischenstufen der Mechanismen zu isolieren oder zu detektieren war nicht Bestandteil dieser Arbeit. Die hier erbrachten Thesen gründen auf den beobachteten Optimierungen und den Ergebnissen der Eduktvariation.

#### 4.2.4 Sulfonsäureamid-Scope mit Phenylboronsäure

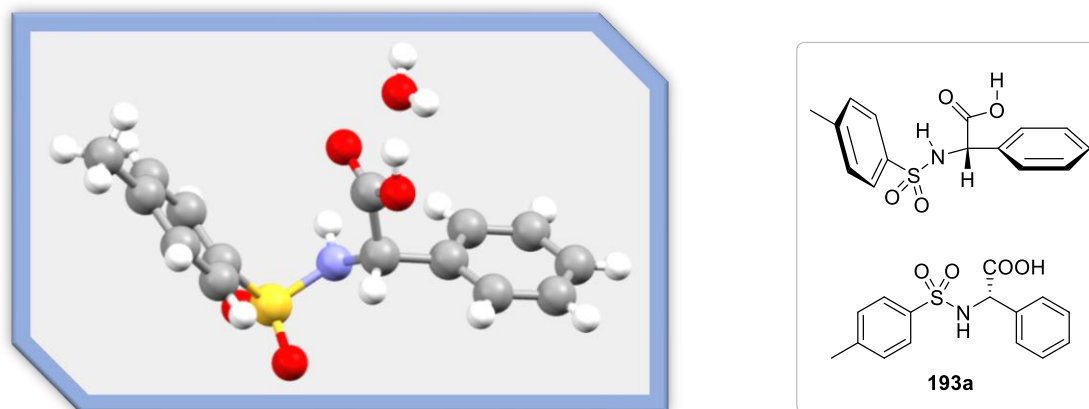
Bisher wurde nur die Eduktvariation der Arylboronsäuren betrachtet. Die Sulfonsäureamide zeigten allerdings ebenso eine andere Reaktivität im Vergleich zu den Vorarbeiten von T. Beisel und A. Diehl. Dabei wurden unter den optimierten Bedingungen ausgewählte Sulfonsäureamide getestet, allerdings mit einem ernüchternden Ergebnis wie in Schema **36** dargestellt.



*Schema 36: Ergebnisse der Sulfonsäureamid-Variation.*

Hierbei zeigte lediglich das Tosylsulfonsäureamid eine hohe Enantioselektivität bei einer noch zufriedenstellenden Ausbeute von Produkt (**193a**). Das sterisch anspruchsvolle Triisopropylsulfonsäureamid-Produkt (**193b**) wurde lediglich als Racemat erhalten, aber mit einer Ausbeute von 73%. Das elektronenarme *p*-Nitrophenylsulfonsäureamid zeigte kein Produkt, während das elektronenreiche Thiophensulfonsäureamid nur Spuren des Produktes hervorbrachte. Es wurden nicht mal die racemischen Produkte von (**193c**) und (**193d**) erhalten.

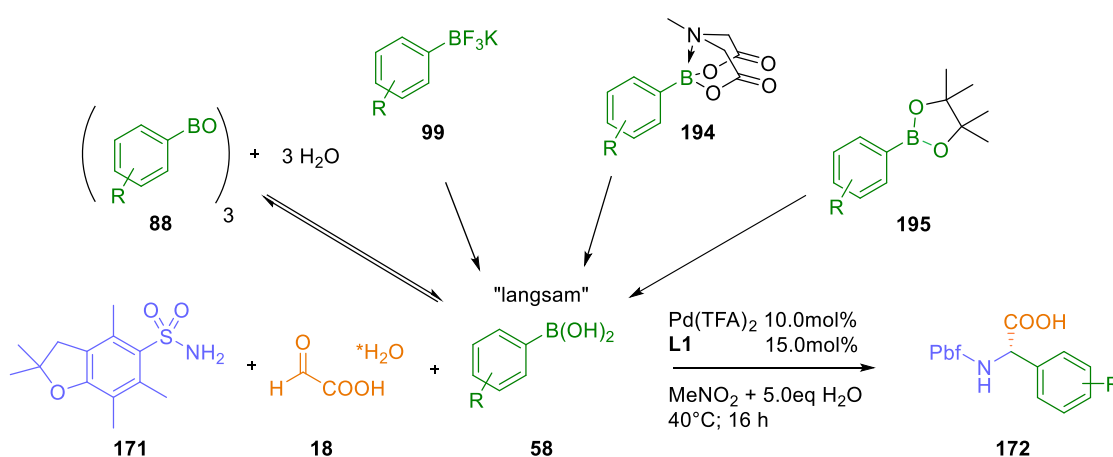
Dies unterstreicht den Einfluss der freien Carboxylgruppe und die dadurch geänderte Reaktivität innerhalb des Reaktionssystems. Aufgrund der nur sehr niedrigen Ausbeuten und Enantioselektivitäten wurde der Weg der Sulfonsäureamide in Kombination mit den Arylboronsäuren nicht weiterverfolgt. Erfreulicherweise konnte dennoch Verbindung (**193a**) als einziges Arylglycin-Derivat kristallisiert und dessen Kristall vermessen werden. Damit bestätigte sich die bisher nur aufgrund von Drehwert-Vergleichsdaten bestimmte absolute Konfiguration als *S*-Enantiomer. Dabei kristallisierte Produkt (**193a**) als Hydrat (Abb. 7), dessen Kristalldaten mit denen in der Literatur bekannten Daten übereinstimmen.<sup>155</sup>



*Abbildung 7: Kristallstruktur von Arylglycin **193a** und dessen 2D-Struktur zur Veranschaulichung.*

### 4.3 Teil C - Überleitung zu ArylBF<sub>3</sub>K-Salz-basierten Reaktionen

Da für die Zielsetzung elektronenreiche Arylglycine eine große Rolle spielen und bisher nur racemisches Produkt isoliert werden konnte, sollen diese mit einem anderen Ansatz ermöglicht werden. Da es sich bei dem System um eine Reihe an konkurrierenden Reaktionen handelt und diese nach dem bisherigen Stand durch das Aryl-Katalysator-System verursacht werden, gibt es die Möglichkeit im Allgemeinen die Reaktivität der Arylboronsäure zu senken beziehungsweise diese zu maskieren. Eine Möglichkeit ist dabei die Nutzung des korrespondierenden BF<sub>3</sub>K-Salzes (**99**) der Arylboronsäure, das N-Methylimindiessigsäure-Boronat (MIDA) (**100**) oder den Pinacolester (**101**) (s. Schema **37**).



**Schema 37:** Darstellung einer möglichen Modifikation des ursprünglichen Reaktionssystems mittels eines BF<sub>3</sub>K-Salzes als „Slow-Release“ von Arylboronsäuren zur Verbesserung der Enantioselektivität von elektronenreichen Arylen und Vermeidung der Boroxin-Problematik.

Jedoch zeigte sich in Vorversuchen, dass das Phenyl-MIDA-Boronat **194** keine Umsetzung zeigte. Die Ausbeute des entsprechenden Pinacolesters **195** war mit 15% niedriger als das Phenyl-BF<sub>3</sub>K-salz. Aufgrund dessen wurden die BF<sub>3</sub>K-Salze als Slow-Release-Variante der Arylboronsäuren ausgewählt.

Der Vorteil dieser Salze gegenüber den Pinacolestern ist zudem deren Stabilität sowie die einfache und schnelle Synthese. BF<sub>3</sub>K-Salze sind weniger reaktiv als ihre korrespondierenden Boronsäuren und werden nur langsam hydrolysiert. Genau hierbei liegt der verfolgte Ansatz. Es konnte ja bereits gezeigt werden, dass eine portionsweise Zugabe der Arylboronsäure zunächst keinen Vorteil erzielen konnte. Außerdem ist die Handhabe der kontinuierlichen Zugabe des Feststoffs nicht sehr überzeugend. Anstatt einen physischen „Slow-Release“<sup>148</sup> einzusetzen, wird dieser chemisch über die langsame Hydrolyse des BF<sub>3</sub>K-Salzes **99** ermöglicht. Durch diesen Vorgang gibt es ebenso kein Problem mit etwaigen Boroxinen **88**.

Die verminderte Reaktivität der BF<sub>3</sub>K-Salze sollte es demnach ermöglichen, eine enantioselective Steuerung von elektronenreichen Arylen zu gewährleisten.

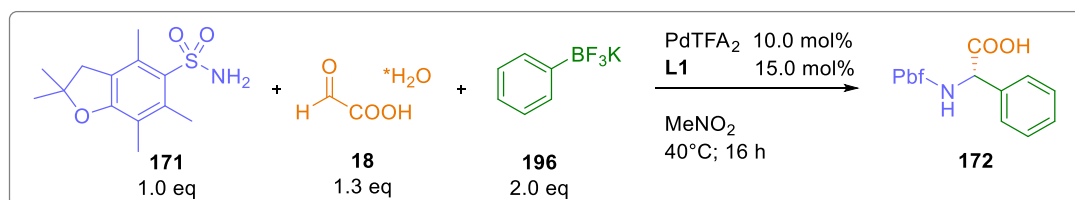
### 4.3.1 Reaktionsoptimierung der enantioselektiven Synthese von $\alpha$ -Arylglycinen mit ArylBF<sub>3</sub>K-Salzen

Um die Reaktion nun auf die BF<sub>3</sub>K-Salze hin auszurichten, wurden die optimierten Bedingungen der Arylboronsäure-Reaktionen als Ausgangspunkt genommen.

#### 4.3.1.1 Erste Optimierungsexperimente

Die erwartete Reaktivitätsabnahme hat sich in den ersten Experimenten ebenso bestätigt. Anzumerken ist, dass eine Addition von 5.0 Äquivalenten Wasser keinen Mehrwert mehr für die Reaktion erbrachte. Zwar war die Ausbeute im direkten Vergleich (Eintrag 1 & 2) etwas höher, aber dafür die Enantioselektivität auch niedriger. Dabei wurden in den nächsten Untersuchungen zunächst nur geringe Ausbeuten von 30% (Eintrag 2) bei exzellenten Enantioselektivitäten erzielt. Die Frage war nun, ob aufgrund der geringeren Reaktivität die Reaktionszeit der primäre Faktor ist. Eine Erhöhung der Reaktionszeit auf 64h erzielte keine Steigerung der Ausbeuten, aber eine Reduktion der Enantioselektivität (Eintrag 3) wie in Tabelle 20 dargestellt ist. Dies lässt sich durch die bereits bei den Arylboronsäuren beobachtete Racemisierung erklären.

**Tabelle 20:** Erste Optimierungsexperimente des Standardsystems mit dem PhenylBF<sub>3</sub>K-Salz



Eintrag	Variation	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
1	16h; + 5.0 eq H <sub>2</sub> O	36	90:10
2	16h	30	94:6
3	64h	29	87:13
4	16h; N <sub>2</sub> ; MeNO <sub>2</sub> entgast	40	98:2
5	64h; N <sub>2</sub> ; MeNO <sub>2</sub> entgast	45	98:2
6	5.0 mol% Pd(TFA) <sub>2</sub> ; 7.5 mol% L1	28	97:3
7	Kein Katalysator	61	50:50
8	EE	Spuren	-
9	THF	Spuren	-
10	MeCN	-	-

Um die niedrigen Ausbeuten zu erklären, müssten nun weitere systemstörende Nebenreaktionen vorliegen oder bereits bekannte stärker hervortreten.

Beobachtet wurden bei den ersten Reaktion erneut ein höheres Vorkommen an Pd(0), welches sich wie bei den Arylboronsäuren (s. Schema **31**) auf die Nebenreaktion der oxidativen Kupplung zurückführen ließ. Um diese oxidative Kupplung auszuschließen, wurden zunächst das Lösungsmittel entgast und die Reaktion unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein Zuwachs an Ausbeute um 15% auf 45% mit einem Enantiomeren-Verhältnis von 98:2 (Eintrag **4 & 5**). Eine Reaktionszeit von 64 h hatte hier jedoch keine Racemisierung mehr zur Folge.

Da bereits jetzt eine sehr hohe Enantioselektivität gegeben war, sollte die Katalysator-Menge reduziert werden, um die Ressourcennutzung effizienter zu gestalten. Allerdings senkte die Reduktion der Katalysatormenge die Ausbeute auf 28% (Eintrag **6**) bei nahezu gleichbleibender Enantioselektivität. Daher wurde an den 10 mol% Katalysator festgehalten.

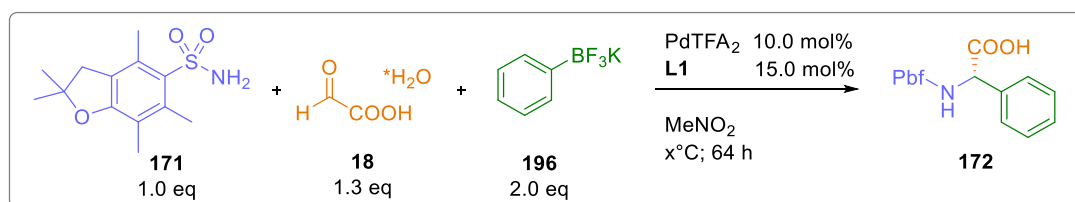
Die racemische Reaktionsvariante lieferte bei Verzicht auf den Katalysator eine Ausbeute von 61% (Eintrag **7**). Daraus wurde geschlossen, dass die Hydrolyse des BF<sub>3</sub>K-salzes zunächst nicht das Problem darstellen sollte. Die Restmenge an Wasser im verwendeten Nitromethan reichte für die BF<sub>3</sub>K-Salz-Hydrolyse offenbar aus.

Da allerdings das BF<sub>3</sub>K-Salz nur bedingt in Nitromethan löslich war, wurden noch Ethylacetat (Eintrag **8**), Tetrahydrofuran (Eintrag **9**) und Acetonitril (Eintrag **10**) getestet, um eine Beteiligung der Löslichkeit an dem vorliegenden Problem zu testen. Jedoch zeigte keines der genannten Lösungsmittel eine nennenswerte Menge an Produkt.

### 4.3.1.2 Temperatur

Um die Reaktivität zu erhöhen, wurde anschließend die Temperatur erhöht. Es zeigte sich erstaunlicherweise, dass die enantioselektive Reaktion durchaus temperaturstabil ist (s. Tabelle 21). Selbst bei 80 °C (Eintrag 1) konnte eine Ausbeute von 55% und noch ein Enantiomeren-Verhältnis von 94:6 erreicht werden. Bei 60 °C (Eintrag 2) wurden noch 54 % Ausbeute bei einem Verhältnis von 96:4 erhalten. Die Differenz der Ausbeute war im Vergleich zu 40 °C (51%; Eintrag 3) hingegen lediglich 4% höher, was jedoch durchaus in den Fehlerbereich fallen könnte. Weiterhin interessant zu nennen ist, dass die Reaktion bei Absenken der Temperatur unter Raumtemperatur noch funktioniert. Bei 25 °C wurden 33 % (Eintrag 4) und selbst bei 10 °C (Eintrag 5) wurden noch 26% Ausbeute erhalten, bei einer weiterhin exzellenten Selektivität.

**Tabelle 21:** Einfluss der Reaktionstemperatur auf das enantioselektive Reaktionssystem



Eintrag	Variation	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
1	80 °C	55	94:6
2	60 °C	54	96:4
3	40 °C	51	99:1
4	25 °C	33	99:1
5	10 °C	26	99:1

Es wurde für weitere Reaktionen eine Temperatur von 40 °C beibehalten, da höhere Temperaturen keinen ausschlaggebenden Vorteil geboten haben.

### 4.3.1.3 Additive

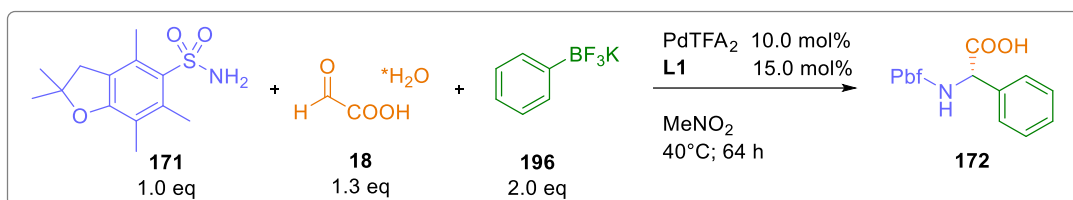
Es konnte jedoch bisher noch nicht bestimmt werden, was genau die geringeren Ausbeuten im Vergleich zu den Arylboronsäuren zu verantworten hat. Daher wurde die Hydrolyse des BF<sub>3</sub>K-Salzes genauer betrachtet. Der Einfluss von freiem Fluorid in der Reaktion könnte das Katalysatorsystem stören. Es wäre möglich, dass das freie Fluorid mit zunehmender Konzentration mit dem Metallzentrum des Katalysators interagiert. *Blacker et al.* haben in ihrem System ebenfalls nach einer Möglichkeit gesucht, um Fluor aus der Reaktion zu entfernen.<sup>156</sup> Die Lösung war das Abfangen des Fluorids mittels Scavenger. Deren Einsatz von Calciumpropionat führte zu einer Steigerung der Ausbeute in deren System. Hierbei sollte das Calcium das Fluorid



als schwerlösliches  $\text{CaF}_2$  binden und einen Einfluss auf die Reaktion verhindern. Doch bei dem Versuch dies auf unser System anzuwenden führte sowohl der Einsatz von Calciumpropionat (Eintrag **1**) als auch Calciumtartrat (Eintrag **2**) zu einem Stillstand der Reaktion und keinerlei Erhalt des Produktes (s. Tabelle **22**). Offenbar sind diese organischen Salze bereits basisch genug, um die Reaktion zu stoppen.

Aus der Literatur ist zu entnehmen, dass der erste Schritt der  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz-Hydrolyse der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Während die Abspaltung des  $\text{KF}$  säurekatalysiert ist, was für unser System durchaus förderlich ist, kommt es allerdings zu einer Akkumulation an  $\text{HF}$  und  $\text{KHF}_2$ , die ein Equilibrium bilden und die weitere Hydrolyse hemmen.<sup>157</sup> Um die Hydrolyse weiter zu fördern müsste  $\text{HF}$  abgefangen werden. Dies äußerte sich in diversen Versuchen die Freisetzung des  $\text{HF}$  basisch einzudämmen.

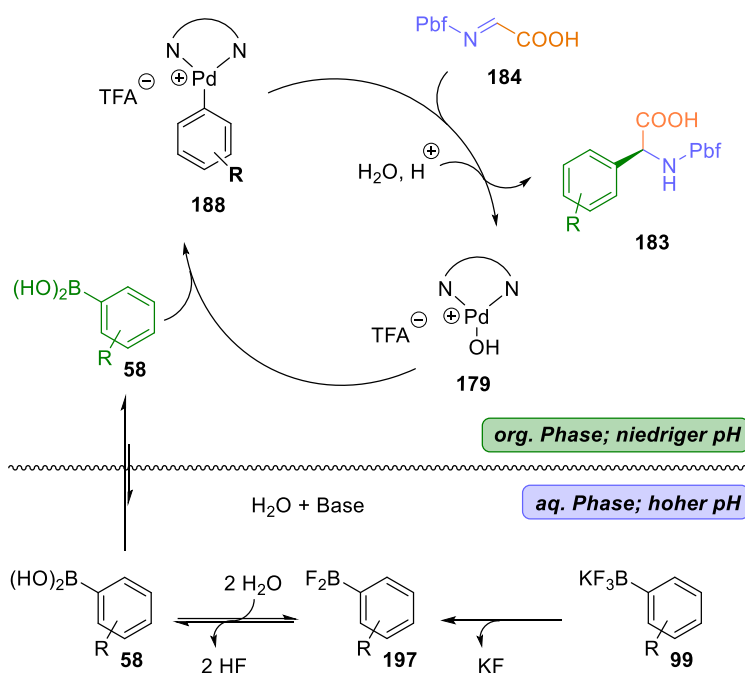
**Tabelle 22:** Einfluss von basischen Fluorscavengern.



Eintrag	Variation	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
1	1.2 eq Calciumpropionat	-	-
2	1.2 eq Calciumtartrat	-	-
3	2.0 eq KOH	-	-
4	2.0 eq KF	-	-
5	2.0 eq KOH + KF	-	-
6	ZPA	-	-
7	ZPA + 1.5 eq $\text{CaCO}_3$	-	-
8	ZPA + 1.5 eq $\text{Li}_2\text{CO}_3$	-	-
9	ZPA + 1.5 eq $\text{Cs}_2\text{CO}_3$	-	-

Weiterhin wurde für die Hydrolyse von  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salzen ein Zwei-Phasen-Ansatz (ZPA; s. Schema **38**) versucht. Es sollte so die Hydrolyse des  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salzes in eine basische wässrige Phase verlagert werden, damit das  $\text{HF}$  basisch abgefangen werden kann ohne dabei die organische Phase zu beeinflussen.<sup>28,119</sup>

Nitromethan und Wasser sind nur bedingt mischbar und aufgrund der höheren Dichte von Nitromethan würde die organische Phase die untere Phase bilden. Genau dieser Punkt stellt ein Problem dar, da im originalen System THF als Lösungsmittel verwendet wird, welches eine niedrigere Dichte als Wasser besitzt. Jedoch funktionierte die Reaktion mit THF selbst ohne Wasser nicht. In unserem Nitromethansystem sinkt das  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz in die organische und nicht in die wässrige Phase. Selbst ohne Zusatz kam es zu keinerlei Reaktion (Eintrag 6-9). Die ausgewählten Carbonate sollten dabei schwerlösliche Fluoride bilden und so diese aus dem Reaktionsgeschehen entfernen. Jedoch konnte keine der Variationen Produkt generieren. Daher wurden dieser Ansatz und jede weitere basische Reaktionsführung verworfen.



**Schema 38:** Darstellung des Zwei-Phasen-Ansatzes (ZPA) mit THF als organische Phase. Die Nutzung von  $\text{MeNO}_2$  würde die Phasen umkehren.

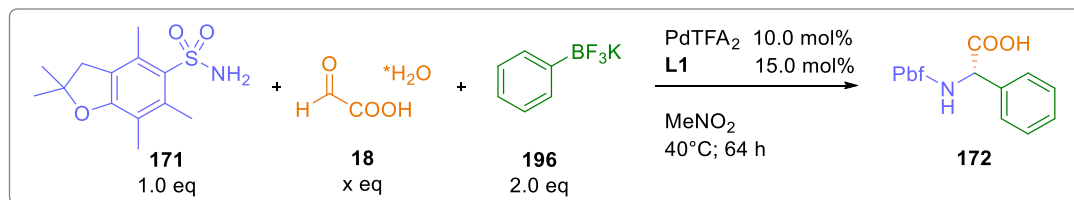
Nach diesen Beobachtungen drängten sich aber nun weitere Fragen auf. Zum einen, wieviel Wasser muss im System sein, sodass die Reaktion optimal ablaufen kann und zum anderen, wie sich Fluorid abfangen lässt, ohne dabei die sauren Bedingungen zu beeinflussen.

#### 4.3.1.4 Äquivalente

Es konnte ja bereits gezeigt werden, dass Wasser einen Einfluss auf die Reaktion hat und das sowohl im positiven, als auch im negativen Sinne. Bei einem zu geringen Wasseranteil könnte die Hydrolyse und die Produktbildung nicht vollständig ablaufen und so zu niedrigeren Ausbeuten führen. Zu hohe Wassermengen bedeuteten einen Stillstand der Reaktion. Da das Nitromethan nicht weiter auf eine definierte Menge an Wasser eingestellt werden sollte, um die Praktikabilität zu erhöhen und die kommerzielle Ware zu verwenden, musste eine andere Möglichkeit gefunden werden, um den Wasseranteil kontrolliert zu erhöhen. Da die

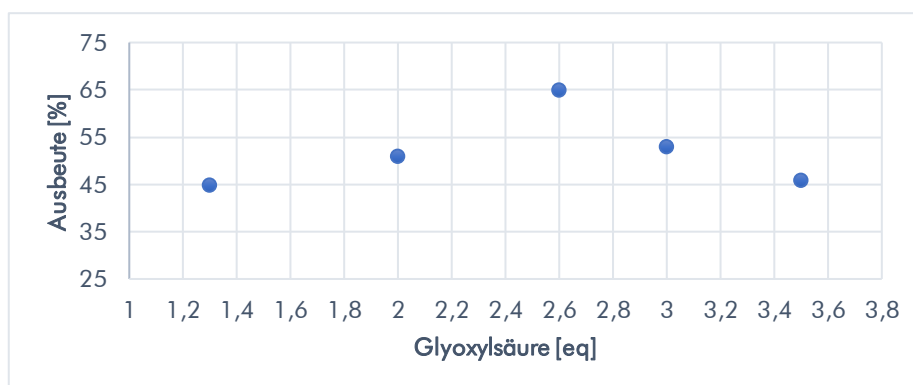
Glyoxylsäure als Hydrat eingesetzt wird und ein Überschuss die Iminbildung fördern könnte, wurde versucht, die Reaktionsäquivalente abzuändern (s. Tabelle 23).

**Tabelle 23** : Einfluss der Reaktionsäquivalente von Glyoxylsäure



Eintrag	Variation	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
1	1.3 eq Glyoxylsäure	45	98:2
2	2.0 eq Glyoxylsäure	51	98:2
3	2.6 eq Glyoxylsäure	64	97:3
4	3.0 eq Glyoxylsäure	53	96:4
5	3.6 eq Glyoxylsäure	46	95:5

Als Kontrollexperiment wurde zunächst die Sulfonsäureamid Menge auf 2.0 Äquivalente erhöht und die Glyoxylsäure als limitierendes Edukt eingesetzt. Dabei zeigte sich eine Ausbeute von 41% bei einer sehr guten Enantioselektivität. Es wurde also eine niedrigere Ausbeute, als bei unserem Standardsystem erhalten. Erhöht man allerdings die Äquivalente der Glyoxylsäure, so steigt diese ausgehend von 1.3, über 2.0, beziehungsweise 2.6 Äquivalenten (Eintrag 1-3) an und fällt bei weiterer Erhöhung auf 3.0 und 3.6 Äquivalente (Eintrag 4 & 5) wieder ab. Die Enantioselektivität sinkt dabei leicht mit zunehmenden Äquivalenten an Glyoxylsäure beziehungsweise Wasser. Die Ergebnisse dieser Testreihe sind in Tabelle 23 und dem daraus resultierenden Graph 2 dargestellt. Die Nutzung von 2.6 Äquivalenten an Glyoxylsäure stellte mit 64% Ausbeute dabei das Optimum dar.



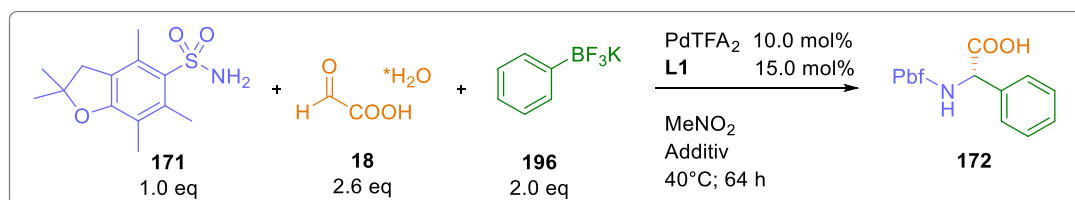
**Graph 2:** Auftragung der Äquivalentenvariation [eq] der Glyoxylsäure gegen die erzielte Ausbeute in %.

Für folgende Optimierungen wurden somit 2.6 Äquivalente an Glyoxylsäure verwendet, bei gleichzeitigem Einsatz von kommerziell erhältlichem Nitromethan ohne Wasserzusatz. Dieses wurde weiterhin zum Ausschluss der oxidativen Kupplung mit Stickstoff entgast.

#### 4.3.1.5 Fluor-Scavenger

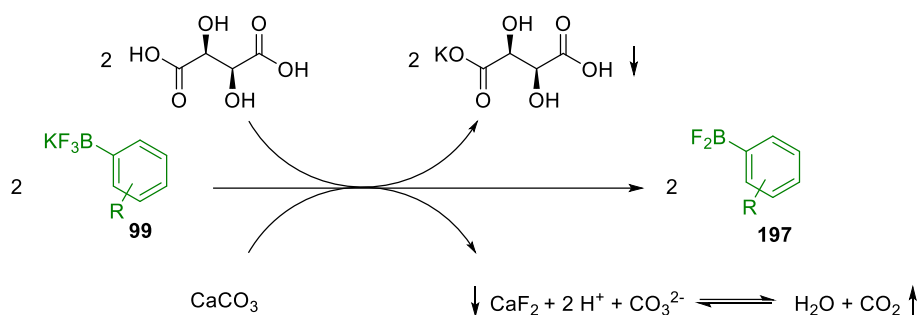
Die ersten Scavenger für Fluorid-Anionen wurden mit Calciumpropionat und Calciumtartrat bereits getestet. Allerdings war das Ergebnis negativ ausgefallen. Das Ziel sollte sein, die freien Anionen als schwerlösliches Salz auszufällen oder zumindest zu binden. Daher wurden die getesteten Additive nach deren Reaktivität beziehungsweise Löslichkeit des korrespondierenden Fluorid-Salzes ausgewählt. Obwohl bereits gezeigt wurde, dass bereits kleine Mengen an Base reichen um die Reaktion zu massiv zu hemmen, wurde dennoch  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (Eintrag 1),  $\text{MgO}$  (Eintrag 2) und  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Eintrag 3) getestet (s. Tabelle 24). Erstaunlicherweise, wurde selbst bei Einsatz von  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  noch eine Ausbeute von 30 % erhalten. Bei  $\text{MgO}$  wurden 44% und bei  $\text{Al}_2\text{O}_3$  50 % Ausbeute erhalten. Da bekanntermaßen Fluorid Glas und das darin befindliche Silizium angreift, wurde ebenso ein Test mit 2.0 eq  $\text{SiO}_2$  gemacht. Dieser Test steigerte die Ausbeute auf 68% (Eintrag 4). Jede dieser Reaktionen zeigte eine sehr hohe Enantioselektivität. Der Einsatz von mehr  $\text{SiO}_2$  führte allerdings zu keiner weiteren Steigerung der Ausbeute.

**Tabelle 24:** Einfluss von weiteren Fluor-Scavengern auf die Reaktion.



Eintrag	Variation	Ausbeute [%]	Enantiomerenverhältnis (e.r.)
1	3.0 eq $\text{Li}_2\text{CO}_3$	30	97:3
2	2.0 eq $\text{MgO}$	44	97:3
3	2.0 eq $\text{Al}_2\text{O}_3$	50	94:6
4	2.0 eq $\text{SiO}_2$	68	97:3
5	1.0 eq L-Weinsäure	59	96:4
6	1.0 eq L-Weinsäure; 2.0 eq $\text{SiO}_2$	63	96:4
7	1.0 eq L-Weinsäure; 0.5 eq $\text{CaCO}_3$	64	96:4
8	1.0 eq L-Weinsäure; 0.5 eq $\text{CaCO}_3$ ; 200mg Molsieb (4 Å)	74	96:4
9	2.0 eq L-Weinsäure; 1.0 eq $\text{CaCO}_3$ ; 200mg Molsieb (4 Å)	79	96:4

Ein weiterer Ansatz den Initialschritt der  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz-Hydrolyse zu starten, könnte das Ausfällen von Kalium sein. Dabei wurde der Nutzen von L-Weinsäure als Fällungsmittel für überschüssiges  $\text{KF}$  aus der  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz-Synthese adaptiert. Der alleinige Einsatz von Weinsäure führte zu einer Ausbeute von 59 % (Eintrag **5**) bei einem Enantiomeren-Verhältnis von 97:3. Kombinierte man nun die L-Weinsäure mit  $\text{SiO}_2$  so wurde eine Ausbeute von 64% (Eintrag **6**) erhalten, also wurde keine Verbesserung im Vergleich zum Einsatz von  $\text{SiO}_2$  festgestellt (Eintrag **5**). Die Vermutung war, dass die Weinsäure zu sehr als Protonendonator agiert und die Protodeborylierung fördert. Daher wurde anstatt  $\text{SiO}_2$  wiederum das basische  $\text{CaCO}_3$  verwendet (Eintrag **7**). Dabei wurden gleiche Ergebnisse wie mit dem  $\text{SiO}_2$  erzielt, allerdings mit einem geringeren Einsatz an Äquivalenten. Das durch die Neutralisation der Weinsäure entstehende Wasser könnte wiederum die Reaktion etwas hemmen. Daher wurden 200 mg Molsieb (4 Å) zugesetzt, um diesen Effekt entgegenzuwirken.

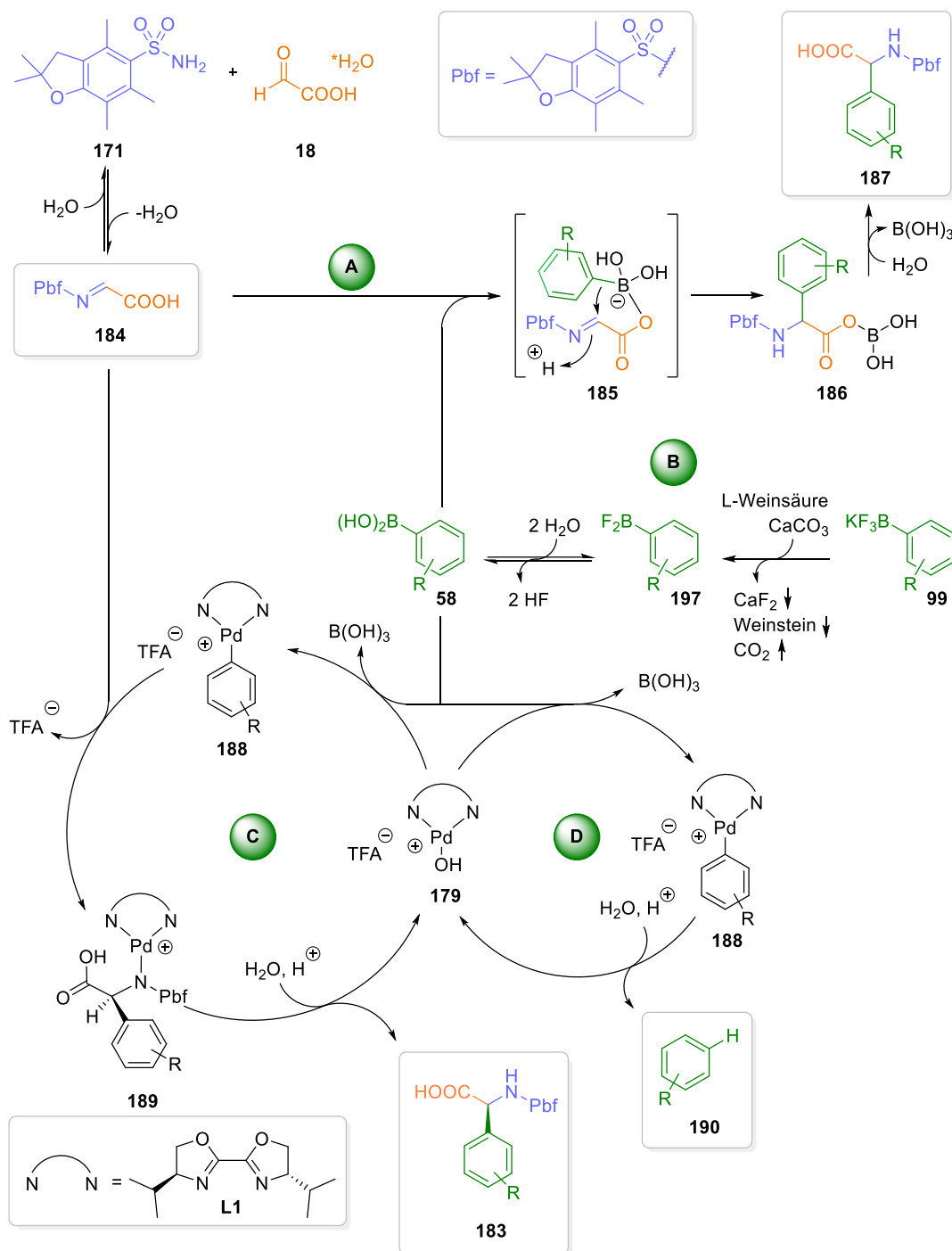


**Schema 39:** Darstellung der Teilreaktionsschritte zur Optimierung der  $\text{KF}$ -Abspaltung mit den Äquivalentenverhältnissen bezogen auf Tabelle **24** Eintrag **9**.

Die Ausbeute steigerte sich dadurch auf 74% mit einem Enantiomerenverhältnis von 97:3 (Eintrag **8**). Die Erhöhung der Äquivalente von Weinsäure (2.0 eq) und  $\text{CaCO}_3$  (1.0 eq) führten zu einer Ausbeute von 79% mit gleichbleibender Enantioselektivität (Eintrag **9**). Die Wirkweise dieser Additiv-Kombination ist in Schema **39** dargestellt. An dieser Stelle wurde das System als optimiert angesehen, da die physische Grenze des Rührens der Suspension ausgereizt war. Dabei konnte besonders im Anfangsstadium der Reaktion das Ausfällen von Weinstein und  $\text{CaF}_2$  beobachtet werden. Nach etwa 2 Stunden hatten sich alle Feststoffe an der unteren Wandung abgesetzt oder gelöst, was zu einer rötlichen Lösung führte. Die eingesetzte Menge an  $\text{CaCO}_3$  und L-Weinsäure waren ebenso formal gesehen genug, um das  $\text{KF}$  der 2.0 Äquivalente des  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salzes abzufangen wie in Schema **38** dargestellt ist. Dementsprechend könnten, wenn die Hydrolyse vollständig abgelaufen ist, bis zu 4.0 Äquivalente an Fluorid in der Reaktionslösung als  $\text{HF}$  vorliegen. Dennoch hat das Beseitigen von  $\text{KF}$  offenbar dafür gesorgt, dass das bereits in Kapitel 2.5 angesprochene Gleichgewicht zugunsten der weiteren Hydrolyse verlagert wurde.

### 4.3.2 Mechanistische Überlegungen ArylBF<sub>3</sub>K-Salze

Fasst man alle während der Reaktionsoptimierung gesammelten Daten zusammen, ergibt sich ein komplexes Bild dieses Reaktionssystems. Um dies besser zu veranschaulichen, wurden mögliche Nebenreaktionen auf die Protodeborylierung beschränkt und der erste Schritt der BF<sub>3</sub>K-Salz-Hydrolyse vereinfacht dargestellt. Daraus resultiert ein möglicher Reaktionsmechanismus, der in Schema 40 zusammengefasst wurde.



**Schema 40:** Postulierter Reaktionsmechanismus mit den zentralen Reaktionsschritten der racemischen Reaktion (A), der BF<sub>3</sub>K-Salz-Hydrolyse (B), der enantioselektiven Reaktion (C) und der Protodeborylierung (D).

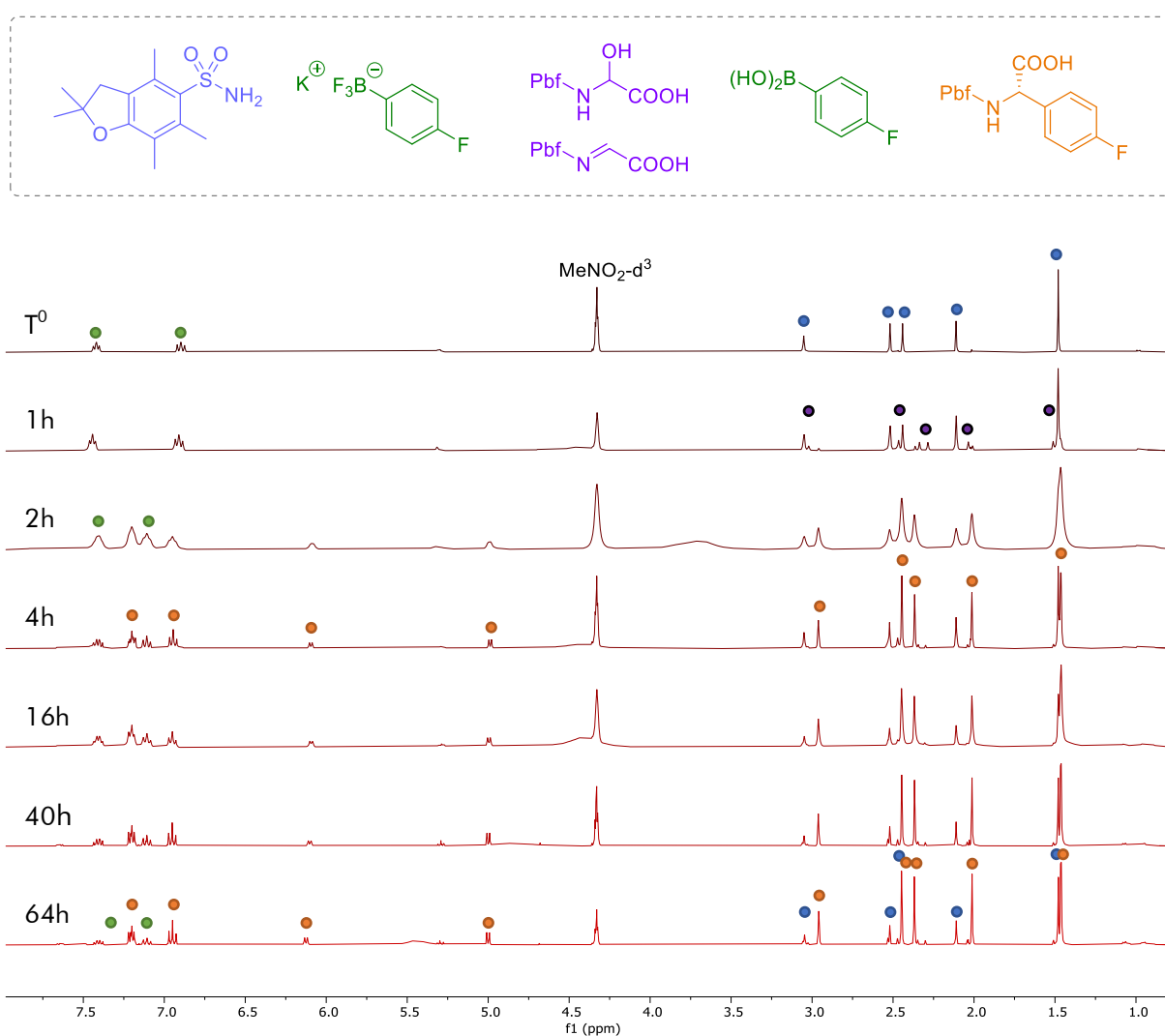
Der angenommene Mechanismus der  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz-Reaktionen wird lediglich um die Hydrolyse-Abfolge der  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salze ergänzt. Hierbei wurden die Reaktionsschritte in **A** bis **D** unterteilt: die racemische Reaktion **A**, die  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz-Hydrolyse **B**, der enantioselektive Katalysezyklus **C** und der Katalysezyklus der Protodeborylierung **D**.

Da die Reaktionsschritte **A**, **C** und **D** bereits bei den Arylboronsäuren diskutiert wurden, liegt der Fokus hier nun auf der Hydrolyse der  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salze. Der erste Schritt der Hydrolyse ist die Abspaltung von Kaliumfluorid. Dieser Vorgang wird durch die Zugabe der L-Weinsäure beschleunigt, da diese Kalium sehr effizient binden und so unter Protonenabgabe als Weinstein ausfallen kann. Der Zusatz an Calciumcarbonat dient dabei sowohl als Fluor-Scavenger, der das dabei freiwerdende Fluorid als schwerlösliches Calciumfluorid ausfällt, als auch als Säureregulator. Denn das Verhältnis von Weinsäure zu Calciumcarbonat (2:1) diente dabei dazu, den pH-Wert des Reaktionssystems trotz Säurezugabe stabil zu halten, um so die Protodeborylierung **D** nicht weiter zu fördern. Es zeigte sich bereits während den Optimierungsreaktionen, dass die Basizität von Calciumpropionat beziehungsweise Calciumtartrat ausreichte, um die Reaktion nahezu zu stoppen. Ebenso führte der Zusatz von weiteren verschiedenen Carbonaten, wie bereits bei den Arylboronsäuren beschrieben, zu einem Erliegen der Reaktion. Die freiwerdenden Protonen der Weinsäure werden in diesem System allerdings von dem Carbonat abgefangen, welches als  $\text{CO}_2$  ausgast und der Protodeborylierung somit nicht mehr zu Verfügung steht. Das durch die Neutralisation freiwerdende Wasser wird in der weiteren Hydrolyse direkt verbraucht oder durch Molsieb abgefangen. Dieser kombinatorische Ansatz führte zu einer weiteren Ausbeutesteigerung auf maximal 79 % mit einem Enantiomeren-Verhältnis von 96:4. Eine weitere Erhöhung der eingesetzten Weinsäure und  $\text{CaCO}_3$  Menge ( $>2.0$  eq und  $>1.0$  eq) führte allerdings wieder zu einer Absenkung der Ausbeute. Um den Reaktionsverlauf und dessen Aspekte besser verstehen zu können, wurde ein NMR-Experiment geplant, um einerseits die  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz-Hydrolyse und andererseits die Produktbildung zu verfolgen.

Der Reaktionsverlauf wurde mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{19}\text{F}$ -NMR von der in Schema **40** gezeigten Reaktion verfolgt. Es wurde das *p*-Fluorphenyl $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz verwendet, um einerseits die aromatischen Signale im  $^1\text{H}$ -Spektrum im Vergleich zum Phenyl $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz besser nachvollziehen zu können und andererseits im  $^{19}\text{F}$ -Spektrum die Bildung des Produktes und die Hydrolyse des  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salzes gleichzeitig detektieren zu können.

Betrachtet man zunächst das  $^1\text{H}$ -Spektrum zum Zeitpunkt  $T^0$  (s. Abb. **8**) erkennt man deutlich die Signale des Pbf-Amins (**blau** markiert), die des *p*-Fluorphenyl $\text{BF}_3\text{K}$ -Salzes (**grün** markiert) und des deuterierten Lösungsmittels  $\text{MeNO}_2\text{-d}^3$ . Nach einer Stunde entsteht zunächst ein Set an Signalen nahe denen des Pbf-Amins mit deutlich geringerer Intensität, welche sich jedoch nicht

dem Produkt zuordnen lassen können. Daher wird es sich wohl um die Signale des *in situ* gebildeten Imins oder des korrespondierenden Halbaminals (**lila** markiert) handeln, dessen Intensitäten während der gesamten Reaktion nicht weiter zunehmen, sondern relativ zum Edukt und Produkt gesehen sehr gering bleiben. Erste Produktsignale erscheinen ab einer Reaktionszeit von 2 Stunden, wobei anzumerken ist, dass die Aufspaltung der Signale dieser Probe trotz wiederholten Messens, in Relation zu den anderen Messzeitpunkten, undeutlicher ist. Dennoch lässt sich im aromatischen Bereich ein neues Paar an Signalen erkennen. Nach 4 Stunden Reaktionszeit erkennt man deutlich die Produktbildung an den charakteristischen Dublett Signalen bei 6.13 und 5.00 ppm (**orange** markiert) und das Vorhandensein an zwei unterschiedlichen aromatischen Spezies, sowie den verschobenen Pbf-Signalen.



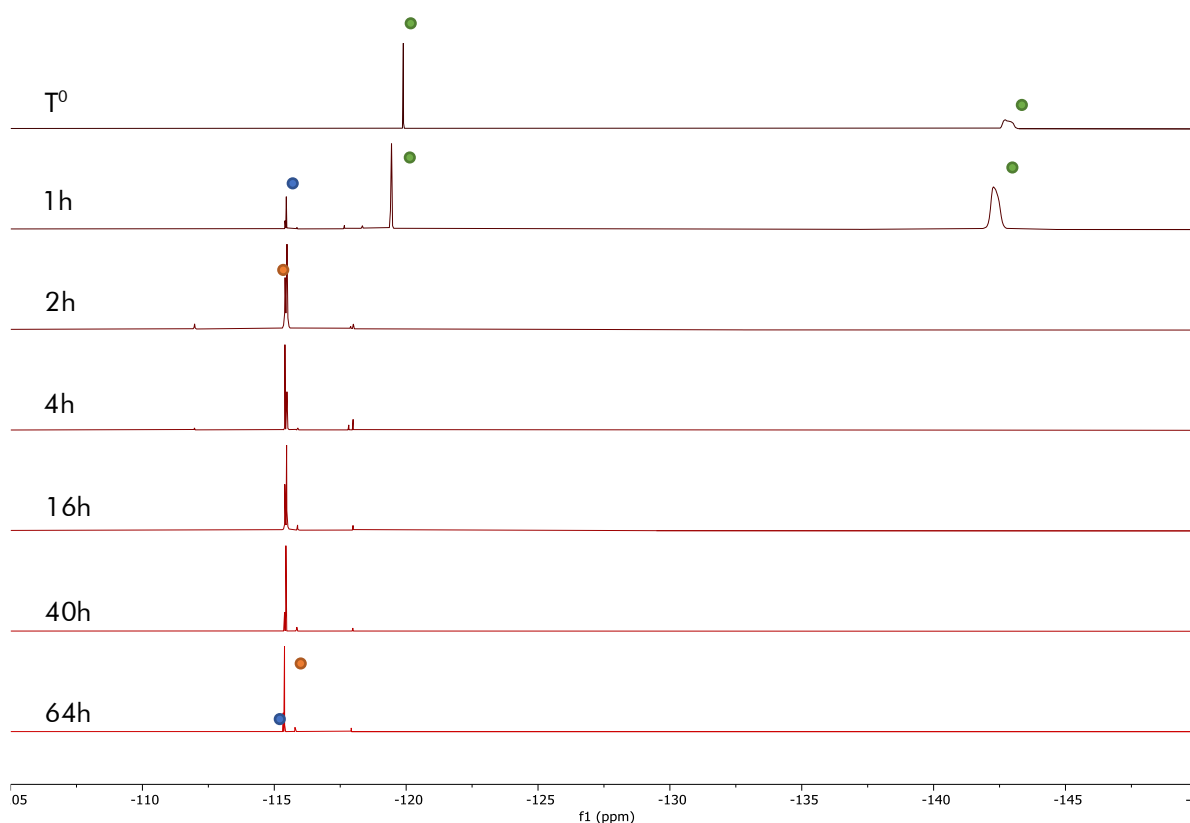
**Abbildung 8:** <sup>1</sup>H-NMR Reaktionsverfolgung die auf *p*-FluorphenylBF<sub>3</sub>K-Salz basiert und in MeNO<sub>2</sub>-d<sub>3</sub> durchgeführt.

Über die weiteren Messpunkte hinaus lässt sich weiterhin die Produktbildung durch die Pbf-Signale weiterverfolgen. Weiterhin beobachtet man eine Abnahme der Signale einer der aromatischen Spezies, die der Arylboronsäure zugerechnet werden. Allerdings ist selbst nach



64h noch das limitierende Edukt Pbf-Amin vorhanden. Es lassen sich ebenso noch Signale der Arylboronsäure (**grün** markiert) und des Imins (**lila** markiert) erkennen.

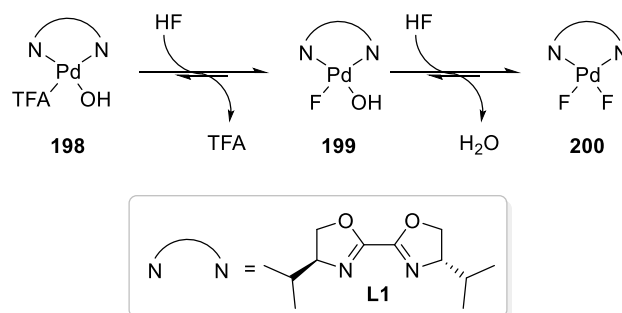
Betrachtet man die  $^{19}\text{F}$ -NMR Spektren (s. Abb. 9) so fällt direkt auf, dass die  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz-Signale nach zwei Stunden nicht mehr zu sehen sind. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren, wo nach zwei Stunden Reaktionszeit die Arylboronsäure und das Produkt zu erkennen sind, aber kein anfängliches  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz-Signal. Problematisch allerdings ist die Überlagerung zwischen den Produkt- (**orange** markiert) und den p-Fluorphenylboronsäure-Signalen (**blau** markiert), die eine genaue Zuordnung sehr diffizil gestalten.



**Abbildung 9:**  $^{19}\text{F}$ -NMR Reaktionsverfolgung die auf p-Fluorphenyl $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz basiert und in  $\text{MeNO}_2\text{-d}^3$  durchgeführt.

Dennoch lässt sich der Effekt der L-Weinsäure deutlich erkennen. Vergleicht man diese Daten mit den in den Arbeiten von *Lennox et al*<sup>119</sup>, so fällt auf, dass die Hydrolyse-Dauer des  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salzes auf etwa dem gleichen Niveau liegt. Deren forcierten Hydrolyse Bedingungen waren bei 55 °C in einem THF/ $\text{H}_2\text{O}$  Gemisch von 10:1 mit einem Zusatz von Glaspulver. Deren ermittelte Halbwertszeit lag bei etwa 30 min für (**102**), was bei einer zweistündigen Reaktionszeit auf ein Restanteil von 6.25%  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz hingeführt hätte. Bei unserem System ist kein  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz-Signal mehr zu erkennen und ebenso keine weiteren Signale von Hydrolyse-Zwischenstufen. Dennoch konnte nicht geklärt werden, wieso die Reaktion ab einem undefinierten Zeitpunkt stehen bleibt. Für eine weitere Reaktion sind noch alle Edukte vorhanden. Die leicht verminderte Enantioselektivität gegenüber dem Boronsäure-System, könnte darauf hindeuten, dass es

nachträglich entweder noch zu einer geringfügig stattfindenden racemischen Reaktion kommt, oder wie bisher angenommen eine Racemisierung des Produktes stattfindet. Eine Vermutung könnte natürlich sein, dass die zunehmende HF-Konzentration innerhalb der Reaktion zu einem Blockieren der Koordinationsstellen am Palladium führen könnte (s. Schema 41). Das würde den Katalysator quasi deaktivieren und die Reaktion kommt zum Erliegen.

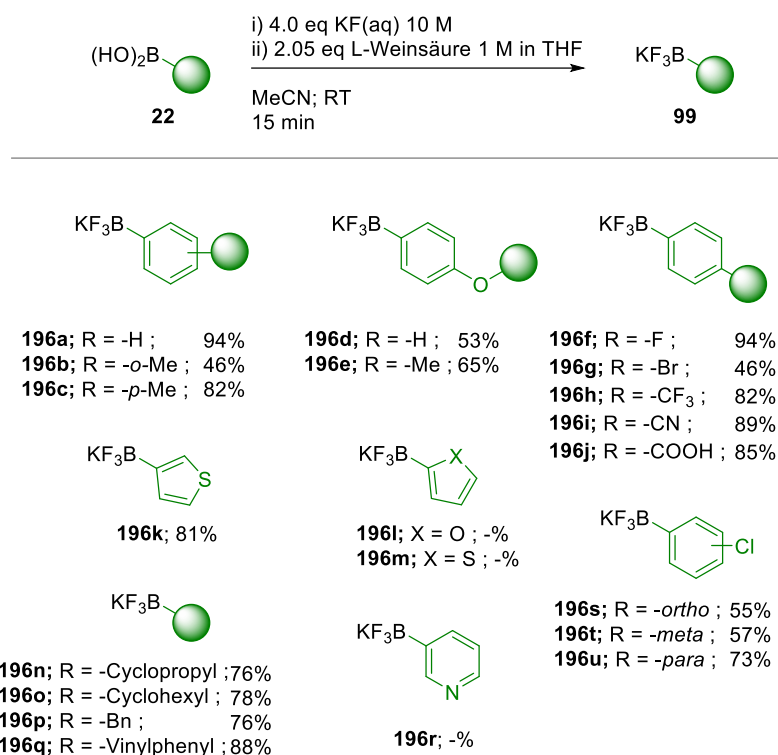


**Schema 41:** Angenommenes Katalysator-Verhalten bei erhöhter HF-Konzentration.

Dies müsste allerdings durch weitere Testreaktionen verifiziert werden. Ein Indiz könnte dafür die leicht gesenkte Enantioselektivität sein, da wenn der Katalysator deaktiviert ist, die racemische Reaktion nun wieder in den Vordergrund treten könnte. Parallel dazu konnte in Kapitel 4.2.1.6 festgestellt werden, dass bei der Nutzung von  $\text{PdCl}_2$  als Palladiumquelle die racemische Reaktion dennoch aktiv war. Dies könnte darauf hindeuten, dass der Katalysator mit Chlorid- oder Fluorid-Liganden selbst die vorherrschende Nebenreaktion der Protodeborylierung nur bedingt katalysieren kann.

### 4.3.3 Synthese der BF<sub>3</sub>K-Salze

Für die Synthese der BF<sub>3</sub>K-Salze gibt es mehrere Möglichkeiten woraus zunächst zwei ausgewählt wurden. Ein Ansatz geht von der Umsetzung von den Boronsäuren mit KHF<sub>2</sub>, ein anderer von der Verwendung einer wässrigen KF-Lösung. Die KHF<sub>2</sub>-Variante<sup>158</sup> hatte dennoch Nachteile gegenüber der bereits von Lennox *et al* optimierten KF-Variante.<sup>119</sup> Es gab deutliche Anzeichen für die Trübung von den verwendeten Glasgeräten und eine nicht vollständige Umsetzung führte zu KHF<sub>2</sub>-Rückständen im Produkt.



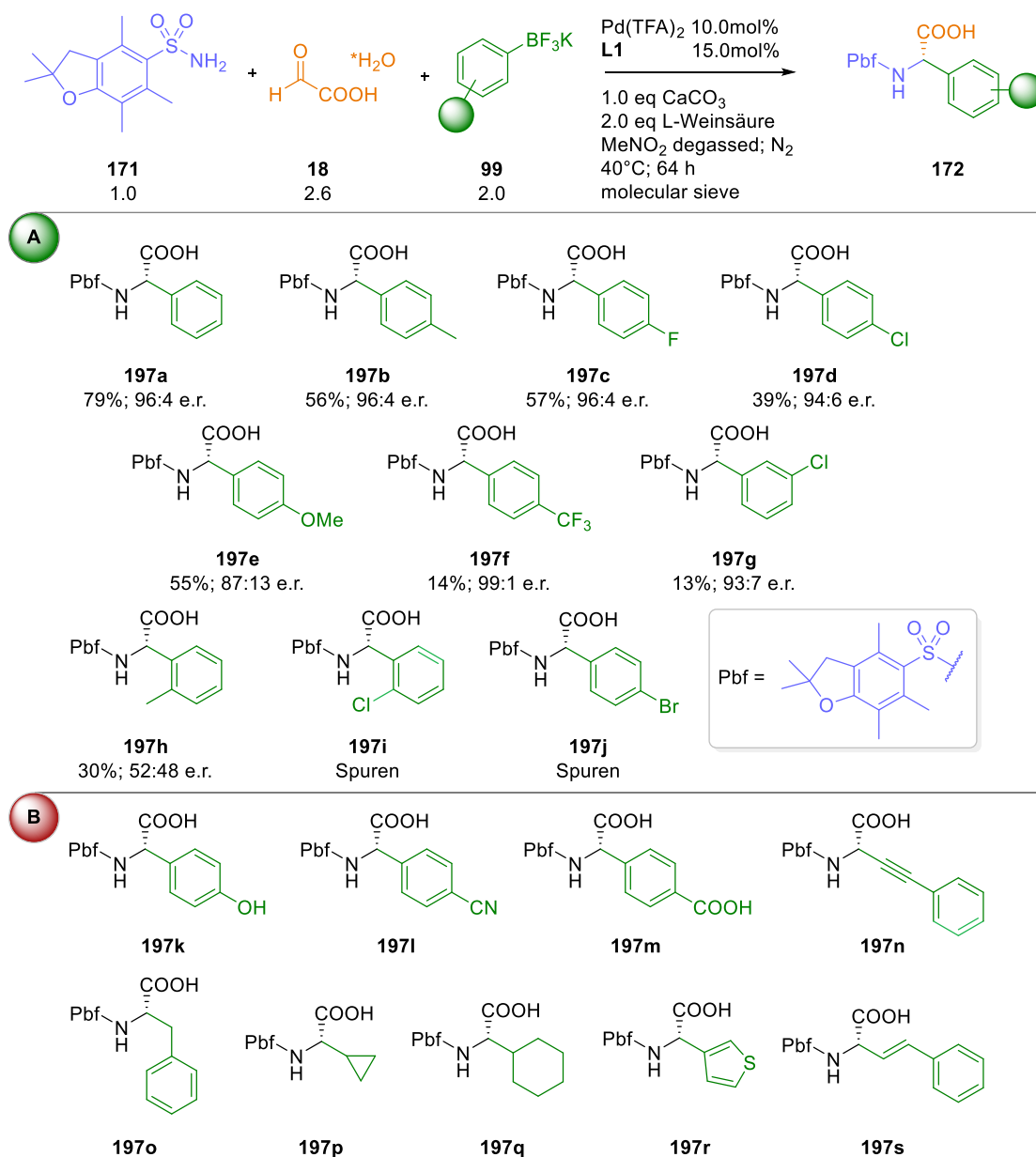
**Schema 42:** Produktzusammenfassung der BF<sub>3</sub>K-Salz-Synthese

Die Methode von Lennox *et al* hingegen war eleganter, da diese den bereits oben beschriebenen und adaptierten Effekt der L-Weinsäure ausnutzte. Hinzu kommt, dass die Reaktion sehr schnell ablief, was in der Regel zu Reaktionszeiten von wenigen Minuten führte. Den Abschluss der Reaktion konnte dadurch beobachtet werden, dass sich das BF<sub>3</sub>K-Salz in dem MeCN/H<sub>2</sub>O Gemisch löste und die Boronsäure nicht. Überschüssiges KF wurde anschließend durch Zugabe einer L-Weinsäure-Lösung (in THF) ausgefällt. Dies für das eigene System zu nutzen kam durch die Beobachtung zustande, dass wenn die Weinsäure-Lösung zu schnell zugetropft wurde, die Ausbeute an BF<sub>3</sub>K-Salz sank. Es erfolgte also wieder eine Abspaltung von KF.

Die BF<sub>3</sub>K-Salze konnten dabei mit der optimierten KF-Methode, bis auf die heterocyclischen Derivate in guten bis sehr guten Ausbeuten generiert werden (s. Schema 42).

### 4.3.4 ArylBF<sub>3</sub>K-Salz-Scope

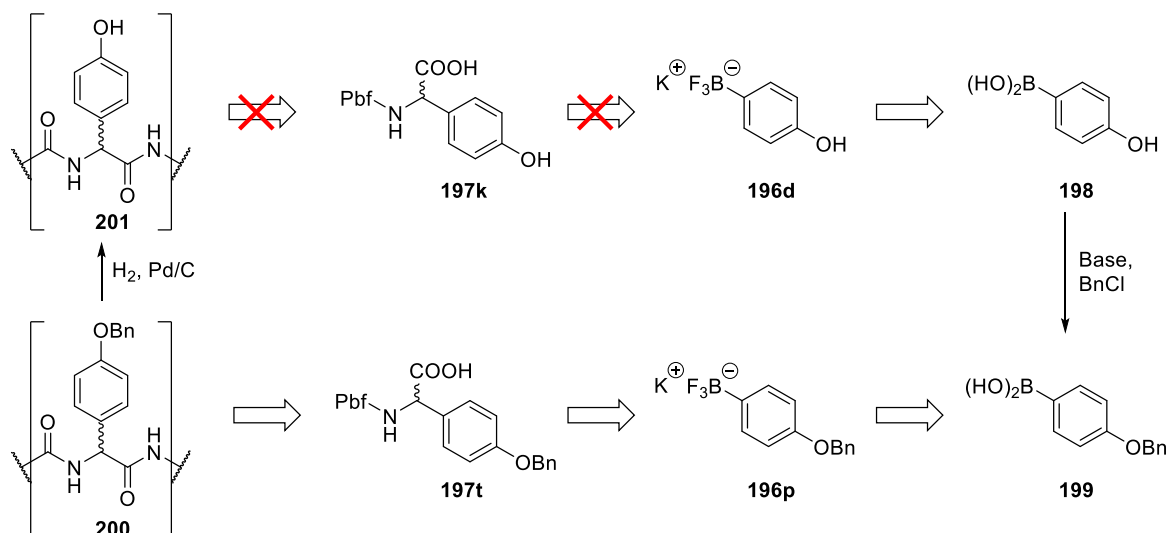
Unter den optimierten Bedingungen konnten dennoch leider nur wenige der so hergestellten BF<sub>3</sub>K-Salze zu den gewünschten Produkten umgesetzt werden (Schema 43). Eine Ausbeutesteigerung im Vergleich zu den Arylboronsäuren gelang nur bei unserem Standardprodukt (**197a**) gesteigert werden. Dennoch konnte die Enantioselektivität kollektiv auf ein sehr hohes Niveau erhöht werden (>93:7).



**Schema 43:** Reaktionsscope der ArylBF<sub>3</sub>K-Salze mit erfolgreichen (A) und nicht erfolgreichen Reaktionen (B).

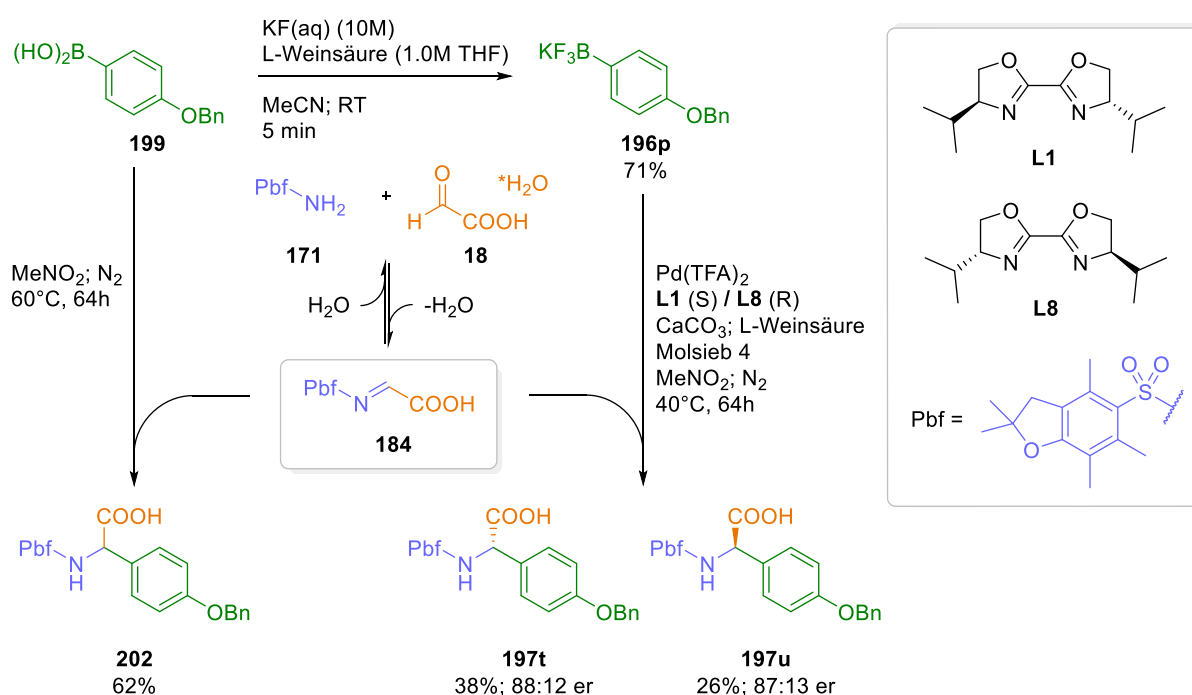
Erfreulicherweise zeigte ebenso das *p*-Methoxyphenyl-Derivat (**197e**) eine hohe Enantioselektivität von 87:13. Die elektronenarmen Arylglycine (**197f**) und (**197g**) konnten zwar mit sehr hoher Enantioselektivität aber nur in niedrigen Ausbeuten erhalten werden. Die sterisch anspruchsvollen Arylglycine (**197h**) und (**197i**) konnten, wenn überhaupt, nur als Racemat

erhalten werden. Die in Sektion **B** aufgelisteten Arylglycine konnte allesamt nicht isoliert werden, auch nicht deren racemische Variante. Das gewünschte *p*-Hydroxyphenyl-Derivat (**197k**) konnte ebenso nicht isoliert werden. Allerdings gibt es eine Möglichkeit, diese über eine Schutzgruppen-Strategie zu generieren. Dabei wird nicht das freie *p*-Hydroxyphenylglycine (**197k**) versucht darzustellen, sondern das Benzyl-geschützte Derivat (**197t**).



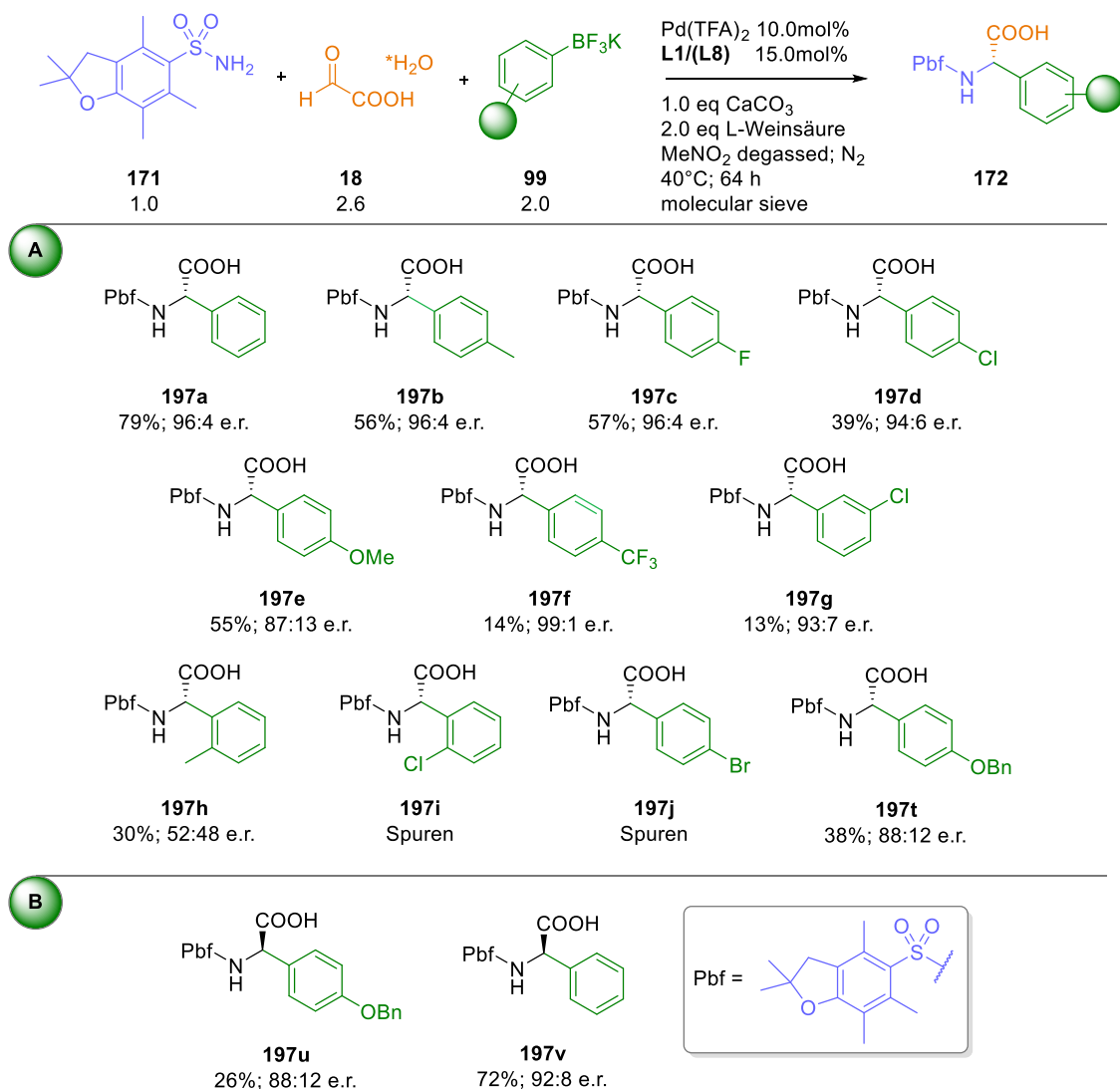
**Schema 44:** Alternative Syntheseroute für die Synthese von benzyl-geschützten Arylglycin **197t**.

Sobald diese in eine Peptidkette (**200**) eingebaut worden sind, kann die Hydroxy-Funktionalität mittels Hydrogenolyse wiederhergestellt und die gewünschte Peptidkette (**201**) erhalten werden (s. Schema **44**).<sup>159</sup>



**Schema 45:** Reaktionsschema der benzyl-geschützten Arylglycine **202**, **197t** und **197u**.

Ausgehend von dem *p*-BenzyloxyphenylBF<sub>3</sub>K-Salz konnten sowohl das *S*- als auch das *R*-Enantiomer mit einer hohen Enantioselektivität jedoch nur mit moderaten bis niedrigen Ausbeuten erzeugt werden. Für die *R*-Variante wurde der entsprechende *R,R'*-iPrNBox-Ligand **L8** verwendet. Als Referenz wurde noch zusätzlich das *R*-Enantiomer des Standardproduktes (**197u**) dargestellt (s. Schema 45). Ergänzt man nun die Benzyl-geschützten Arylglycine (**197t** & **197u**) und das parallel dazu synthetisierte *R*-Enantiomer des Phenylglycins (**197v**) ergibt sich das Produktschema 46.



**Schema 46:** Darstellung aller erfolgreich synthetisierten *S*-Enantiomere (**A**) und *R*-Enantiomere (**B**) der Arylglycine.

Die Komplexität des Systems zeigt sich erneut bei den Ergebnissen des Reaktionssscopes der ArylBF<sub>3</sub>K-Salze. Kollektiv wurden hohe Enantioselektivitäten von >87:13 mit Ausbeuten von 13 – 79% erhalten. Während das Standardprodukt (**197a**) mit 79% Ausbeute erhalten wurde, war diese bei Produkt (**197b**) deutlich gesenkt. Dabei spielt in diesem System bei der Arylspezies offenbar die Sterik eine große Rolle. Dies zeigt sich selbst bei den *p*-substituierten Derivaten, bei denen Fluor (**197c**) noch am besten funktioniert, Chlor (**197d**) hingegen von der Reaktivität

schon abnimmt und das entsprechende Brom substituierte Produkt (**197j**) nicht mal in Spuren nachzuweisen war. Dies bestätigten die Überlegungen aus den Liganden-Tests, aus denen lediglich ein äußerst kleiner Sterik-Korridor die Reaktion ermöglicht.

Dementsprechend konnten die sterisch anspruchsvollen Derivate wie (**197h**) und (**197i**) ebenfalls wenn überhaupt, dann nur mit geringen racemischen Ausbeuten isoliert werden. Elektronische Effekte spielen in diesem Fall jedoch auch eine große Rolle. Elektronenarme ArylBF<sub>3</sub>K-Salze wie (**197f**) und (**197g**) erzeugten eine sehr hohe Enantioselektivität bei allerdings sehr niedrigen Ausbeuten.

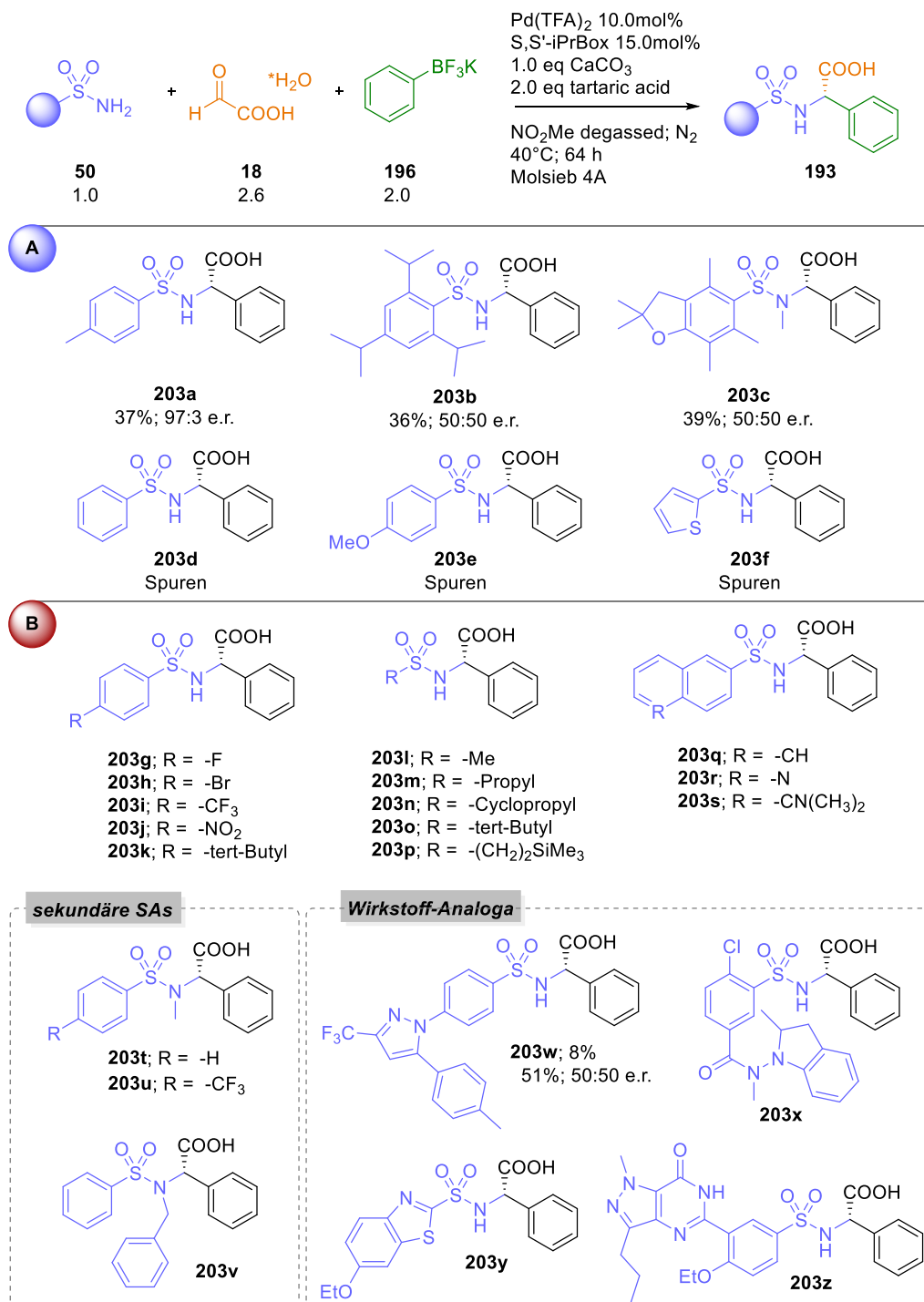
Die elektronenreichen Arylglycine (**197e**), (**197t**) und (**197u**) konnten mit moderaten bis niedrigen Ausbeuten erhalten werden (55 - 28 %), allerdings zeigten diese hohe Enantioselektivitäten (>87:13).

Die in Sektion **B** dargestellten Arylglycine konnten nicht isoliert werden. Selbst die racemischen Produkte konnten nicht isoliert werden. Dabei stellt sich die Frage, ob die Transmetallierung noch stattfindet und es an der Reaktivität der palladierten Spezies liegt, oder die Transmetallierung erst gar nicht einsetzt. Dagegen spricht jedoch, dass keine der racemischen Produkte isoliert werden konnten. Die Vermutung liegt nahe, dass Vinyl- oder Alkyl-basierte BF<sub>3</sub>K-Salze wesentlich schneller protodeboryliert werden, als die arylischen Derivate.

Trotz der ernüchternden Ergebnisse der Sulfonsäureamid-Variation mit der Phenylboronsäuren wurden im Anschluss mehrere getestet, um ein vergleichendes Bild zu den vorherigen Arbeiten zu zeichnen.

### 4.3.5 Sulfonsäureamid-Scope mit dem PhenylBF<sub>3</sub>K-Salz

Obwohl die Reaktionen mit verschiedenen Sulfonsäureamiden bei den Boronsäuren wenig bis keine Ergebnisse erbrachte, wurde dennoch eine Bandbreite an Sulfonsäureamiden mit den optimierten Bedingungen der BF<sub>3</sub>K-Salz-Reaktionen durchgeführt. Die ebenso ermutigenden Ergebnisse sind in Schema 47 dargestellt.



Schema 47: Zusammenfassung aller Sulfonsäureamid-Reaktionen.



Es konnte erneut lediglich das Tosyl-Arylglycin-Derivat (**203a**) mit einem Enantiomeren-Verhältnis von 97:3 und einer Ausbeute von 37% erhalten werden. Produkt (**203b**) wieder als Racemat mit einer Ausbeute von 36% erhalten. Im Gegensatz zu den Boronsäure-Reaktionen zeigten die Derivate (**203d** – **203f**) Spuren ihres Produktes. Es wurde versucht, diese analysenrein zu isolieren, was jedoch nicht gelang. Man erhielt selbst nach mehrmaligen Chromatographie-Vorgängen ein Gemisch aus Produkt und nicht reagiertem Sulfonamid. *Duarte-Hernandez et al.* beschreiben, dass diese Moleküle in der Lage sind, durch ihre starken Wasserstoffbrückenbindungen ein Addukt<sup>155</sup> zu bilden und so die Reinigung der ohnehin niedrigen Ausbeuten zusätzlich zu erschweren.

Die Ergebnisse des Sulfonsäureamid-Scopes stehen dabei in starkem Kontrast zu den rein-racemischen Petasis-artigen Reaktionen. Das hier anwesende Katalysatorsystem unterdrückt die racemische Reaktion nahezu vollständig. Es stellte sich daher die Frage, ob die *in situ* gebildeten Imine nicht elektrophil genug sind, sodass die palladierten Aryl-Spezies nicht addieren können. Oder die Protodeborylierung in den Vordergrund tritt, da die Imine nicht schnell genug reagieren. Dies würde erklären weshalb auch bei der Nutzung von verschiedenen Aryl-BF<sub>3</sub>K-Salzen keine entsprechenden racemischen Produkte isoliert werden konnten.

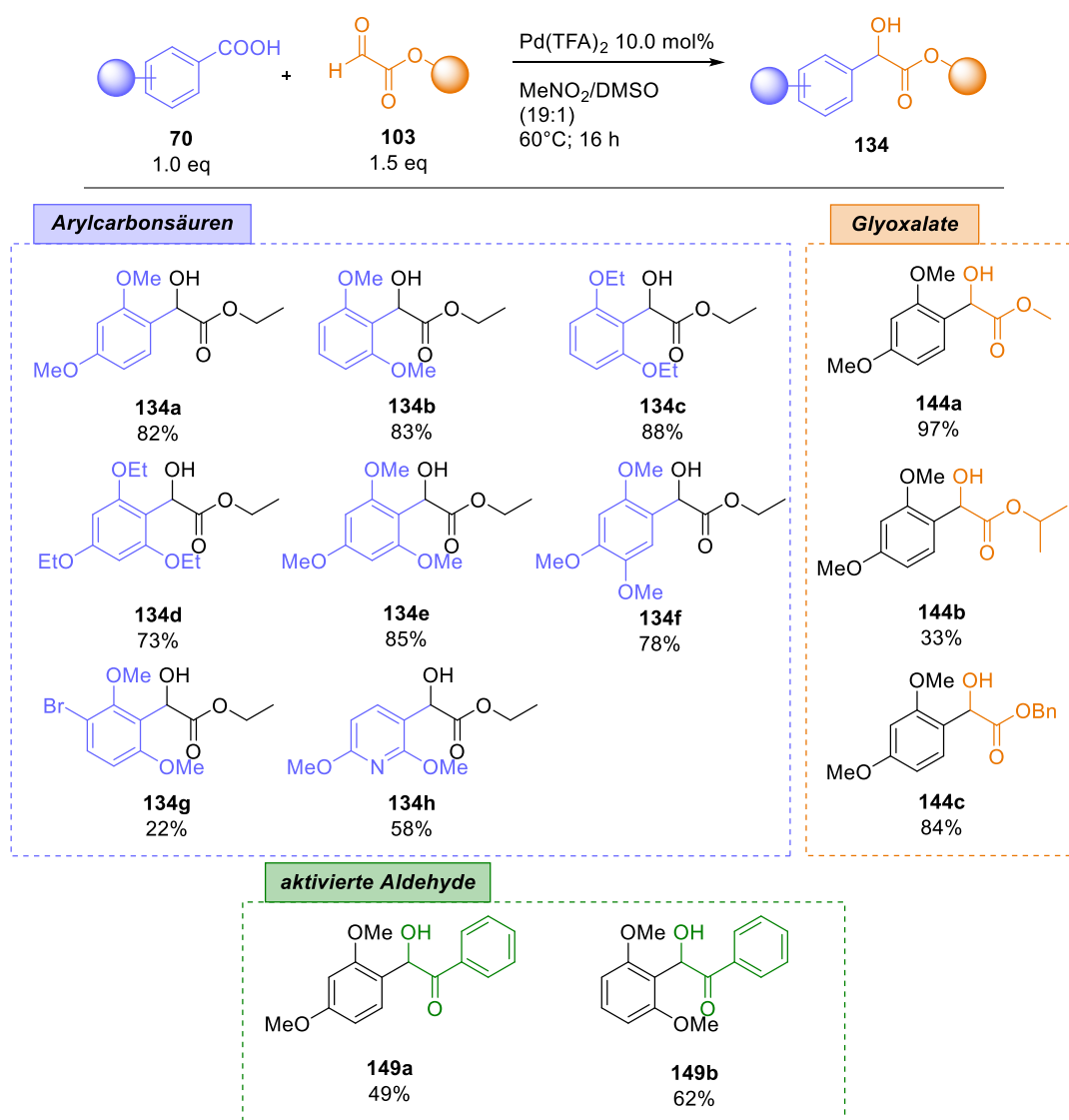
Die Ausbeuten der von A. Diehl angefertigten racemischen Petasis-Reaktionen zeigten kaum eine Einschränkung bei sehr guten Ausbeuten. Der Schlüssel für die niedrigen Ausbeuten in diesem System muss der Palladium-Katalysator in Kombination mit der freien Glyoxylsäure sein. Interessanterweise konnte das methylierte Derivat des Pbf-Amins umgesetzt werden und so eine Ausbeute von 39% erzeugen. Aber selbst hier, wie bei dem Triisopropyl-Derivat (**203b**), wird lediglich das racemische Produkt (**203c**) erhalten. Sowohl weitere para-substituierte Phenylsulfonsäureamide (**203g** – **203k**), als auch Alkyl-basierte Sulfonsäureamide (**203l** – **203p**) erzeugten dabei kein Produkt. Die sekundären Sulfonsäureamide führten ebenso nicht zu den korrespondierenden Produkten (**203t** – **203v**). Jedoch gab es ein überraschendes Ergebnis bei den Wirkstoff-Analoga. Dabei zeigte das BF<sub>3</sub>K-Salz basierte Reaktion von „Celecoxib“ das entsprechende Produkt (**203w**) mit einer Ausbeute von lediglich 8%, jedoch war dieses isolierbar. In der racemischen Referenzreaktion mit Phenylboronsäure, konnte eine Ausbeute des racemischen Produktes von 51% erreicht werden. Die anderen auf „Indapamid“, „Ethoxzolamid“ und „Sildenafil“- basierenden Wirkstoff-Derivate (**203x-203z**) zeigten keine Reaktion. Versuche, anhand des Tosylsulfonsäureamids die Ausbeute via Förderung der Iminbildung zu erhöhen, scheiterten jedoch. Sowohl Säurezusätze mit p-Toluolsulfonsäure, als auch Lewisäuren wie BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O führten zu keiner Steigerung der Ausbeute - weder racemisch noch enantioselektiv. Eine weitere Optimierung oder eher Ermöglichung der Sulfonsäureamid-Reaktionen wurde nicht mehr weiterverfolgt.



## 5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

### 5.1 Mandelsäurederivate (Teil A)

Die Synthese von Mandelsäure-Derivaten konnte einen weiteren Einblick in die Wirkweise und den Mechanismus einer Palladium-katalysierten Decarboxylierung mit anschließender Additionsreaktion geben. Dabei gelang es, erfolgreich elektronen-reiche Arylcarbonsäuren an Ethylglyoxalat zu addieren und die entsprechenden Mandelsäurederivate zu generieren. Eine Zusammenfassung der isolierten Verbindungen ist in Schema 48 aufgeführt.



**Schema 48:** Zusammenfassung aller isolierten Verbindungen der Palladium-katalysierten Decarboxylierungs-Reaktionen.

Ebenso konnten verschiedene Glyoxalate eingesetzt werden, um die Variabilität des Systems zu erhöhen. Andere aktivierte Aldehyde zeigten ebenso das entsprechende Additionsprodukt. Einige der getesteten Arylcarbonsäuren zeigten eine Decarboxylierung, jedoch keine

Produktbildung, da entweder deren Nucleophilie oder die Elektrophilie des Glyoxalates nicht ausreichen, um eine Addition zu ermöglichen. Um dies auszuschließen wurden weiter aktivierte Aldehyde getestet, die jedoch auch sehr eingeschränkt mit dem vorhandenen System reagierten. Die aus den Eduktvariationen beobachteten Reaktivitäten lassen nur den Schluss zu, dass diese Methode nur mit starken Einschränkungen durchgeführt werden kann.

Im Grunde genommen hat jedes Edukt, Additiv oder sogar jede Reaktionsbedingung einen entscheidenden Anteil und Einfluss auf die Reaktion:

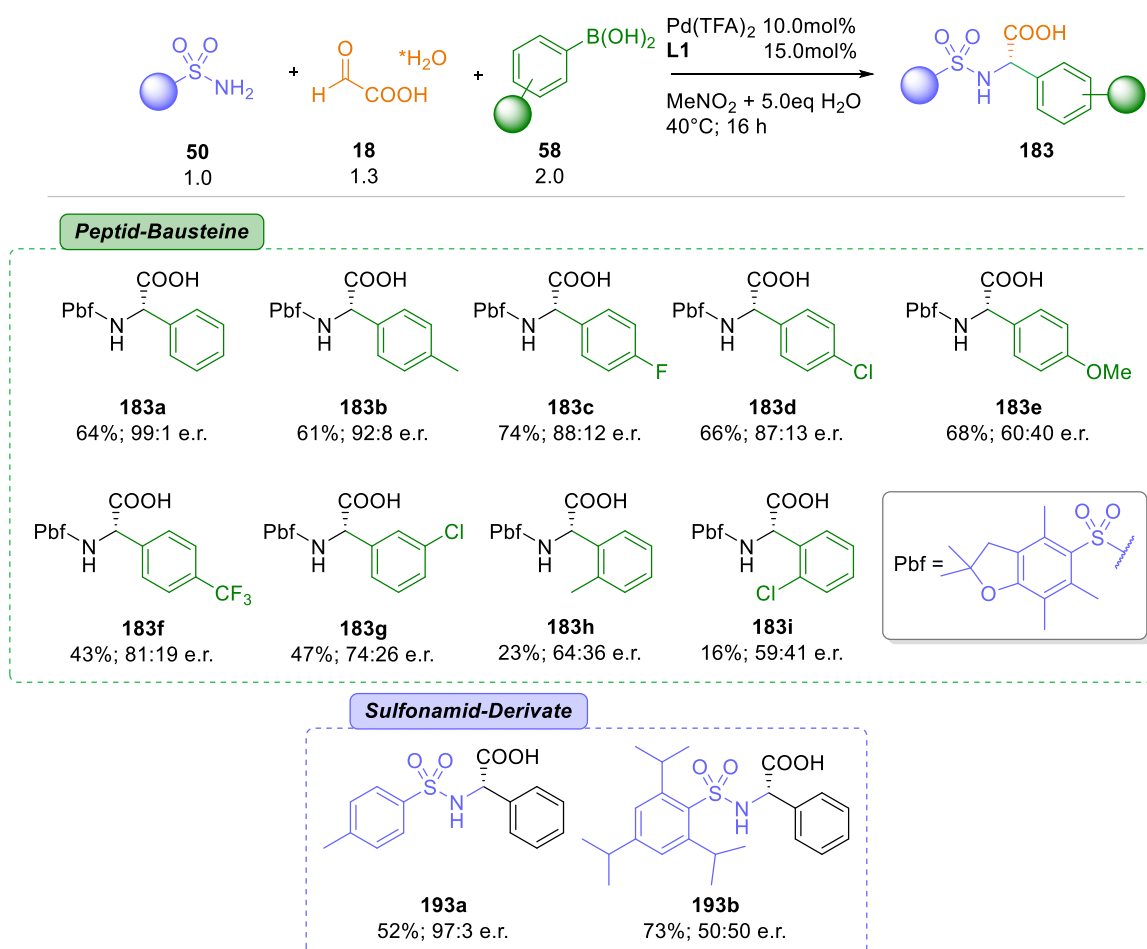
- Das Hauptedukt – die Arylcarbonsäure – muss mit mindestens einer in ortho-Position befindlichen elektronendonierenden Gruppe ausgestattet sein. Zusätzlich dürfen diese keine protischen Substituenten oder elektronenziehenden Gruppen besitzen.
- Die freie Glyoxylsäure kann nicht eingesetzt werden, ebenso wenig wie sterisch anspruchsvolle Glyoxalate.
- Als Palladium(II)-Quelle konnte nur Pd(TFA)<sub>2</sub> überzeugen, da andere Co-Liganden wie Acetat oder Pivalat die Reaktion zum Erliegen bringen.
- DMSO ist unverzichtbar, wobei dessen MPSO-Derivat noch gute Ausbeuten liefert. Der bidentate White-Ligand unterdrückt die Reaktion, obwohl dieser strukturell auf dem eben erwähnten MPSO basiert.
- Wasser sollte weitgehend vermieden werden, ebenso wie jedes andere protische Lösungsmittel

Dennoch konnte es ermöglicht werden, eine kleine Auswahl an Mandelsäure-Derivaten zu synthetisieren und diese Methode in die Klasse der Palladium-katalysierten Decarboxylierungen zu integrieren. Die Fortführung dieser Thematik ist jedoch aufgrund der Empfindlichkeit und den Einschränkungen schwierig.

Die ursprüngliche Überlegung eine enantioselektive Version dieser Methode zu etablieren, würde noch weitere Herausforderungen mit sich bringen. Die strukturelle Abhängigkeit des Systems von DMSO schränkt zusätzlich die Nutzung von chiralen Liganden und Auxiliaren ein. Somit scheint eine potentielle positive Weiterentwicklung dieser Methode unwahrscheinlich.

## 5.2 $\alpha$ -Arylglycine auf Arylboronsäure-Basis (Teil B)

Die enantioselective Synthese von den  $\alpha$ -Arylglycinen hingegen konnte erfolgreicher etabliert werden. Es gelang einige Arylboronsäuren zu chiralen  $\alpha$ -Arylglycinen umzusetzen. Alle isolierten Produkte sind in Schema 49 dargestellt.



**Schema 49:** Zusammenfassung aller auf Arylboronsäuren-basierter  $\alpha$ -Arylglycine-Derivate.

Ausgehend von der Zielsetzung wurde die Methode erfolgreich optimiert, um eine Auswahl an enantioselectiven  $\alpha$ -Arylglycinen zu generieren. Para-substituierte Arylboronsäuren zeigten dabei die besten Ausbeuten und Enantioselectivitäten. Wechselt der Substituent von *para*- zur *meta*-Position, sinken die Ausbeute und die Enantioselectivität etwas. In *ortho*-Position werden nur sehr geringe racemische Ausbeuten erhalten. Bei den Sulfonsäureamiden konnte lediglich eines als enantioselective Verbindung isoliert werden. Während der Optimierungsreaktionen sind sehr viele Aspekte und Indizien für das Reaktionsverhalten und dessen Mechanismus gesammelt worden. Anhand dieser Daten wurde ein potentieller Reaktionsmechanismus entwickelt, der die Komplexität des Reaktionssystems zu einem Großteil widerspiegelt. Dabei schien die freie Glyoxylsäure als Edukt selbst eines der größten Herausforderungen für die Reaktion zu sein. Der Vergleich mit vorherigen Arbeiten, die Glyoxalate anstatt der Glyoxylsäure

verwendet haben, zeigten, dass deren Bandbreite an einsetzbaren Edukten, deren Ausbeuten und Enantioselektivitäten nur wenig eingeschränkt wurden. Dieses System hingegen tolerierte sehr viel weniger Edukt-spezifische Einflüsse. Weiterhin spielte Wasser eine zentrale Rolle innerhalb des Mechanismus. Wasser ist an jeglicher Teilreaktion dieses Systems beteiligt, sei es als Reaktant oder als Nebenprodukt. Erstaunlicherweise ermöglichte Wasser überhaupt erst die enantioselektive Reaktion. Leider konnte man mit der elektronenreiche Arylboronsäure keine enantioselektive Reaktion durchführen. Fasst man die gewonnen Erkenntnisse zusammen, ergibt sich folgende Auflistung:

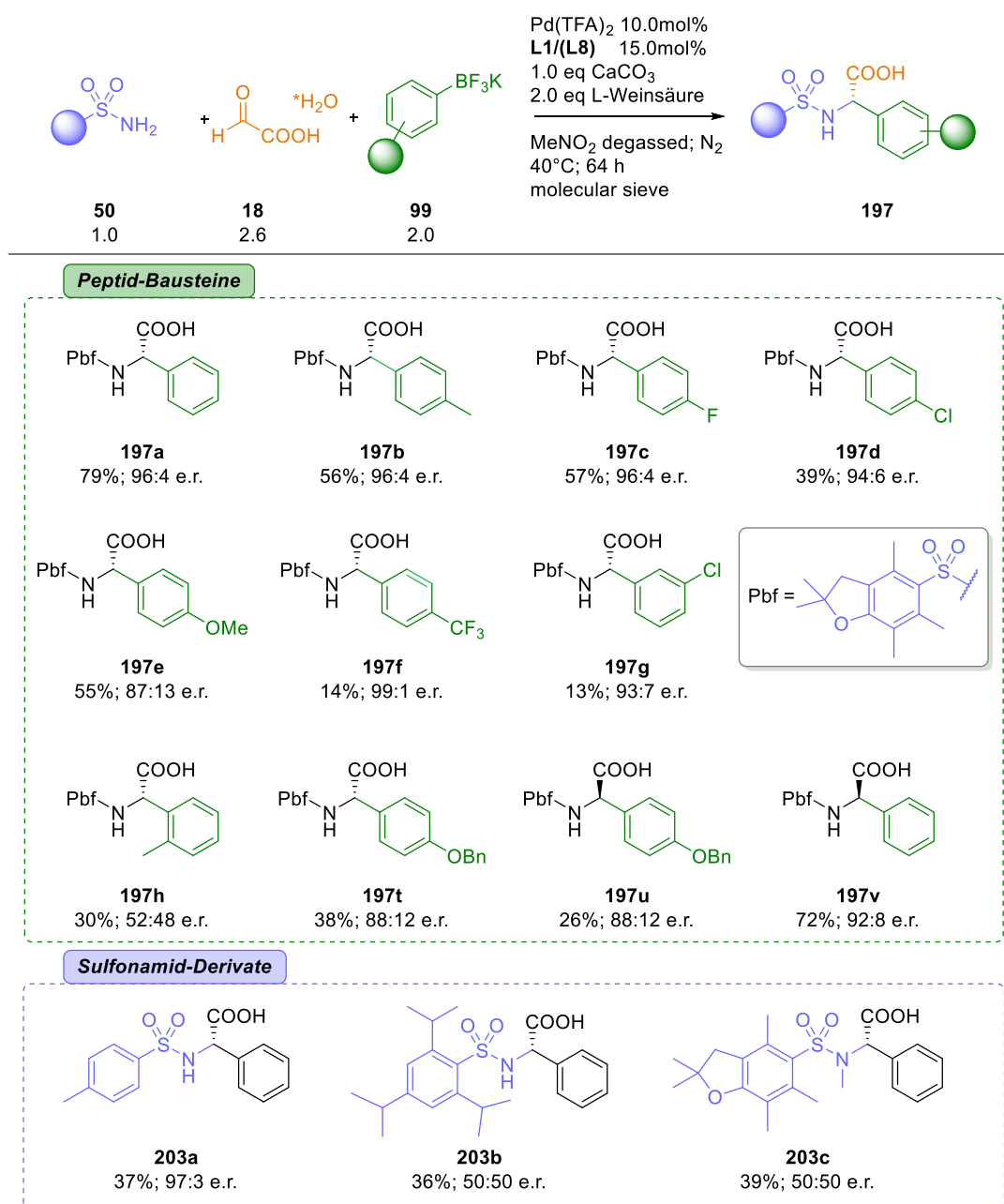
- Wasser – absolut wichtiger Bestandteil jeder Teilreaktion (Iminbildung, Hydrolyse rac. Hydrolyse Boroxin, Transmetallierung, Hydrolyse enan. Reaktion, Protodeborylierung). Aber auch hier gibt es ein Optimum. Zu viel Wasser senkt die Ausbeute und Enantioselektivität.
- pH-Wert – die Reaktion findet nur unter sauren Bedingungen statt, basische Zusätze stoppen die Reaktion. Bei zu hoher  $H^+$ -Konzentration wird die Protodeborylierung zu sehr gefördert. Es musste also ein pH-Wert Fenster eingehalten werden.
- Co-Liganden – ähnlich wie bei der vorherig behandelten Decarboxylierung wird auch bei diesem System nur  $Pd(TFA)_2$  als Palladiumquelle zugelassen, da ein reger Ligandenaustausch am Metallzentrum vorherrschen muss.
- Sterische Hinderung – es konnte erfreulicherweise ein Ligand gefunden werden, der die Reaktion enantioselektiv gestalten konnte. Dennoch, werden sterisch anspruchsvolle Arylboronsäuren eingesetzt, führte das zu einem Einbruch der Enantioselektivität und Ausbeute.
- Zeit – Wählte man eine zu hohe Reaktionszeit, setzte eine Racemisierung des Produktes ein, welche es zu vermeiden galt.
- Additive – wie bereits erwähnt lähmten basische Zusätze die Reaktion. Säurezusätze fördern hingegen lediglich die racemische Reaktion. Lewis-Säuren förderten ebenso nur den racemischen Reaktionsweg
- Lösungsmittel – hier konnten nur chlorierte Lösungsmittel und Nitromethan überzeugen, wobei Nitromethan bessere Ergebnisse generierte.
- Verfahrensweise – mit der Vorbildung des Katalysatorsystems konnte man einen Ausbeutegewinn erzielen.

Die Aspekte der Reaktionen und deren Einschränkungen zeigten sich ebenso bei den Sulfonsäureamiden. Es konnte nur ein Einzelnes enantioselektiv gebildet werden (**193a**). Erfreulicherweise konnte diese Verbindung kristallisiert werden, womit ein Nachweis der

absoluten Konfiguration der Arylglycine erbracht werden konnte. Zukünftige Synthesen und Anregungen erfolgen mit den ArylBF<sub>3</sub>K-Salzen aufgrund der thematischen Überlagerung.

### 5.3 $\alpha$ -Arylglycine auf ArylBF<sub>3</sub>K-Salz-Basis (Teil C)

An das vorherige Thema anknüpfend kann attestiert werden, dass die ArylBF<sub>3</sub>K-Salze sowohl Verbesserungen, aber auch neu entdeckte Probleme hervorbrachten, die es zunächst zu lösen galt. Dennoch gelang es die Auswahl an enantioselektiven  $\alpha$ -Arylglycinen um elektronen-reiche Aryle zu erweitern, was ein zentraler Punkt der Zielsetzung dieses Themas darstellte. In Schema 50 sind alle Ergebnisse des ArylBF<sub>3</sub>K-Salz-Themas zusammengefasst.



Schema 50: Zusammenfassung aller auf ArylBF<sub>3</sub>K-Salz-basierter  $\alpha$ -Arylglycine.

Alle  $\alpha$ -Arylglycinen konnten mit sehr guten Enantioselektivitäten gewonnen werden. Besonders hervorzuheben sind dabei die elektronenreichen  $\alpha$ -Arylglycine (197e), (197t) und (197u). Diese stellen die direkten Bausteine für einige in der Einleitung zu diesem Thema vorgestellten Wirkstoffe dar. Was die Sulfonsäureamide angeht, ist dieses System offenbar nicht geeignet. Es konnte erneut  $\alpha$ -Arylglycin (203a) mit einer hohen Enantioselektivität gewonnen werden, aber selbst mit den optimierten Bedingungen ließen sich nur Spuren an Produkt feststellen. Dennoch konnte eine Late-Stage-Funktionalisierung von Celecoxib erreicht werden, allerdings unter racemischen Bedingungen (ohne Katalysator). Die Reaktion mit Katalysator erzeugt ebenso nur Spuren des Produktes.

Wie bereits erwähnt führte der Einsatz von  $\text{ArylBF}_3\text{K}$ -Salzen zu neuen Problemen, die gelöst werden mussten. Dazu zählte die Eigenschaft weswegen diese Verbindungen überhaupt für dieses System erwogen wurden: den Slow-Release. Die Reaktivität des Gesamtsystems nahm stark ab und anfänglich wurden zwar exzellente Enantioselektivitäten, aber nur geringe Ausbeute erhalten. Diese galt es nun durch Optimierungen zu steigern. Nebenreaktionen die vorher im Hintergrund oder vermindert auftraten, wurden nun zu einem wichtigen Faktor. Die obige Liste wird nun mit den Aspekten der  $\text{ArylBF}_3\text{K}$ -Salze ergänzt:

- Verfahrensweise – ein weiterer zentraler Punkt war die Nutzung einer Stickstoffatmosphäre und das Entgasen des Lösungsmittels, was zu einem Stop der nachträglichen Racemisierung führte.
- Wasser – hier kommt die Hydrolyse des  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salzes hinzu, während die Boroxinhydrolyse wegfällt. Die Menge an benötigtem Wasser wird dennoch in Summe gesenkt.
- Löslichkeit – da jetzt Salze eingesetzt wurden, führte dies auch zu Problemen bei der Löslichkeit der Edukte. Es handelte sich zunächst erst mehr um eine Suspension als um eine Lösung.
- Reaktivität – der eigentliche Vorteil der gesenkten Reaktivität war die Durchführung von enantioselektiven Synthesen mit elektronenreichen Arylen. Jedoch wurde diese derart reduziert, dass die Ausbeuten massiv fielen.
- Fluorid – das freigesetzte Fluorid störte wohl auch zunehmend die Reaktion. Interessant ist jedoch anzumerken, dass keine Abnutzung der Glasgefäße mehr zu beobachten war.
- Hydrolyse – eine neue Teilreaktion wurde durch die  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz-Hydrolyse hinzugefügt, die aufgrund des „Fluorid-Abfalls“ und den anfänglich langsamen Schritt der KF-Abspaltung ein Problem darstellte.

Zunächst führte die durch die geringere Reaktivität erhöhte Reaktionszeit zur erneuten „Palladium-Schwarz“-Problematik. Ebenso kam die nachträgliche Racemisierung mehr zum Tragen. Daher wurde nicht nur das Lösungsmittel entgast, sondern die Reaktion unter



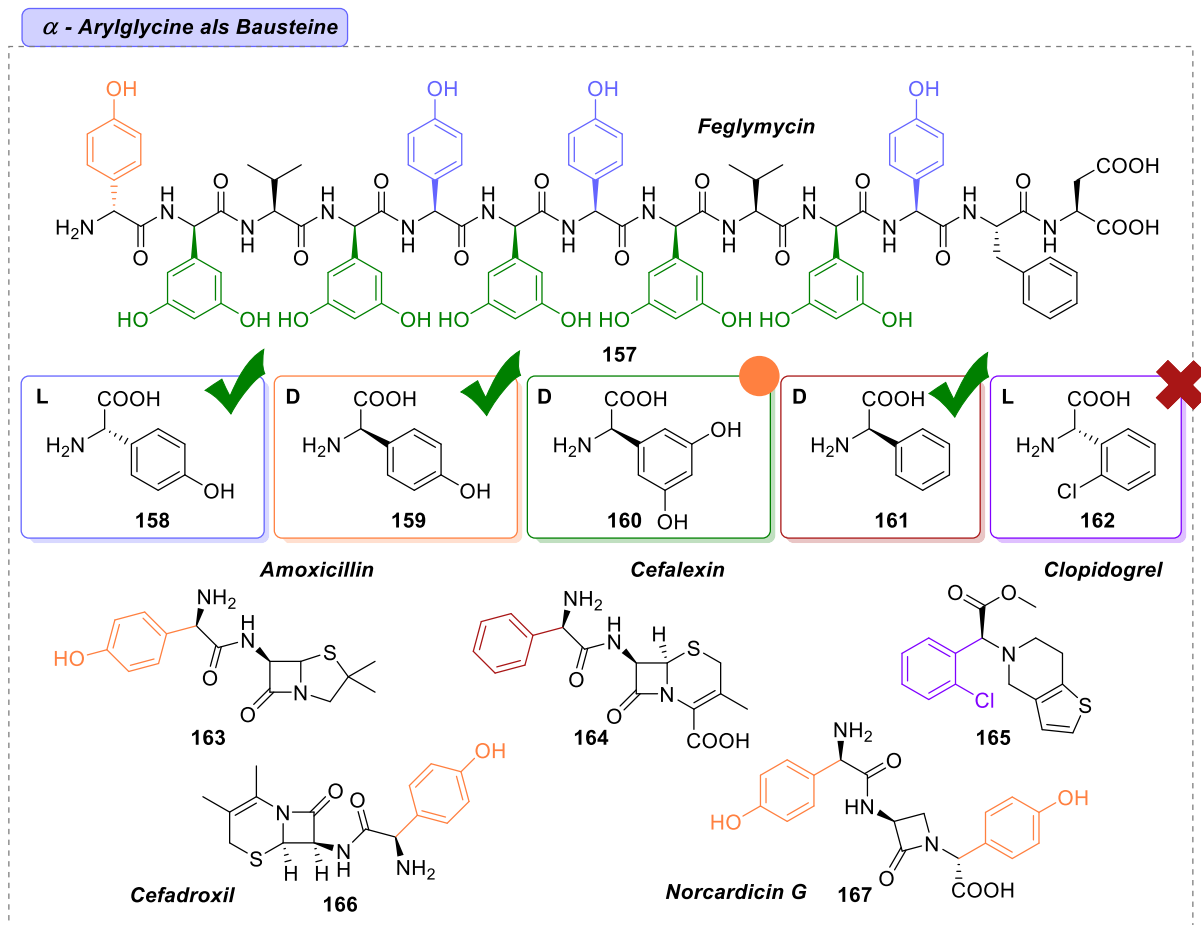
Stickstoffatmosphäre durchgeführt, was dazu führte, dass gar keine Racemisierung mehr eintrat. Die Zugabe an einer definierten Menge an Wasser, wie es bei den Arylboronsäuren der Fall war, war nicht mehr zielführend. Es wurde hingegen mehr Äquivalente des Glyoxylsäure-Hydrats eingesetzt, um einerseits die Iminbildung und andererseits die Hydrolyse des  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salzes zu fördern. Die Hydrolyse war ebenso ein wichtiger Punkt der Optimierung. Das durch die Hydrolyse freiwerdende HF sollte abgefangen werden, was jedoch durch die Basizität der eingesetzten Additive zu einem Stillstand der Reaktion führte. Weiterhin ergab sich aus der Literatur, dass der Schritt der KF-Abspaltung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz-Hydrolyse darstellt. Es musste also ein Weg gefunden werden unter sauren Bedingungen die KF-Abspaltung zu fördern und das daraus entstehende HF abzufangen ohne dabei zu basische Fluor-Scavenger einzusetzen. Die Lösung lieferte indirekt die Methode der  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz-Hydrolyse selbst. Es wurde Weinsäure als Fällungsreagenz für überschüssiges KF verwendet. Dieser Gedanke wurde auf unser System übertragen und führte zunächst zu keiner Ausbeutesteigerung, da Fluorid noch abgefangen werden musste. Dazu wurde ironischerweise Kalk verwendet, der einerseits das Fluorid abfangen und andererseits den Säureeintrag der Weinsäure kompensieren sollte. Wurde das durch die Neutralisation freigesetzte Wasser nun auch noch durch Molsieb abgefangen, konnte unser optimiertes System erhalten werden. Dazu wurden alle Aspekte der Reaktion berücksichtigt. Dennoch konnte via NMR bestimmt werden, dass die Reaktion trotz des Vorhandenseins aller Edukte zum Erliegen kommt.

Obwohl sehr viele Aspekte berücksichtigt wurden, stellen sich nach wie vor zwei Fragen: Einerseits, wie kommt genau die enantioselektive Steuerung zustande, beziehungsweise inwiefern nähert und bindet das *in situ* gebildete Imin an das Metallzentrum? Zum anderen, wie kann sämtliches Fluorid abgefangen werden, ohne dabei den pH-Wert zu beeinflussen und die Reaktion rührfähig zu halten?

Zukünftige Arbeiten könnten erneut der Einsatz von Glaspulver beziehungsweise Quarzsand mit verschiedenen Korngrößen als Fluor-Scavenger im Fokus haben, in Kombination mit einer geringeren Menge an  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salz. Da jetzt die Einflussfaktoren bekannt sind, könnte das System genauer zugeschnitten werden und so die Variabilität des Systems erweitern. Weiterhin könnte eine genauere Klärung des Mechanismus für ein besseres Verständnis der Reaktion und eine dementsprechende weitere Optimierung führen. Eine Möglichkeit das System weiter zu verbessern, wäre eine Klärung der pH-Problematik, welche durch pH-Wert-Messungen während des Reaktionsverlaufs ermöglicht werden könnte.

Als weiteren Punkt für zukünftige Arbeiten könnte die Synthese des Bausteins (**160**) sein (s. Abb. **10**). Mit allen generierten Feglymycin-Bausteinen könnte anschließend eine Festphasensynthese durchgeführt werden, um die Anwendbarkeit dieser Methode zu unterstreichen. In bisherigen

Arbeiten konnte bereits gezeigt werden, dass eine Entschützung der Pbf-Gruppe unkompliziert möglich ist. Der Weg der Sulfonsäureamide wird allerdings nur schwer möglich sein.



**Abbildung 10:** Zusammenfassung der erreichten Ziele der  $\alpha$ -Arylglycin-Synthese. Grüner Haken = enantioselektiv isoliert; orangener Kreis = zukünftiges Ziel; rotes Kreuz = racemisch isoliert.

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass die in Teil (B) und (C) beschriebene Methode eine Erweiterung der enantioselektiven Multikomponentenreaktionen darstellt. Mit der in der vorliegenden Arbeit gezeigten enantioselektive Synthese von *N*-geschützten  $\alpha$ -Arylglycinen eröffnet sich die Möglichkeit, modifizierte Peptidketten zu synthetisieren, welche potentiell für pharmakologische Forschung verwendet werden könnten. Wenn es gelingen sollte, die Bandbreite an Edukten für dieses System zu erhöhen, würde dies in gleichen Maßen einen Baukasten unnatürlicher Arylglycine für die Festphasensynthese schaffen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Cox, M. & Nelson, D. *Lehninger Principles of Biochemistry*. Wh Freeman vol. 5 (2000).
2. Hughes, A. B. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry, Protection Reactions, Medicinal Chemistry, Combinatorial Synthesis*. (John Wiley & Sons, 2011).
3. Tsomaia, N. Peptide therapeutics: Targeting the undruggable space. *Eur. J. Med. Chem.* **94**, 459–470 (2015).
4. Lutz, S. Beyond directed evolution—semi-rational protein engineering and design. *Curr. Opin. Biotechnol.* **21**, 734–743 (2010).
5. Van Bambeke, F., Van Laethem, Y., Courvalin, P. & Tulkens, P. M. Glycopeptide Antibiotics: from Conventional Molecules to New Derivatives. *Drugs* **64**, 913–936 (2004).
6. Férir, G. *et al.* Feglymycin, a unique natural bacterial antibiotic peptide, inhibits HIV entry by targeting the viral envelope protein gp120. *Virology* **433**, 308–319 (2012).
7. Nájera, C. & Sansano, J. M. Catalytic Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids. *Chem. Rev.* **107**, 4584–4671 (2007).
8. Marqués-López, E. & Herrera, R. P. Multicomponent Reactions with Organoboron Compounds. in *Multicomponent Reactions* 127–148 (2015). doi:10.1002/9781118863992.ch4.
9. Lee, D., Sello, J. K. & Schreiber, S. L. Pairwise Use of Complexity-Generating Reactions in Diversity-Oriented Organic Synthesis. *Org. Lett.* **2**, 709–712 (2000).
10. Kümmerer, K. *Nachhaltige Chemie—das künftige Leitbild*. *Angewandte Chemie* vol. 129 16640–16641 (Wiley Online Library, 2017).
11. Höfer, R. & Bigorra, J. Green chemistry—a sustainable solution for industrial specialties applications. *Green Chem* **9**, 203–212 (2007).
12. Ugi, I., Dömling, A. & Hörl, W. Multicomponent reactions in organic chemistry. *Endeavour* **18**, 115–122 (1994).
13. Dömling, A. & Ugi, I. Multicomponent reactions with isocyanides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **39**, 3168–3210 (2000).

14. Zhu, J. & Bienaymé, H. *Multicomponent reactions*. (John Wiley & Sons, 2006).
15. Tietze, L. F. Domino reactions in organic synthesis. *Chem. Rev.* **96**, 115–136 (1996).
16. Hayashi, Y. Pot economy and one-pot synthesis. *Chem. Sci.* **7**, 866–880 (2016).
17. Weber, L., Illgen, K. & Almstetter, M. Discovery of new multi component reactions with combinatorial methods. *Synlett* **1999**, 366–374 (1999).
18. Blicke, F. F. The Mannich Reaction. *Org. React.* **1**, 303–341 (1942).
19. Laue, T., Plagens, A., Laue, T. & Plagens, A. Strecker-Synthese. *Namen- Schlagwort-Reakt. Org. Chem.* 299–300 (1994).
20. Dömling, A. & Ugi, I. Multicomponent reactions with isocyanides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **39**, 3168–3210 (2000).
21. Anastas, P. T. & Warner, J. C. Principles of green chemistry. *Green Chem. Theory Pract.* **29**, (1998).
22. Tan, D. S. Diversity-oriented synthesis: exploring the intersections between chemistry and biology. *Nat. Chem. Biol.* **1**, 74–84 (2005).
23. Beisel, T. & Manolikakes, G. A Palladium-Catalyzed Three-Component Synthesis of Arylmethylsulfonamides. *Synthesis* **48**, 379–386 (2015).
24. Beisel, T., Diehl, A. M. & Manolikakes, G. Palladium-Catalyzed Enantioselective Three-Component Synthesis of  $\alpha$ -Arylglycines. *Org. Lett.* **18**, 4116–4119 (2016).
25. KamalaJyotsna, G., Srikanth, S., Ratnaparkhi, V. & Ichhora, B. R. Reaction calorimetry as a tool for thermal risk assessment and improvement of safe scalable chemical processes. *Inorg Chem Indian J* **12**, 1–14 (2017).
26. Hantzsch, A. Ueber die synthese pyridinartiger verbindungen aus acetessigäther und aldehydammoniak. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **215**, 1–82 (1882).
27. Uhl, W., Kyriatsoulis, A., Uhl, W. & Kyriatsoulis, A. Pyrrol-Synthese: Paal-Knorr; Hantzsch. *Namen- Schlagwortreaktionen Org. Chem.* 230–232 (1984).
28. Carrow, B. P. & Hartwig, J. F. Distinguishing between pathways for transmetalation in Suzuki–Miyaura reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 2116–2119 (2011).

29. Biginelli, P. Ueber aldehyduramide des acetessigäthers. II. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **24**, 2962–2967 (1891).
30. Mannich, C. & Krösche, W. Ueber ein kondensationsprodukt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **250**, 647–667 (1912).
31. Banfi, L., Guanti, G. & Riva, R. Passerini multicomponent reaction of protected  $\alpha$ -aminoaldehydes as a tool for combinatorial synthesis of enzyme inhibitors. *Chem. Commun.* 985–986 (2000).
32. Kreye, O. Zyklisierende und verzweigende mehrfach Ugi-Reaktionen. (2009).
33. Petasis, N. A. & Akritopoulou, I. The boronic acid mannich reaction: A new method for the synthesis of geometrically pure allylamines. *Tetrahedron Lett.* **34**, 583–586 (1993).
34. Acids, B. *Preparation and Applications in Organic Synthesis Medicine and Materials*. (Wiley-VCH, Weinheim, 2011).
35. Candeias, N. R., Montalbano, F., Cal, P. M. S. D. & Gois, P. M. P. Boronic Acids and Esters in the Petasis-Borono Mannich Multicomponent Reaction. *Chem. Rev.* **110**, 6169–6193 (2010).
36. Beisel, T. Entwicklung neuer Multikomponentenreaktionen zur Synthese von Amin- und  $\alpha$ -Aminosäurederivaten. (Dissertation, Frankfurt am Main, Johann Wolfgang Goethe-Universität, 2016, 2016).
37. Berg, J. M., Tymoczko, J. L. & Stryer, L. *Biochemistry, 7th edn WH Freeman, New York; dt. (2007) Biochemie, 5.* (Spektrum, Heidelberg, 2011).
38. Sugiura, M., Hirano, K. & Kobayashi, S.  $\alpha$ -Aminoallylation of aldehydes with ammonia: Stereoselective synthesis of homoallylic primary amines. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 7182–7183 (2004).
39. Naskar, D., Roy, A., Seibel, W. L., West, L. & Portlock, D. E. The synthesis of aza- $\beta$ -lactams via tandem Petasis–Ugi multi-component condensation and 1, 3-diisopropylcarbodiimide (DIC) condensation reaction. *Tetrahedron Lett.* **44**, 6297–6300 (2003).

40. Berrée, F., Debache, A., Marsac, Y. & Carboni, B. A new access to 2-hydroxymorpholines through a three-component Petasis coupling reaction. *Tetrahedron Lett.* **42**, 3591–3594 (2001).
41. Southwood, T. J., Curry, M. C. & Hutton, C. A. Factors affecting the efficiency and stereoselectivity of  $\alpha$ -amino acid synthesis by the Petasis reaction. *Tetrahedron* **62**, 236–242 (2006).
42. Cannillo, A. *et al.* Fast Synthesis of Complex Enantiopure Heterocyclic Scaffolds by a Tandem Sequence of Simple Transformations on  $\alpha$ -Hydroxyaldehydes. *Chem. Eur. J.* **19**, 9127–9131 (2013).
43. Cannillo, A. *et al.* From Enantiopure Hydroxyaldehydes to Complex Heterocyclic Scaffolds: Development of Domino Petasis/Diels–Alder and Cross-Metathesis/Michael Addition Reactions. *Chem. Eur. J.* **20**, 12133–12143 (2014).
44. Clayden, J., Greeves, N. & Warren, S. *Organic chemistry*. (Oxford university press, 2012).
45. Hellwich, K.-H. & Hellwich, K.-H. Stereochemie. *Stereochemie—Grundbegriffe* 76–76 (2002).
46. Xie, Y.-W. *et al.* Asymmetric Petasis reaction for the synthesis of chiral  $\alpha$ - and  $\beta$ -butadienyl amines. *Chem. Commun.* **57**, 2364–2367 (2021).
47. Wu, P., Givskov, M. & Nielsen, T. E. Reactivity and Synthetic Applications of Multicomponent Petasis Reactions. *Chem. Rev.* **119**, 11245–11290 (2019).
48. Thaima, T. & Pyne, S. G. Regioselective and diastereoselective borono-mannich reactions with pinacol allenylboronate. *Org. Lett.* **17**, 778–781 (2015).
49. Koolmeister, T., Södergren, M. & Scobie, M. The first example of chiral induction using homochiral boronic esters in the Petasis reaction. *Tetrahedron Lett.* **43**, 5969–5970 (2002).
50. Yamaoka, Y., Miyabe, H. & Takemoto, Y. Catalytic enantioselective Petasis-type reaction of quinolines catalyzed by a newly designed thiourea catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 6686–6687 (2007).

51. Lou, S. & Schaus, S. E. Asymmetric Petasis Reactions Catalyzed by Chiral Biphenols. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 6922–6923 (2008).
52. Beisel, T. & Manolikakes, G. Palladium-Catalyzed Enantioselective Three-Component Synthesis of  $\alpha$ -Substituted Amines. *Org. Lett.* **17**, 3162–3165 (2015).
53. Dou, X.-Y., Shuai, Q., He, L.-N. & Li, C.-J. Rhodium-catalyzed arylation of  $\alpha$ -amido sulfones with arylboronic acids in a water–toluene biphasic system. *Inorganica Chim. Acta* **369**, 284–287 (2011).
54. Md, A. B., Suzuki, Y. & Sato, M. Rh–N-Heterocyclic Carbene (NHC) Complex-Catalyzed Addition of Phenylboronic Acid to N-Sulfonyl and N-Phosphinoyl Aldimines. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **56**, 973–976 (2008).
55. Liao, Y.-X. & Hu, Q.-S. CuCl/bipyridine-catalyzed addition reactions of arylboroxines with aldehydes,  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones, and N-tosyl aldimines. *J. Org. Chem.* **76**, 7602–7607 (2011).
56. Yu, A., Wu, Y., Cheng, B., Wei, K. & Li, J. A Mild, One-Pot Synthesis of Arylamines via Palladium-Catalyzed Addition of Aryl Aldehydes with Amines and Arylboronic Acids in Water. *ChemInform* **40**, no-no (2009).
57. Zhang, Q. *et al.* Palladium-catalyzed addition of arylboronic acids to N-tosylarylimines. *Synlett* **2008**, 935–939 (2008).
58. Dai, H. & Lu, X. Palladium (II)/2, 2'-bipyridine-catalyzed addition of arylboronic acids to N-tosyl-aryldimines. *Tetrahedron Lett.* **50**, 3478–3481 (2009).
59. Frauenlob, R., García, C., Bradshaw, G. A., Burke, H. M. & Bergin, E. A copper-catalyzed Petasis reaction for the synthesis of tertiary amines and amino esters. *J. Org. Chem.* **77**, 4445–4449 (2012).
60. Schneider, A. E. & Manolikakes, G. Bi (OTf) <sub>3</sub>-catalyzed three-component synthesis of amidomethylarenes and-heteroarenes. *Synlett* **24**, 2057–2060 (2013).
61. Halli, J. & Manolikakes, G. Iron-Catalyzed Three-Component Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7471–7475 (2013).

62. Beisel, T. & Manolikakes, G. A Lewis Acid Palladium(II)-Catalyzed Three-Component Synthesis of  $\alpha$ -Substituted Amides. *Org. Lett.* **15**, 6046–6049 (2013).
63. Schneider, A. E., Beisel, T., Shemet, A. & Manolikakes, G. Bi (OTf) 3-catalyzed three-component synthesis of  $\alpha$ -amino acid derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **12**, 2356–2359 (2014).
64. Schneider, A. E. & Manolikakes, G. Bi (OTf) 3-Catalyzed Multicomponent  $\alpha$ -Amidoalkylation Reactions. *J. Org. Chem.* **80**, 6193–6212 (2015).
65. Beisel, T. & Manolikakes, G. A Palladium-Catalyzed Three-Component Synthesis of Arylmethylsulfonamides. *Synthesis* **48**, 379–386 (2016).
66. Beisel, T. *et al.* 3-Component synthesis of  $\alpha$ -substituted sulfonamides via Brønsted acid-catalyzed C (sp<sup>3</sup>)-H bond functionalization of 2-alkylazaarenes. *Org. Biomol. Chem.* **14**, 5525–5528 (2016).
67. Diehl, A., Ouadoudi, O., Andreadou, E. & Manolikakes, G. Sulfonamides as Amine Component in the Petasis-Borono Mannich Reaction: A Concise Synthesis of  $\alpha$ -Aryl- and  $\alpha$ -Alkenylglycine Derivatives-. *Synthesis* **50**, 3936–3946 (2018).
68. Diehl, A. M. & Manolikakes, G. Palladium-Catalyzed Decarboxylative Three-Component Synthesis of  $\alpha$ -Arylglycines: Replacing Boronic with Carboxylic Acids in the Petasis Reaction. *ChemCatChem* **12**, 3463–3466 (2020).
69. Steinborn, D. *Grundlagen der metallorganischen Komplexkatalyse*. (Springer, 2007).
70. Wiberg, E. *Lehrbuch der anorganischen Chemie: mit einem Anhang: Chemiegeschichte*. (Walter de Gruyter, 2011).
71. Elschenbroich, C. *Teubner Studienbücher Chemie: Organometallchemie, Vol. 6., überarbeitete Auflage*. (Vieweg+ Teubner Verlag, Wiesbaden, 2008).
72. Maluenda, I. & Navarro, O. Recent Developments in the Suzuki-Miyaura Reaction: 2010–2014. *Molecules* **20**, 7528–7557 (2015).
73. Heck, R. F. & Nolley Jr, J. P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *J. Org. Chem.* **37**, 2320–2322 (1972).



74. Miyaura, N., Yamada, K. & Suzuki, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Lett.* **20**, 3437–3440 (1979).
75. King, A. O., Okukado, N. & Negishi, E. Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 683 (1977) doi:10.1039/c39770000683.
76. Sonogashira, K. Development of Pd–Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp<sup>2</sup>-carbon halides. *J. Organomet. Chem.* **653**, 46–49 (2002).
77. Tamao, K., Sumitani, K. & Kumada, M. Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4374–4376 (1972).
78. Milstein, D. & Stille, J. K. A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 3636–3638 (1978).
79. Beccalli, E. M., Brogini, G., Martinelli, M. & Sottocornola, S. C–C, C–O, C–N bond formation on sp<sup>2</sup> carbon by Pd (II)-catalyzed reactions involving oxidant agents. *Chem. Rev.* **107**, 5318–5365 (2007).
80. Sehnal, P., Taylor, R. J. & Fairlamb, I. J. Emergence of palladium (IV) chemistry in synthesis and catalysis. *Chem. Rev.* **110**, 824–889 (2010).
81. Hatanaka, Y. & Hiyama, T. Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by a palladium catalyst and tris (diethylamino) sulfonium difluorotrimethylsilicate. *J. Org. Chem.* **53**, 918–920 (1988).
82. Liu, J. *et al.* Direct Synthesis of Aryl Ketones by Palladium-Catalyzed Desulfinate Addition of Sodium Sulfinates to Nitriles. *Chem. Eur. J.* **17**, 7996–7999 (2011).

83. Rydfjord, J. *et al.* Decarboxylative Palladium(II)-Catalyzed Synthesis of Aryl Amidines from Aryl Carboxylic Acids: Development and Mechanistic Investigation. *Chem. - Eur. J.* **19**, 13803–13810 (2013).
84. Miao, T. & Wang, G.-W. Synthesis of ketones by palladium-catalysed desulfitative reaction of arylsulfonic acids with nitriles. *Chem. Commun.* **47**, 9501–9503 (2011).
85. Gooßen, L. J., Rodríguez, N. & Gooßen, K. Carboxylic acids as substrates in homogeneous catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 3100–3120 (2008).
86. Cornella, J. & Larrosa, I. Decarboxylative carbon-carbon bond-forming transformations of (hetero) aromatic carboxylic acids. *Synthesis* **44**, 653–676 (2012).
87. Daley, R. A., Morrenzin, A. S., Neufeldt, S. R. & Topczewski, J. J. Gold catalyzed decarboxylative cross-coupling of iodoarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **142**, 13210–13218 (2020).
88. Moritani, I. & Fujiwara, Y. Aromatic substitution of styrene-palladium chloride complex. *Tetrahedron Lett.* **8**, 1119–1122 (1967).
89. Fujiwara, Y., Moritani, I., Matsuda, M. & Teranishi, S. Aromatic substitution of styrene-palladium chloride complex. II effect of metal acetate. *Tetrahedron Lett.* **9**, 633–636 (1968).
90. Fujiwara, Y., Moritani, I., Danno, S., Asano, R. & Teranishi, S. Aromatic substitution of olefins. VI. Arylation of olefins with palladium (II) acetate. *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7166–7169 (1969).
91. Heck, R. F. Allylation of aromatic compounds with organopalladium salts. *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5531–5534 (1968).
92. Zhao, L. & Lu, X. PdII-catalyzed cyclization of alkynes containing aldehyde, ketone, or nitrile groups initiated by the acetoxypalladation of alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**, 4343–4345 (2002).
93. Tsukamoto, H. & Kondo, Y. Palladium (II)-catalyzed annulation of alkynes with ortho-ester-containing phenylboronic acids. *Org. Lett.* **9**, 4227–4230 (2007).

94. Luo, Y. & Wu, J. Palladium-catalyzed decarboxylative 1,2-addition of carboxylic acids to aldehydes or imines. *Chem. Commun.* **46**, 3785 (2010).
95. Axelsson, L. *et al.* An improved palladium (II)-catalyzed method for the synthesis of aryl ketones from aryl carboxylic acids and organonitriles. *Tetrahedron Lett.* **55**, 2376–2380 (2014).
96. Skillinghaug, B. & Skö, C. Id, J Rydfjord, F Svensson, M Behrends, J Sä, vmarker, PJR Sjö, berg, M Larhed. *J Org Chem* **79**, 12018 (2014).
97. Rydfjord, J. Palladium (II)-Catalyzed Addition Reactions: Synthesis of Aryl Amidines and Aryl Ketones. (Acta Universitatis Upsaliensis, 2017).
98. Lindh, J., Sjöberg, P. J. R. & Larhed, M. Synthesis of Aryl Ketones by Palladium(II)-Catalyzed Decarboxylative Addition of Benzoic Acids to Nitriles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 7733–7737 (2010).
99. Rodríguez, N. & Goossen, L. J. Decarboxylative coupling reactions: a modern strategy for C–C-bond formation. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 5030 (2011).
100. Hoover, J. M. Mechanistic Aspects of Copper-Catalyzed Decarboxylative Coupling Reactions of (Hetero) Aryl Carboxylic Acids. *Comments Inorg. Chem.* **37**, 169–200 (2017).
101. Dupuy, S., Lazreg, F., Slawin, A. M., Cazin, C. S. & Nolan, S. P. Decarboxylation of aromatic carboxylic acids by gold (I)-N-heterocyclic carbene (NHC) complexes. *Chem. Commun.* **47**, 5455–5457 (2011).
102. Dickstein, J. S., Curto, J. M., Gutierrez, O., Mulrooney, C. A. & Kozlowski, M. C. Mild Aromatic Palladium-Catalyzed Protodecarboxylation: Kinetic Assessment of the Decarboxylative Palladation and the Protodepalladation Steps. *J. Org. Chem.* **78**, 4744–4761 (2013).
103. Dickstein, J. S., Mulrooney, C. A., O'Brien, E. M., Morgan, B. J. & Kozlowski, M. C. Development of a Catalytic Aromatic Decarboxylation Reaction. *Org. Lett.* **9**, 2441–2444 (2007).

104. Myers, A. G., Tanaka, D. & Mannion, M. R. Development of a Decarboxylative Palladation Reaction and Its Use in a Heck-type Olefination of Arene Carboxylates. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 11250–11251 (2002).
105. Tanaka, D., Romeril, S. P. & Myers, A. G. On the mechanism of the palladium (II)-catalyzed decarboxylative olefination of arene carboxylic acids. Crystallographic characterization of non-phosphine palladium (II) intermediates and observation of their stepwise transformation in Heck-like processes. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 10323–10333 (2005).
106. Tanaka, D. & Myers, A. G. Heck-type arylation of 2-cycloalken-1-ones with arylpalladium intermediates formed by decarboxylative palladation and by aryl iodide insertion. *Org. Lett.* **6**, 433–436 (2004).
107. Darses, S. & Genet, J.-P. Potassium Organotrifluoroborates: New Perspectives in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **108**, 288–325 (2008).
108. Molander, G. & Canturk, B. Organotrifluoroborates and Monocoordinated Palladium Complexes as Catalysts—A Perfect Combination for Suzuki–Miyaura Coupling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 9240–9261 (2009).
109. Molander, G. A. & Ellis, N. Organotrifluoroborates: Protected Boronic Acids That Expand the Versatility of the Suzuki Coupling Reaction. *Acc. Chem. Res.* **40**, 275–286 (2007).
110. Bellina, F., Carpita, A. & Rossi, R. Palladium catalysts for the Suzuki cross-coupling reaction: an overview of recent advances. *Synthesis* **2004**, 2419–2440 (2004).
111. Abarca, B. *et al.* Synthesis of novel triazolopyridylboronic acids and esters. Study of potential application to Suzuki-type reactions. *Tetrahedron* **60**, 4887–4893 (2004).
112. Knapp, D. M., Gillis, E. P. & Burke, M. D. A general solution for unstable boronic acids: slow-release cross-coupling from air-stable MIDA boronates. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 6961–6963 (2009).

113. Kinzel, T., Zhang, Y. & Buchwald, S. L. A new palladium precatalyst allows for the fast Suzuki–Miyaura coupling reactions of unstable polyfluorophenyl and 2-heteroaryl boronic acids. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 14073–14075 (2010).
114. Billingsley, K. L. & Buchwald, S. L. A General and Efficient Method for the Suzuki–Miyaura Coupling of 2-Pyridyl Nucleophiles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 4695–4698 (2008).
115. Dick, G. R., Woerly, E. M. & Burke, M. D. A General Solution for the 2-Pyridyl Problem. *Angew. Chem.* **124**, 2721–2726 (2012).
116. Hodgson, P. B. & Salingue, F. H. The preparation of a stable 2-pyridylboronate and its reactivity in the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction. *Tetrahedron Lett.* **45**, 685–687 (2004).
117. Nakamura, M., Matsuo, K., Ito, S. & Nakamura, E. Iron-catalyzed cross-coupling of primary and secondary alkyl halides with aryl Grignard reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 3686–3687 (2004).
118. Czaplik, W. M., Mayer, M., Cvengroš, J. & von Wangelin, A. J. Coming of Age: Sustainable Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *ChemSusChem Chem. Sustain. Energy Mater.* **2**, 396–417 (2009).
119. Lennox, A. J. J. *Organotrifluoroborate Preparation, Coupling and Hydrolysis*. (Springer International Publishing, 2013). doi:10.1007/978-3-319-01134-9.
120. Diehl, A. M. Untersuchung von Multikomponentenreaktionen zur Darstellung unnatürlicher Glycinderivate. (Technische Universität Kaiserslautern, 2022).
121. Smith, A. L. Cyclandelate (Cyclospasmol)\* in the Treatment of Peripheral Circulatory Diseases. *Angiology* vol. 16 1–7 (1965).
122. Gore, A. *et al.* Synergism Between Anticholinergic and Oxime Treatments Against Sarin-Induced Ocular Insult in Rats. *Toxicol. Sci.* **146**, 301–310 (2015).
123. Poterała, M., Dranka, M. & Borowiecki, P. Chemoenzymatic Preparation of Enantiomerically Enriched (R)-(-)-Mandelic Acid Derivatives: Application in the Synthesis of the Active Agent Pemoline. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2290–2304 (2017).

124. Diener, H.-C. *et al.* Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **364**, (2004).
125. Firestone, R. A., Fahey, J. L., Maciejewicz, N. S., Patel, G. S. & Christensen, B. G. Total synthesis of (.+.-)-1-carbacefoxitin and -cefamandole and (.+.-)-1-oxacefamandole. *J. Med. Chem.* **20**, 551–556 (1977).
126. Terreni, M. *et al.* Modulation of penicillin acylase properties via immobilization techniques: one-pot chemoenzymatic synthesis of cephamandole from cephalosporin C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 2429–2432 (2001).
127. Gathergood, N., Zhuang, W. & Jørgensen, K. A. Catalytic Enantioselective Friedel–Crafts Reactions of Aromatic Compounds with Glyoxylate: A Simple Procedure for the Synthesis of Optically Active Aromatic Mandelic Acid Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 12517–12522 (2000).
128. Bigi, F., Sartori, G., Maggi, R., Cantarelli, E. & Galaverna, G. Synthesis of optically active 4-hydroxymandelic acid and derivatives via Regio- and Stereoselective Friedel–Crafts alkylation. *Tetrahedron Asymmetry* **4**, 2411–2414 (1993).
129. Aikawa, K., Hioki, Y., Shimizu, N. & Mikami, K. Catalytic Asymmetric Synthesis of Stable Oxetenes via Lewis Acid-Promoted [2 + 2] Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 20092–20095 (2011).
130. Schlosser, M. *Organometallics in synthesis: third manual*. (John Wiley & Sons, 2013).
131. Fraunhoffer, K. J. & White, M. C. *syn*-1,2-Amino Alcohols via Diastereoselective Allylic C–H Amination. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 7274–7276 (2007).
132. Chen, M. S., Narayanasamy, P., Labenz, N. A. & White, M. C. Serial Ligand Catalysis: A Highly Selective Allylic C–H Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 6970–6971 (2005).
133. Tailhades, J. Arylglycine: A Focus on Amino Acid Preparation and Peptide Synthesis. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **28**, 10 (2022).

134. Carpino, L. A. *et al.* The 2,2,4,6,7-pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl group (Pbf) as arginine side chain protectant. *Int. J. Rapid Publ. Prelim.* **34**, 7829–7832 (1993).
135. Geddes, A. M., Klugman, K. P. & Rolinson, G. N. Introduction: historical perspective and development of amoxicillin/clavulanate. *Int. J. Antimicrob. Agents* **30**, 109–112 (2007).
136. World Health Organization. *Critically important antimicrobials for human medicine.* (World Health Organization, 2019).
137. Plosker, G. L. & Lyseng-Williamson, K. A. Clopidogrel: A Review of its Use in the Prevention of Thrombosis. *Drugs* **67**, 613–646 (2007).
138. Townsend, C. A. & Wilson, B. A. The role of nocardicin G in nocardicin A biosynthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 3320–3321 (1988).
139. Dettner, F. *et al.* Totalsynthese des antiviralen Peptidantibiotikums Feglymycin. *Angew. Chem.* **121**, 1888–1893 (2009).
140. Caldwell, B., Aldington, S., Weatherall, M., Shirtcliffe, P. & Beasley, R. Risk of Cardiovascular Events and Celecoxib: a Systematic Review and Meta-Analysis. **99**, (2006).
141. Maren, H. & Brechue, F. of the Carbonic Anhydrase Inhibitor Ethoxzolamide.
142. for the Post-stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS) Investigators *et al.* Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens. Res.* **32**, 1032–1040 (2009).
143. Nichols, D. J., Muirhead, G. J. & Harness, J. A. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality: *Pharmacokinetics of oral sildenafil.* *Br. J. Clin. Pharmacol.* **53**, 5S-12S (2002).
144. Tokunaga, Y., Ueno, H., Shimomura, Y. & Seo, T. Formation of Boroxine: Its Stability and Thermodynamic Parameters in Solution. *HETEROCYCLES* **57**, 787 (2002).
145. BENZENE BORONIC ANHYDRIDE. *Org. Synth.* **39**, 3 (1959).

146. Hoydonckx, H. E., Van Rhijn, W. M., Van Rhijn, W., De Vos, D. E. & Jacobs, P. A. Furfural and Derivatives. in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* (Wiley, 2007). doi:10.1002/14356007.a12\_119.pub2.
147. Pino, N., Hincapié, G. & López, D. Selective Catalytic Route for the Synthesis of High-Density Biofuel Using Biomass-Derived Compounds. *Energy Fuels* **32**, 561–573 (2018).
148. Lennox, A. J. J. & Lloyd-Jones, G. C. The Slow-Release Strategy in Suzuki-Miyaura Coupling. *Isr. J. Chem.* **50**, 664–674 (2010).
149. Punna, S., Díaz, D. D. & Finn, M. G. Palladium-Catalyzed Homocoupling of Arylboronic Acids and Esters Using Fluoride in Aqueous Solvents. *Synlett* 2351–2354 (2004) doi:10.1055/s-2004-832845.
150. Kuivila, H. G. & Armour, A. G. Electrophilic displacement reactions. IX. Effects of substituents on rates of reactions between hydrogen peroxide and benzenboronic acid 1-3. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5659–5662 (1957).
151. Hansch, Corwin., Leo, A. & Taft, R. W. A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters. *Chem. Rev.* **91**, 165–195 (1991).
152. Dai, H. & Lu, X. Diastereoselective Synthesis of Arylglycine Derivatives by Cationic Palladium(II)-Catalyzed Addition of Arylboronic Acids to *N*-*tert*-Butanesulfinyl Imino Esters. *Org. Lett.* **9**, 3077–3080 (2007).
153. Petasis, N. A. & Boral, S. One-step three-component reaction among organoboronic acids, amines and salicylaldehydes. *Tetrahedron Lett.* **42**, 539–542 (2001).
154. Schlienger, N., Bryce, M. R. & Hansen, T. K. The boronic mannich reaction in a solid-phase approach. *Tetrahedron* **56**, 10023–10030 (2000).
155. Duarte-Hernández, A. M. *et al.* (S) 2-phenyl-2-(p-tolylsulfonylamino)acetic acid. Structure, acidity and its alkali carboxylates. *J. Mol. Struct.* **1084**, 135–147 (2015).
156. Blacker, A. J. *et al.* Development of an S<sub>N</sub>Ar Reaction: A Practical and Scalable Strategy To Sequester and Remove HF. *Org. Process Res. Dev.* **22**, 1086–1091 (2018).



157. Ting, R. *et al.* Substituent effects on aryltrifluoroborate solvolysis in water: Implications for Suzuki-Miyaura coupling and the design of stable F-18-labeled aryltrifluoroborates for use in PET imaging. *Journal of Organic Chemistry* vol. 73 4662–4670 (2008).
158. Vedejs, E., Chapman, R. W., Fields, S. C., Lin, S. & Schrimpf, M. R. Conversion of arylboronic acids into potassium aryltrifluoroborates: Convenient precursors of arylboron difluoride lewis acids. *J. Org. Chem.* **60**, 3020–3027 (1995).
159. Wuts, P. G. M. & Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. (John Wiley & Sons, Inc., 2006). doi:10.1002/0470053488.
160. Sklarz, B. Organic chemistry of periodates. *Q. Rev. Chem. Soc.* **21**, 3 (1967).
161. Denmark, S. E., Stavenger, R. A., Faucher, A.-M. & Edwards, J. P. Cyclopropanation with Diazomethane and Bis(oxazoline)palladium(II) Complexes. *J. Org. Chem.* **62**, 3375–3389 (1997).
162. NICKEL-CATALYZED ASYMMETRIC NEGISHI CROSS-COUPPLINGS OF RACEMIC SECONDARY ALLYLIC CHLORIDES WITH ALKYLZINCS: (S,E)-ETHYL 6-(1,3-DIOXOLAN-2-YL)-4-METHYLHEX-2-ENOATE. *Org. Synth.* **87**, 317 (2010).
163. Kikushima, K., Holder, J. C., Gatti, M. & Stoltz, B. M. Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids to Five-, Six-, and Seven-Membered  $\beta$ -Substituted Cyclic Enones: Enantioselective Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 6902–6905 (2011).
164. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr. A* **64**, 112–122 (2008).

## 7 EXPERIMENTELLER TEIL

### 7.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Alle Reaktionen der Mandelsäurederivate wurden, falls nicht anders erwähnt, ohne Ausschluss von Feuchtigkeit und/oder Sauerstoff durchgeführt. Dazu wurden 10 mL verschließ- und wiederverwertbare Glasröhrchen mit PE-Schraubdeckeln verwendet.

Für alle Reaktionen der Arylglycine wurden zunächst 10 mL verschließ- und wiederverwertbare Glasröhrchen mit PE-Schraubdeckeln verwendet.

Für die Reaktionen mit den  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salzen wurden Glastitrierröhrchen mit Schliff verwendet, die mit einem Gummi-Septum verschlossen. Bedingungen unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden mittels Schlenk-Technik durch Ausheizen der Reaktionsgefäße *in vacuo* und unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Lösungen und flüssige Substanzen wurden mittels PE-Spritzen mit Edelstahlkanülen oder mit Mikroliter-Hamilton-Glasspritzen überführt.

### 7.2 Chemikalien

Weiterhin wurden alle Startmaterialien, sofern nicht anders angegeben, von unterschiedlichen Anbietern kommerziell erworben und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Diverse Organoboronsäuren,  $\text{BF}_3\text{K}$ -Salze, Glyoxalat-Derivate und das 2,2,4,6,7-pentalmethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-Sulfonsäureamid (PbfSA) wurden gemäß literaturbekannten Synthesen hergestellt. Alle eingesetzten, asymmetrischen  $\text{N,N}'$ -Liganden und Glyoxalat-Derivate wurden bei Bedarf gemäß literaturbekannter Synthesen in der Arbeitsgruppe Manolikakes hergestellt und direkt verwendet.<sup>119,134,160–163</sup>

### 7.3 Lösungsmittel

Handelsübliche Lösungsmittel in p.a. Qualität wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Technische Lösungsmittel wurden vor der Nutzung destilliert. Getrocknete Lösungsmittel wurden über Molsieb und unter Stickstoffatmosphäre gelagert.

Die deuterierten Lösungsmittel  $\text{CDCl}_3\text{-d}^1$ ,  $\text{DMSO-d}^6$  und  $\text{NO}_2\text{Me-d}^3$  wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet.

## 7.4 Charakterisierung und Analytik der Verbindungen

### 7.4.1 Dünnschichtchromatographie

Der Reaktionsverlauf und die Reinheit der Produkte wurde mit Hilfe von Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (Kieselgel 60 F254) kontrolliert. Die  $R_f$ -Werte wurden bei Kammersättigung ermittelt, wobei es sich bei den angegebenen Laufmittelzusammensetzungen um Volumenverhältnisse (v/v) handelt. Für UV-inaktive Substanzen wurden folgende Färbereagenzien eingesetzt:

CM-Tauchlösung aus Cer(IV)-sulfat (2.0 g), Molybdätophosphorsäure (5.0 g) und konzentrierter  $H_2SO_4$  (12 mL) in destilliertem Wasser (230 mL).

### 7.4.2 Präparative Säulenchromatographie

Die Aufreinigung der synthetisierten Produkte erfolgte zum einen durch Säulenchromatographie unter der Verwendung von Kieselgel 60 (Korngröße 0.04-0.063 mm, Siebweite 230-400 mesh) und Flashchromatographie sowohl mit Normalphase- als auch Umkehrphase-Säulen (Spezifikationen). Bei den dafür verwendeten Geräten handelte es sich um ein puriFlash XS 420+ und ein puriFlash der Firma *Interchim* mit vorgepackten Flashsäulen (puriFlash\_Silica HP\_15  $\mu m$ \_F0012, puriFlash Silica HP\_15  $\mu m$ \_F0025, puriFlash Silica HP\_15  $\mu m$ \_F0040, puriFlash). Bei den angegebenen Laufmittelzusammensetzungen handelt es sich um Volumenverhältnisse (v/v). Für die Normalphasenchromatographie wurden die Lösungsmittel EA, Aceton, und *n*-Hexan verwendet. Bei Bedarf wurden 0.5% Essigsäure als Zusatz verwendet. Die Umkehrphasenchromatographie erfolgte mit Acetonitril und destilliertem Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure als Zusatz.

### 7.4.3 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Die analytische Trennung der Enantiomeren-Gemische erfolgte mithilfe einer *Waters Agilent*<sup>TM</sup> HPLC-Anlage (G1322A Lösungsmittelentgaser, G1311 Quadropumpe, G1316A Dioden-Array-Detektor mit einer Visualisierung bei 254 nm). Als stationäre Phase wurden die nachfolgenden chiralen Normalphasen-Säulen verwendet:

Chiralpak® IA (4.6 mm x 25 cm) (Diacel Chemical Industries)

Chiralpak® OD-H (4.6 mm x 25 cm) (Diacel Chemical Industries)

Chiralpak® OJ-H (4.6 mm x 25 cm) (Diacel Chemical Industries)

Als mobile Phasen wurden Lösungsmittelgemische in p.a.- Qualität aus *n*-Hexan/Isopropanol oder *n*-Hexan/Ethanol, welche zuvor filtriert und entgast wurden. Als Zusatz für die mobile Phase

wurde 0.1% Trifluoressigsäure verwendet. Die Flussrate betrug dabei 0.7 mL/min. Die Retentionszeiten für die jeweiligen Enantiomere wurden nachfolgend mit  $tR(\text{major})$  für das Hauptenantiomere und  $tR(\text{minor})$  für das Neben-Enantiomer in Minuten gekennzeichnet. Die absolute Konfiguration der alpha-substituierten Arylglycine konnte vergleichend über eine Kristallstruktur der Verbindung **193a** bestimmt werden.

#### 7.4.4 NMR-Spektroskopie

Die NMR-spektroskopischen Messungen erfolgten unter Verwendung deuterierter Lösungsmittel an NMR-Spektrometern der Firma Bruker mit den hier angegebenen Messfrequenzen:  $^1\text{H}$  400 MHz,  $^{13}\text{C}$  101 MHz und  $^{19}\text{F}$  376 MHz.  $^{19}\text{F}$ -Spektren wurden  $\{^1\text{H}\}$ -entkoppelt aufgenommen. Chemische Verschiebungen  $\delta$  wurden in *parts per million* (ppm), Kopplungskonstanten  $J$  in Hertz (Hz) angegeben. Die Multiplizitäten der Signale wurden mit den Abkürzungen s (Singulett), d (Dublett), dd (Dublett von Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quin (Quintett), sext (Sextett) und m (Multipllett) angegeben.

#### 7.4.5 Massenspektrometrie

Massenspektren (MS) wurden mit dem Gerät Mass Express (Expression-LCMS) der Firma Advion unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung (ESI) oder chemischer Ionisierung bei Atmosphärendruck (APCI) gemessen. Hochauflösende Massenspektren (HRMS) wurden mit einem Varian GC-MS Saturn 2100 T unter Verwendung der Elektronenionisations-Massenspektrometrie (EI-MS-TOF) bestimmt.

#### 7.4.6 Schmelzpunktmessung

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät DigiMelt MPA161 der Firma Stanford Research Systems bestimmt. Alle angegebenen Werte sind unkorrigiert.

#### 7.4.7 Spezifische Drehwerte

Zur Bestimmung der spezifischen Drehwerte wurde ein Polarimeter des Typs 241 der Firma PerkinElmer mit einer Natriumdampflampe ( $\lambda = 589.3 \text{ nm}$  (Na-D-Linie)) als monochromatische Lichtquelle verwendet. Die Messungen erfolgten in einer Glasküvette (1 dm) bei Raumtemperatur und wurden mit nachfolgender Formel berechnet:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{d \times \beta} \left[ \frac{\text{Grad} \times \text{mL}}{\text{dm} \times \text{g}} \right]$$

$\alpha$  = gemessener Drehwert [Grad]

$$\beta = \text{Massenkonzentration} \left[ \frac{\text{g}}{100 \text{ mL}} \right]$$

$$d = \text{Schichtdicker der Küvette [dm]}$$

## 7.4.8 Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren der Verbindungen wurden mit einem IRspirit™ (QATR-S) der Firma Shimadzu aufgenommen. Bei der Auswertung der Spektren wurden nur die intensivitätsstärksten und substanzcharakteristischsten IR-Absorptionsbunden berücksichtigt. Die Lage der erhaltenen Absorptionsbunden wurde in Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  mit der Einheit  $[\text{cm}^{-1}]$  angegeben.

## 7.4.9 Röntgenstrukturanalyse

Die Daten für **193a** wurden bei 150.0(1) K auf einem Gemini S Ultra von Rigaku Oxford Diffraction gesammelt, ausgestattet mit einer Molybdän- ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) und Kupfer- ( $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ ) Strahlungsquelle sowie einer Tieftemperatur-Kontrolleinrichtung. Alle Strukturen wurden mit den Software-Programme SHELXS-2018/3 bestimmt.<sup>164</sup>

## 7.5 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAVs)

### 7.5.1.1 AAV1 (Arylcarbonsäure-Variation)

Ein 10 mL Schraubverschluss Glasröhrchen mit einem PP-Schraubkappenverschluss wurde mit einem magnetischen Rührstab, der Arylcarbonsäure (0.2 mmol, 1.0 eq), Ethylglyoxalat (60  $\mu\text{L}$  (50 w% in Toluol), 0.3 mmol, 1.5 eq), Pd(TFA)<sub>2</sub> (6.7 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) und einer Mischung aus Nitromethan und DMSO (5% v/v) (2 mL, 0.1 M bezogen auf 0.2 mmol Arylcarbonsäure) bestückt. Das Röhrchen wurde mit einer PE-Kappe verschlossen und das Reaktionsgemisch unter starkem Rühren für 16h auf 40 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch über einen 2 cm Filter aus Celite und Kieselgel filtriert. Das Filterpad wurde anschließend mit etwa 25 mL Aceton nachgespült, die organischen Phasen vereint und unter verminderten Druck das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung erfolgte anschließend über Flash-Chromatographie und generierte das analytisch reine Produkt.

### 7.5.1.2 AAV2 (Glyoxalat-Variation)

Ein 10 mL Schraubverschluss Glasröhrchen mit einem PP-Schraubkappenverschluss wurde mit einem magnetischen Rührstab, der 2,4-Dimethoxybenzoesäure (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq), Glyoxalat (0.3 mmol, 1.5 eq), Pd(TFA)<sub>2</sub> (6.7 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) und einer Mischung aus Nitromethan und DMSO (5% v/v) (2 mL, 0.1 M bezogen auf 0.2 mmol Arylcarbonsäure) bestückt. Das Röhrchen wurde mit einer PE-Kappe verschlossen und das Reaktionsgemisch unter

starkem Rühren für 16h auf 40 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch über einen 2 cm Filter aus Celite und Kieselgel filtriert. Das Filterpad wurde anschließend mit etwa 25 mL Aceton nachgespült, die organischen Phasen vereint und unter verminderten Druck das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung erfolgte anschließend über Flash-Chromatographie und generierte das analytisch reine Produkt.

#### 7.5.1.3 AVV3 (BF<sub>3</sub>K-Salz-Synthese)

Ein 100 mL Glasrundkolben wurde mit einem Rührstab, der Boronsäure (8.2 mmol, 1.0 eq) und diese in 40 mL Acetonitril suspendiert. Anschließend wurde eine wässrige KF-Lösung (3.3 mL, 10 M, 32.8 mmol, 4.0 eq) hinzugegeben und 15 min gerührt. Abgeschlossen ist die Reaktion, sobald sämtliche Boronsäure gelöst wurde. Darauffolgend wurde eine Lösung von L-Weinsäure in THF (33.5 mL, 1 M, 33.6 mmol, 2.05 eq) langsam hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionsmischung noch weitere 30 min gerührt und anschließend filtriert. Das Filterpad wurde mehrmals (3 x 15 mL) mit Acetonitril nachgespült. Die Lösung wurde anschließend unter verminderten Druck auf etwa 20 mL eingeeengt und mit Et<sub>2</sub>O versetzt, bis das Produkt ausfällt. Das Produkt wurde filtriert und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, um etwaige Acetonitril-Rückstände zu entfernen. Das Produkt wurde im Anschluss im Ölpumpenvakuum getrocknet. Dabei wurde das Produkt als glänzend, kristalliner Feststoff erhalten.

#### 7.5.1.4 AVV4 (Erste Experimente mit Phenylboronsäure & Pbf-Amin)

Ein 10 mL Schraubverschluss Glasröhrchen mit einem PP-Schraubkappenverschluss wurde mit einem magnetischen Rührstab, dem Pbf-Amin (134.7 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), Glyoxylsäure-Hydrat (59.8 mg, 0.65 mmol, 1.3 eq), Phenylboronsäure (121.9 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq), Pd(TFA)<sub>2</sub> (8.3 mg, 25 μmol, 5 mol%), S,S'-iPrBox L1 (8.4 mg, 37.5 μmol, 7.5 mol%) und Nitromethan (0.25 M bezogen auf das Sulfonsäureamid, 2 mL) bestückt. Das Röhrchen wurde mit einer PE-Kappe verschlossen und das Reaktionsgemisch unter starkem Rühren für 16h auf 40 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Aceton versetzt und über einen 2 cm Filter aus Celite und Kieselgel filtriert. Das Filterpad wurde anschließend mit etwa 25 mL Aceton nachgespült, die organischen Phasen vereint und unter verminderten Druck das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung erfolgte anschließend über Flash-Chromatographie und generierte das analytisch reine Produkt.

#### 7.5.1.5 AVV5 (Liganden-Variation)

Ein 10 mL Schraubverschluss Glasröhrchen mit einem PP-Schraubkappenverschluss wurde mit einem magnetischen Rührstab, dem Pbf-Amin (134.7 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), Glyoxylsäure-Hydrat (59.8 mg, 0.65 mmol, 1.3 eq), Phenylboronsäure (121.9 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq), Pd(TFA)<sub>2</sub> (8.3 mg, 25 μmol, 5 mol%), Ligand (37.5 μmol, 7.5 mol%) und Nitromethan (0.25 M bezogen auf das Sulfonsäureamid, 2 mL) bestückt. Das Röhrchen wurde mit einer PE-Kappe

verschlossen und das Reaktionsgemisch unter starkem Rühren für 16h auf 40 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Aceton versetzt und über einen 2 cm Filter aus Celite und Kieselgel filtriert. Das Filterpad wurde anschließend mit etwa 25 mL Aceton nachgespült, die organischen Phasen vereint und unter verminderten Druck das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung erfolgte anschließend über Flash-Chromatographie und generierte das analytisch reine Produkt.

#### 7.5.1.6 AVV5 (Arylboronsäure-Variation mit Pbf-Amin)

Ein 10 mL Schraubverschluss Glasröhrchen mit einem PP-Schraubkappenverschluss wurde mit einem magnetischen Rührstab, dem Pbf-Amin (134.7 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), Glyoxylsäure-Hydrat (59.8 mg, 0.65 mmol, 1.3 eq), Arylboronsäure (1.00 mmol, 2.0 eq), Pd(TFA)<sub>2</sub> (16.6 mg, 25 μmol, 10 mol%), L1 (16.8 mg, 37.5 μmol, 15 mol%) und Nitromethan (0.25 M bezogen auf das Sulfonsäureamid, 2 mL) bestückt. Das Röhrchen wurde mit einer PE-Kappe verschlossen und das Reaktionsgemisch unter starkem Rühren für 16h auf 40 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Aceton versetzt und über einen 2 cm Filter aus Celite und Kieselgel filtriert. Das Filterpad wurde anschließend mit etwa 25 mL Aceton nachgespült, die organischen Phasen vereint und unter verminderten Druck das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung erfolgte anschließend über Flash-Chromatographie und generierte das analytisch reine Produkt.

#### 7.5.1.7 AVV6 (Sulfonsäureamid-Variation mit Phenylboronsäure)

Ein 10 mL Schraubverschluss Glasröhrchen mit einem PP-Schraubkappenverschluss wurde mit einem magnetischen Rührstab, dem Sulfonsäureamid (0.5 mmol, 1.0 eq), Glyoxylsäure-Hydrat (59.8 mg, 0.65 mmol, 1.3 eq), Phenylboronsäure (121.9 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq), Pd(TFA)<sub>2</sub> (16.6 mg, 25 μmol, 10 mol%), L1 (16.8 mg, 37.5 μmol, 15 mol%) und Nitromethan (0.25 M bezogen auf das Sulfonsäureamid, 2 mL) bestückt. Das Röhrchen wurde mit einer PE-Kappe verschlossen und das Reaktionsgemisch unter starkem Rühren für 16h auf 40 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Aceton versetzt und über einen 2 cm Filter aus Celite und Kieselgel filtriert. Das Filterpad wurde anschließend mit etwa 25 mL Aceton nachgespült, die organischen Phasen vereint und unter verminderten Druck das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung erfolgte anschließend über Flash-Chromatographie und generierte das analytisch reine Produkt.

#### 7.5.1.8 AVV7 (Erste Experimente mit PhenylBF<sub>3</sub>K-Salz und Pbf-Amin)

Ein 10 mL Schraubverschluss Glasröhrchen mit einem PP-Schraubkappenverschluss wurde mit einem magnetischen Rührstab, dem Pbf-Amin (134.7 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), Glyoxylsäure-Hydrat (59.8 mg, 0.65 mmol, 1.3 eq), Kalium-Phenyltrifluorborat (184.0 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq), Pd(TFA)<sub>2</sub> (16.6 mg, 25 μmol, 10 mol%), L1 (16.8 mg, 37.5 μmol, 15 mol%) und Nitromethan (0.25 M bezogen auf das Sulfonsäureamid, 2 mL) bestückt. Das Röhrchen wurde mit einer PE-Kappe verschlossen und das Reaktionsgemisch unter starkem Rühren für 16h auf 40 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Aceton versetzt und über einen 2 cm Filter aus Celite und Kieselgel filtriert. Das Filterpad wurde anschließend mit etwa 25 mL Aceton nachgespült, die organischen Phasen vereint und unter verminderten Druck das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung erfolgte anschließend über Flash-Chromatographie und generierte das analytisch reine Produkt.

#### 7.5.1.9 AVV8 (Additiv-Variation mit PhenylBF<sub>3</sub>K-Salz und Pbf-Amin)

Ein 8 mL Glastitrierröhrchen mit Schliff wurde mit einem magnetischen Rührstab, dem Pbf-Amin (134.7 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), Glyoxylsäure-Hydrat (59.8 mg, 0.65 mmol, 1.3 eq), Kalium-Phenyltrifluorborat (184.0 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq), Pd(TFA)<sub>2</sub> (16.6 mg, 25 μmol, 10 mol%), L1 (16.8 mg, 37.5 μmol, 15 mol%) und dem Additiv bestückt. Das Röhrchen wurde mit einem Gummi-Septum verschlossen, evakuiert, anschließend mit Stickstoff befüllt. Dieser Vorgang wird insgesamt dreimal durchgeführt und anschließend wird Nitromethan (0.25 M bezogen auf das Sulfonsäureamid, 2 mL) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch unter starkem Rühren für 64h auf 40 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Aceton versetzt und über einen 2 cm Filter aus Celite und Kieselgel filtriert. Das Filterpad wurde anschließend mit etwa 25 mL Aceton nachgespült, die organischen Phasen vereint und unter verminderten Druck das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung erfolgte anschließend über Flash-Chromatographie und generierte das analytisch reine Produkt.

#### 7.5.1.10 AVV9 (ArylBF<sub>3</sub>K-Salz-Variation mit Pbf-Amin)

Ein 8 mL Glastitrierröhrchen mit Schliff wurde mit einem magnetischen Rührstab, dem Pbf-Amin (134.7 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), Glyoxylsäure-Hydrat (119.6 mg, 1.30 mmol, 2.6 eq), Kalium-Trifluorborat (1.00 mmol, 2.0 eq), Pd(TFA)<sub>2</sub> (16.6 mg, 25 μmol, 10 mol%), L1 (16.8 mg, 37.5 μmol, 15 mol%), CaCO<sub>3</sub> (50.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), L-Weinsäure (150.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 eq) und 200 mg Molsieb 4Å bestückt. Das Röhrchen wurde mit einem Gummi-Septum verschlossen, evakuiert, anschließend mit Stickstoff befüllt. Dieser Vorgang wird insgesamt



dreimal durchgeführt und anschließend wird Nitromethan (0.25 M bezogen auf das Sulfonsäureamid, 2 mL) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch unter starkem Rühren für 64h auf 40 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Aceton versetzt und über einen 2 cm Filter aus Celite und Kieselgel filtriert. Das Filterpad wurde anschließend mit etwa 25 mL Aceton nachgespült, die organischen Phasen vereint und unter verminderten Druck das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung erfolgte anschließend über Flash-Chromatographie und generierte das analytisch reine Produkt.

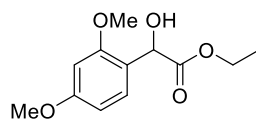
#### 7.5.1.11 AVV10 (Sulfonsäureamid-Variation mit PhenylBF<sub>3</sub>K-Salz)

Ein 8 mL Glastitrierröhrchen mit Schliff wurde mit einem magnetischen Rührstab, dem Sulfonsäureamid (0.5 mmol, 1.0 eq), Glyoxylsäure-Hydrat (119.6 mg, 1.30 mmol, 2.6 eq), Kalium-Phenyltrifluorborat (184.0 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq), Pd(TFA)<sub>2</sub> (16.6 mg, 25 μmol, 10 mol%), **L1** (16.8 mg, 37.5 μmol, 15 mol%), CaCO<sub>3</sub> (50.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), L-Weinsäure (150.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 eq) und 200 mg Molsieb 4Å bestückt. Das Röhrchen wurde mit einem Gummi-Septum verschlossen, evakuiert, anschließend mit Stickstoff befüllt. Dieser Vorgang wird insgesamt dreimal durchgeführt und anschließend wird Nitromethan (0.25 M bezogen auf das Sulfonsäureamid, 2 mL) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch unter starkem Rühren für 64h auf 40 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Aceton versetzt und über einen 2 cm Filter aus Celite und Kieselgel filtriert. Das Filterpad wurde anschließend mit etwa 25 mL Aceton nachgespült, die organischen Phasen vereint und unter verminderten Druck das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung erfolgte anschließend über Flash-Chromatographie und generierte das analytisch reine Produkt.

## 7.6 Synthesen

### 7.6.1 Synthese Mandelsäure-Derivate

#### 7.6.1.1.1 Ethyl 2-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-hydroxyacetat 134a



134a

Hergestellt aus 2,4-Dimethoxybenzoesäure (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) nach **AAV1**. Durch Reinigung via Flashsäulenchromatografie mit einer HP\_15 $\mu$ m\_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan/EE 9:1  $\rightarrow$  4:1) wurde das analytisch reine Produkt 134a als farbloses Öl (35 mg, 72%) gewonnen.

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.48

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.48-6.46 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.81 (s, 6 H), 1.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

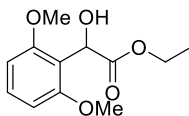
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 174.1, 161.3, 158.4, 130.4, 119.9, 104.4, 99.1, 70.0, 61.8, 55.5, 14.2.

**IR** (ATR): 2940 (w), 2843 (w), 1735 (s), 1595 (s), 1478 (s), 1438 (m), 1332 (w), 1269 (s), 1208 (s), 1109 (s), 1061 (s), 935 (w), 863 (w), 786 (m), 607 (m).

**MS** (ESI) *m/z*: berechnet for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> 240.1, gefunden 263.1 [M+Na<sup>+</sup>].

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z*: berechnet for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> 240.0998, gefunden 240.0993 [M<sup>+</sup>].

## 7.6.1.1.2 Ethyl 2-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-hydroxyacetat 134b



134b

Hergestellt aus 2,6-Dimethoxybenzoesäure (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) nach **AAVI**. Durch Reinigung via Flashsäulenchromatografie mit einer HP\_15 $\mu$ m\_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan/EE 9:1  $\rightarrow$  4:1) wurde das analytisch reine Produkt 134b als farbloses Öl (40 mg, 83%) gewonnen.

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.47

**Smp.:** 92 - 93 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.30-7.28 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 1.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

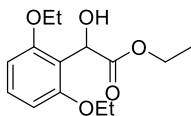
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 174.5, 158.4, 130.1, 115.8, 104.3, 64.6, 61.5, 56.0, 14.3.

**IR** (ATR): 2947 (w), 2842 (w), 1740 (s), 1595 (s), 1461 (s), 1414 (w), 1332 (m), 1298 (s), 1205 (s), 1148 (s), 1111 (s), 1062 (s), 1022 (s), 948 (m), 818 (m), 633 (w), 542 (w).

**MS** (ESI) *m/z*: berechnet for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> 240.1, gefunden 263.1 [M+Na<sup>+</sup>].

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z*: berechnet for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> 240.0998, gefunden 240.0996 [M<sup>+</sup>].

## 7.6.1.1.3 Ethyl 2-(2,6-diethoxyphenyl)-2-hydroxyacetat 134c



134c

Hergestellt aus 2,6-Diethoxybenzoesäure (42 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) nach **AAV1**. Durch Reinigung via Flashsäulenchromatografie mit einer HP\_15 $\mu$ m\_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan/EE 9:1  $\rightarrow$  4:1) wurde das analytisch reine Produkt 134c als farbloses Öl (47 mg, 88%) gewonnen.

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.68

**Smp.:** 78-79 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.70 (s, 1H), 4.21 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.12-3.97 (m, 4H), 1.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 6H), 1.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

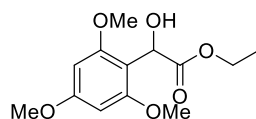
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 174.5, 157.7, 129.9, 116.2, 105.0, 64.8, 64.4, 61.4, 14.8, 14.3.

**IR** (ATR): 2976 (w), 2935 (w), 1734 (s), 1592 (s), 1462 (s), 1368 (s), 1292 (m), 1244 (s), 1218 (s), 1113 (m), 1085 (s), 1052 (s), 1009 (m), 863 (w), 776 (w), 758 (w), 735 (w), 639 (w), 617 (w), 513 (w).

**MS** (ESI) *m/z*: berechnet for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> 268.1, gefunden 291.2 [M+Na<sup>+</sup>].

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z*: berechnet for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> 268.1311, gefunden 268.1308 [M+].

## 7.6.1.1.4 Ethyl 2-hydroxy-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)acetat 134e



134e

Hergestellt aus 2,4,6-Trimethoxybenzoesäure (42 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) nach **AAV1**. Durch Reinigung via Flashsäulenchromatografie mit einer HP\_15 $\mu$ m\_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan/EE 9:1  $\rightarrow$  4:1) wurde das analytisch reine Produkt 134e als leicht gelbliches Öl (46 mg, 85%) gewonnen.

$R_f$  (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.37

Smp.: 74-75 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.12 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 1.21 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 3H).

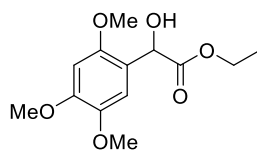
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174.8, 161.7, 159.2, 108.7, 91.0, 64.4, 61.5, 55.9, 55.5, 14.4.

**IR (ATR)**: 2945 (w), 2842 (w), 1738 (s), 1592 (s), 1457 (s), 1418 (m), 1332 (s), 1299 (m), 1201 (s), 1149 (m), 1073 (s), 1052 (s), 1029 (s), 952 (m), 810 (w), 763 (m), 742 (m), 665 (w), 636 (w), 545 (w).

**MS (ESI)**  $m/z$ : berechnet for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_6$  270.1, gefunden 293.2 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ].

**HRMS (TOF MS EI+)**  $m/z$ : berechnet for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_6$  270.1103, gefunden 270.1109 [ $\text{M}^+$ ].

## 7.6.1.1.5 Ethyl 2-hydroxy-2-(2,4,5-trimethoxyphenyl)acetat 134f



134f

Hergestellt aus 2,4,5-Trimethoxybenzoesäure (42 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) nach **AAV1**. Durch Reinigung via Flashsäulenchromatografie mit einer HP\_15 $\mu$ m\_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan/EE 9:1  $\rightarrow$  4:1) wurde das analytisch reine Produkt 134f als farbloses Öl (42 mg, 78%) gewonnen.

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.30

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.80 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

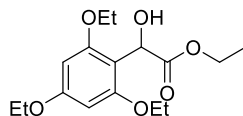
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 174.1, 151.7, 150.0, 143.3, 118.6, 112.6, 97.9, 69.5, 61.9, 56.6, 56.2, 14.2.

**IR (ATR)**: 2932 (w), 2839 (w), 1732 (s), 1607 (s), 1512 (s), 1459 (s), 1399 (s), 1314 (m), 1208 (s), 1121 (m), 1069 (s), 1032 (s), 938 (m), 868 (w), 823 (w), 753 (w), 702 (w), 656 (w), 616 (w), 565 (w).

**MS (ESI)** *m/z*: berechnet for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> 270.1, gefunden 293.2 [M+Na<sup>+</sup>].

**HRMS (TOF MS EI+)** *m/z*: berechnet for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> 270.1103, gefunden 270.1100 [M<sup>+</sup>].

## 7.6.1.1.6 Ethyl 2-hydroxy-2-(2,4,6-triethoxyphenyl)acetat 134d



134d

Hergestellt aus 2,4,6-Triethoxybenzoesäure (51 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) nach **AAV1**. Durch Reinigung via Flashsäulenchromatografie mit einer HP\_15 $\mu$ m\_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan/EE 9:1  $\rightarrow$  4:1) wurde das analytisch reine Produkt 134d als farbloser Feststoff (46 mg, 73%) gewonnen.

$R_f$  (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.53

**Smp.:** 78-79 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.08 (s, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.20 (q,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 4.08-3.93 (m, 6H), 1.39 (q,  $J$  = 8.0 Hz, 9H), 1.21 (t,  $J$  = 8.0 Hz).

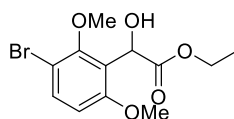
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174.8, 160.8, 158.4, 109.0, 92.2, 64.7, 64.3, 63.6, 61.4, 14.9, 14.8, 14.3.

**IR (ATR):** 2979 (w), 2929 (w), 2890 (w), 1732 (s), 1601 (s), 1445 (s), 1392 (s), 1332 (m), 1259 (m), 1224 (s), 1159 (m), 1122 (m), 1068 (s), 1013 (s), 796 (w), 662 (w), 626 (w), 522 (w).

**MS (ESI)**  $m/z$ : berechnet for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6$  312.2, gefunden 335.3 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ].

**HRMS (TOF MS EI+)**  $m/z$ : berechnet for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6$  312.1573, gefunden 312.1578 [ $\text{M}+$ ].

## 7.6.1.1.7 Ethyl 2-(3-bromo-2,6-dimethoxyphenyl)-2-hydroxyacetat 134g



134g

Hergestellt aus 3-Brom-2,6-dimethoxybenzoesäure (52 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) nach **AAV1**. Durch Reinigung via Flashsäulenchromatografie mit einer HP\_15 $\mu$ m\_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan/EE 9:1  $\rightarrow$  4:1) wurde das analytisch reine Produkt 134g als farbloses Ö (14 mg, 22%) gewonnen.

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.53

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.23 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.9, 157.9, 156.3, 133.7, 123.3, 108.6, 108.5, 65.4, 62.0, 14.3.

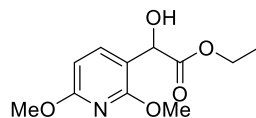
**IR (ATR)**: 2939 (w), 2846 (w), 1734 (s), 1579 (s), 1464 (s), 1407 (s), 1282 (m), 1222 (s), 1182 (s), 1129 (s), 1079 (s), 1013 (s), 929 (w), 866 (w), 803 (w), 638 (w), 566 (w).

**MS (ESI)** *m/z*: berechnet for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>5</sub> 312.2, gefunden 335.3 [M+Na<sup>+</sup>].

**HRMS (TOF MS EI+)** *m/z*: berechnet for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>5</sub> 312.1573, gefunden 312.1578 [M<sup>+</sup>].



## 7.6.1.1.8 Ethyl 2-(2,6-dimethoxypyridin-3-yl)-2-hydroxyacetat 134h



134h

Hergestellt aus 2,4-Dimethoxynicotinsäure (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) nach **AAV1**. Durch Reinigung via Flashsäulenchromatografie mit einer HP\_15 $\mu$ m\_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan/EE 9:1  $\rightarrow$  4:1) wurde das analytisch reine Produkt 134h als leicht gelbliches Öl (28 mg, 58%) gewonnen.

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.77

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.21 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

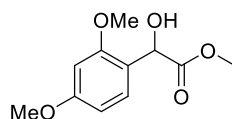
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.7, 163.2, 160.2, 140.8, 140.7, 112.4, 101.1, 101.0, 69.2, 69.1, 62.0, 53.8, 53.7, 53.6, 53.5, 14.2.

**IR (ATR)**: 2982 (w), 2949 (w), 1734 (s), 1594 (s), 1471 (s), 1457 (s), 1388 (s), 1319 (m), 1248 (s), 1204 (s), 1098 (m), 1068 (s), 1015 (s), 952 (m), 860 (w), 808 (w), 786 (w), 683 (w), 660 (w), 575 (w), 519 (w).

**MS (ESI)** *m/z*: berechnet for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> 241.1, gefunden 264.1 [M+Na<sup>+</sup>].

**HRMS (TOF MS EI+)** *m/z*: berechnet for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> 241.0950, gefunden 241.0951 [M+].

## 7.6.1.1.9 Methyl 2-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-hydroxyacetat 144a



144a

Hergestellt aus Methylglyoxalat (26 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq) nach **AAV2**. Durch Reinigung via Flashsäulenchromatografie mit einer HP\_15 $\mu$ m\_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan/EE 9:1  $\rightarrow$  4:1) wurde das analytisch reine Produkt 144a als leicht gelbliches Öl (44 mg, 97%) gewonnen.

$R_f$  (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.47

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.17 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.49-6.46 (m, 2H), 5.22 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.80 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 6H), 3.73 (s, 3H).

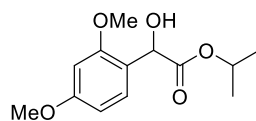
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174.6, 161.4, 158.3, 130.3, 119.7, 104.5, 99.2, 69.8, 55.7, 52.9.

**IR (ATR)**: 2952 (w), 2842 (w), 1735 (s), 1609 (s), 1559 (s), 1505 (m), 1449 (s), 1334 (s), 1291 (m), 1262 (s), 1205 (s), 1161 (m), 1122 (s), 1069 (s), 1033 (s), 978 (m), 932 (w), 833 (w), 769 (w), 723 (w), 638 (w), 566 (w).

**MS (ESI)**  $m/z$ : berechnet for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$  226.1, gefunden 249.2 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ].

**HRMS (TOF MS EI+)**  $m/z$ : berechnet for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$  226.0841, gefunden 226.0826 [ $\text{M}^+$ ].

## 7.6.1.1.10 Isopropyl 2-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-hydroxyacetat 144b



144b

Hergestellt aus Isopropylglyoxalat (35 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq) nach **AAV2**. Durch Reinigung via Flashsäulenchromatografie mit einer HP\_15 $\mu$ m\_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan/EE 9:1  $\rightarrow$  4:1) wurde das analytisch reine Produkt 144b als farbloses Öl (17 mg, 33%) gewonnen.

$R_f$  (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.63

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.15 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 4 Hz, 2H), 5.14 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 5.10-5.06 (m, 1H), 3.80 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 6H), 1.23 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 3H), 1.14 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 3H).

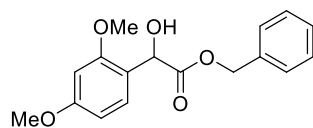
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.7, 161.3, 158.4, 130.4, 120.2, 104.3, 99.1, 70.2, 69.6, 55.5, 21.8.

**IR (ATR)**: 2977 (w), 2936 (w), 2840 (w), 1727 (s), 1608 (s), 1505 (s), 1459 (s), 1378 (s), 1344 (m), 1291 (m), 1261 (s), 1206 (s), 1158 (m), 1108 (s), 1066 (s), 1035 (s), 951 (w), 830 (w), 638 (w), 565 (w).

**MS (ESI)**  $m/z$ : berechnet for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5$  254.1, gefunden 277.1 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ].

**HRMS (TOF MS EI+)**  $m/z$ : berechnet for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5$  254.1154, gefunden 254.1159 [ $\text{M}^+$ ].

## 7.6.1.1.11 Benzyl 2-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-hydroxyacetat 144c



144c

Hergestellt aus Benzylglyoxalat (49 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq) nach **AAV2**. Durch Reinigung via Flashsäulenchromatografie mit einer HP\_15 $\mu$ m\_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan/EE 9:1  $\rightarrow$  4:1) wurde das analytisch reine Produkt 144c als farbloses Öl (51 mg, 84%) gewonnen.

$R_f$  (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.74

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.32-7.28 (m, 3H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.16 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.47-6.42 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 5.19 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

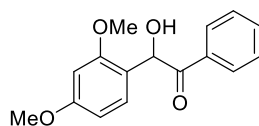
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.9, 161.4, 158.4, 135.7, 130.5, 128.6, 128.4, 128.2, 119.8, 104.4, 99.1, 70.4, 67.2, 55.6, 55.4.

**IR (ATR)**: 2945 (w), 2839 (w), 1734 (s), 1609 (s), 1559 (s), 1505 (m), 1457 (s), 1291 (m), 1264 (s), 1204 (s), 1162 (m), 1122 (s), 1068 (s), 1032 (s), 935 (w), 832 (w), 742 (w), 696 (w), 635 (w), 590 (w), 570 (w).

**MS (ESI)**  $m/z$ : berechnet for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5$  302.1, gefunden 325.1 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ].

**HRMS (TOF MS EI+)**  $m/z$ : berechnet for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5$  302.1154, gefunden 302.1158 [ $\text{M}^+$ ].

## 7.6.1.1.12 Phenyl 2-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-hydroxyacetat 149a



149a

Hergestellt aus 2,4-Dimethoxybenzoesäure (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) nach **AAV2**. Durch Reinigung via Flashsäulenchromatografie mit einer HP\_15 $\mu$ m\_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan/EE 9:1  $\rightarrow$  4:1) wurde das analytisch reine Produkt 149a als farbloses Öl (28 mg, 49%) gewonnen.

$R_f$  (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.69

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.91 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

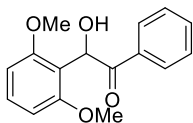
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 199.7, 161.4, 157.8, 133.7, 130.0, 128.9, 128.6, 120.6, 105.3, 99.3, 70.8, 55.7, 55.5.

**IR (ATR)**: 2937 (w), 2837 (w), 1678 (s), 1608 (s), 1592 (s), 1504 (s), 1452 (m), 1419 (m), 1292 (s), 1266 (s), 1208 (m), 1158 (m), 1141 (m), 1067 (w), 1031 (s), 973 (m), 935 (w), 835 (w), 800 (w), 760 (w), 692 (m).

**MS (ESI)**  $m/z$ : berechnet for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$  272.1, gefunden 295.1 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ].

**HRMS (TOF MS EI+)**  $m/z$ : berechnet for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$  272.1049, gefunden 272.1046 [ $\text{M}^+$ ].

## 7.6.1.1.13 Phenyl 2-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-hydroxyacetat 149b



149b

Hergestellt aus 2,6-Dimethoxybenzoesäure (36 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq) nach **AAV2**. Durch Reinigung via Flashsäulenchromatografie mit einer HP\_15 $\mu$ m\_F0012 Flashsäule (*n*-Hexan/EE 9:1  $\rightarrow$  4:1) wurde das analytisch reine Produkt 149b als farbloses Öl (36 mg, 62%) gewonnen.

$R_f$  (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.60

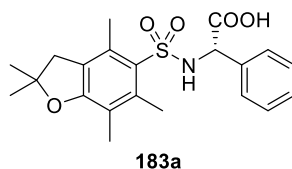
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.82 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.76 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 200.2, 158.1, 134.4, 133.1, 130.4, 128.4, 128.1, 116.8, 104.5, 68.4, 55.9.

**IR (ATR)**: 2972 (w), 2940 (w), 2902 (w), 2842 (w), 1677 (s), 1593 (s), 1475 (s), 1452 (m), 1439 (m), 1384 (m), 1341 (w), 1301 (w), 1285 (w), 1252 (s), 1214, 1170 (s), 1103 (s), 1070 (m), 973 (s), 866 (w), 783 (m), 762 (m), 738 (m), 719 (m), 692 (m), 678 (w), 640 (w), 617 (w).

## 7.6.2 $\alpha$ -Arylglycine aus Arylboronsäuren hergestellt

### 7.6.2.1.1 (S)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-sulfonsäureamid)-2-phenyllessigsäure **183a**



Hergestellt nach **AAV5** aus Phenylboronsäure (121.9 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} + 0.1 \text{ vol\% TFA} = 9:1 \rightarrow 2:8$ ) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **183a** als farblosen Feststoff (130 mg, 64%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +91.84$  (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ )

**e.r.** = 99:1 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_{\text{R}}$  (minor) = 19.3 min und  $t_{\text{R}}$  (major) = 20.8 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.31

**Smp.** 78-80 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.23 - 7.13$  (m, 5H), 5.75 (s, 1H), 4.98 (d, 1H,  $J = 4$  Hz), 2.87 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

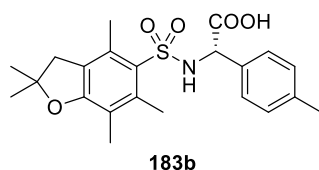
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 174.92, 159.97, 139.64, 134.93, 134.25, 128.72, 128.64, 127.78, 127.27, 125.16, 118.11, 86.98, 59.13, 43.15, 28.66, 28.64, 19.39, 17.77, 12.50$ .

**MS** (APCI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$  404.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 404.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**HRMS** (TOF MS EI+)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$  403.1453  $[\text{M}^+]$ , gefunden 403.1455  $[\text{M}^+]$

**IR** ( $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3266, 2970, 2927, 1734, 1575, 1455, 1409, 1371, 1239, 1208, 1158, 1138, 1089, 993, 850, 782, 733, 698, 639, 522.

7.6.2.1.2 (S)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-sulfonsäureamid)-2-(p-tolyl)essigsäure **183b**



Hergestellt nach **AAV5** aus *p*-Tolylboronsäure (136.0 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **183b** als farblosen Feststoff (128 mg, 61%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +101.0$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**e.r.** = 92:8 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min, *t<sub>R</sub>* (minor) = 20.7 min und *t<sub>R</sub>* (major) = 22.7 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.36

**Smp.** 160-163 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.26 – 6.99 (m, 5H), 5.66 (s, 1H), 4.93 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 4 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 175.15, 159.94, 139.63, 138.72, 134.24, 131.97, 129.34, 127.89, 127.14, 125.15, 118.08, 86.94, 58.88, 43.19, 28.61, 21.24, 19.41, 17.78, 12.47.

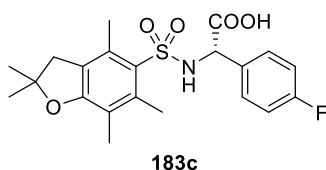
**MS** (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S 418.2 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 418.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S 417.1610 [M<sup>+</sup>], gefunden 417.1612 [M<sup>+</sup>]

**IR** (ν in cm<sup>-1</sup>): 3266, 2970, 2927, 1734, 1575, 1455, 1409, 1371, 1239, 1208, 1158, 1138, 1089, 993, 850, 782, 733, 698, 639, 522.



7.6.2.1.3 (S)-2-(4-fluorphenyl)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-sulfonsäureamid)  
essigsäure **183c**



Hergestellt nach **AAV5** aus (4-Fluorphenyl)boronsäure (139.9 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq).  
Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8)  
und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **183c** als farblosen Feststoff (155  
mg, 74%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +78.3$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**e.r.** = 88:12 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1,  
Flussrate = 0.7 mL/min, *t<sub>R</sub>* (minor) = 18.9 min und *t<sub>R</sub>* (major) = 22.6 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.34

**Smp.** 150-152 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.15 – 7.11 (m, 2H), 6.90-6.88 (m, 2H) 5.71 (s, 1H), 5.00 (d,  
1H, *J* = 4 Hz), 2.88 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 174.03, 163.97, 161.50, 159.94, 139.44, 134.09, 130.68,  
130.65, 129.08, 128.99, 127.66, 125.08, 118.07, 115.56, 115.34, 86.94, 58.30, 43.02,  
28.51, 28.46, 19.25, 17.66, 12.38.

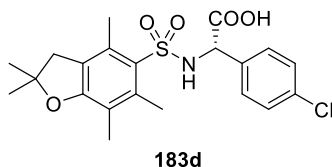
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -112.59

**MS** (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>5</sub>S 434.2 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 434.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>5</sub>S 403.1453 [M<sup>+</sup>], gefunden 403.1455 [M<sup>+</sup>]

**IR** (ν in cm<sup>-1</sup>): 2970, 1737, 1575, 1447, 1369, 1218, 1135, 1089, 850, 780, 732, 660, 639,  
543.

7.6.2.1.4 (S)-2-(4-chlorphenyl)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-sulfonsäureamid) essigsäure **183d**



Hergestellt nach **AAV5** aus (4-Chlorphenyl)boronsäure (156.4 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **183d** als farblosen Feststoff (145 mg, 66%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +81.7$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**e.r.** = 87:13 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min, *t<sub>R</sub>* (minor) = 19.4 min und *t<sub>R</sub>* (major) = 23.8 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.36

**Smp.** 165-168 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.74 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 8 Hz, 6H).

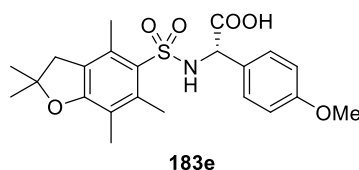
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 173.74, 160.11, 139.56, 134.79, 133.48, 128.74, 127.76, 125.24, 118.24, 87.11, 58.51, 43.15, 28.65, 28.61, 19.39, 17.81, 12.51.

**MS** (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>5</sub>S 438.1 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 438.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>5</sub>S [<sup>35</sup>Cl] 437.1064 [M<sup>+</sup>], gefunden 437.1062 [M<sup>+</sup>]; [<sup>37</sup>Cl] 439.1034 [M<sup>+</sup>], gefunden 439.1062 [M<sup>+</sup>]

**IR** (ν in cm<sup>-1</sup>): 3375, 2970, 2929, 1728, 1694, 1577, 1455, 1368, 1142, 1091, 989, 888, 850, 782, 636, 617, 562, 537.

7.6.2.1.5 (S)-2-(4-methoxyphenyl)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-sulfonsäureamid)essigsäure **183e**



Hergestellt nach **AAV5** aus (4-Methoxyphenyl)boronsäure (152.0 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **183e** als farblosen Feststoff (148 mg, 68%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +21.7$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**e.r.** = 60:40 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min, *t<sub>R</sub>* (minor) = 24.7 min und *t<sub>R</sub>* (major) = 29.0 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.31

**Smp.** 158-161 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.05 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.62 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.93 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 3.74 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

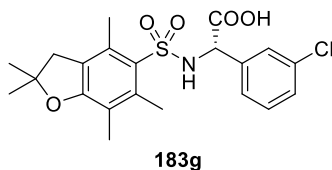
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 174.78, 159.91, 139.56, 134.20, 128.52, 128.03, 126.94, 125.15, 118.08, 114.00, 58.59, 55.37, 43.19, 28.63, 28.57, 19.42, 17.80, 12.50.

**MS** (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>S 434.2 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 434.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>S 433.1559 [M<sup>+</sup>], gefunden 433.1571 [M<sup>+</sup>]

**IR** (ν in cm<sup>-1</sup>): 2970, 1738, 1575, 1511, 1371, 1304, 1231, 1218, 1136, 1088, 780, 732, 638, 615, 529.

7.6.2.1.6 (S)-2-(3-chlorophenyl)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-sulfonsäureamid)essigsäure **183g**



Hergestellt nach **AAV5** aus (3-Chlorphenyl)boronsäure (156.4 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **183g** als farblosen Feststoff (103 mg, 47%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +47.9$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**e.r.** = 74:26 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$  (minor) = 18.3 min und  $t_R$  (major) = 20.5 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.42

**Smp.** 123-126 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.18 – 7.05 (m, 4H), 5.75 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.00 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 2.87 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

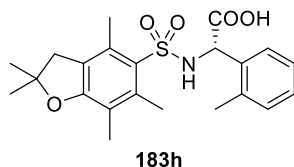
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 174.92, 159.97, 139.64, 134.93, 134.25, 128.72, 128.64, 127.78, 127.27, 125.16, 118.11, 86.98, 59.13, 43.15, 28.66, 28.64, 19.39, 17.77, 12.50.

**MS** (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>5</sub>S 438.1 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 438.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>5</sub>S [<sup>35</sup>Cl] 437.1064 [M<sup>+</sup>], gefunden 437.1056 [M<sup>+</sup>]; [<sup>37</sup>Cl] 439.1034 [M<sup>+</sup>], gefunden 439.1042 [M<sup>+</sup>]

**IR** (ν in cm<sup>-1</sup>): 2970, 2930, 1735, 1575, 1435, 1371, 1286, 1136, 1089, 892, 850, 699, 640, 559.

7.6.2.1.7 (S)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-Sulfonsäureamido)-2-(o-tolyl)essigsäure **183h**



Hergestellt nach **AAV5** aus (2-Methylphenyl)boronsäure (136.0 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} + 0.1 \text{ vol\% TFA} = 9:1 \rightarrow 2:8$ ) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **183h** als farblosen Feststoff (48 mg, 23%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.9$  (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ )

**e.r.** = 64:36 [HPLC Bedingungen: Chiralcel® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_{\text{R}}$  (minor) = 20.3 min und  $t_{\text{R}}$  (major) = 23.0 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.29

**Smp.** 165-168 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.15\text{--}6.99$  (m, 4H), 5.61 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (d,  $J = 2 \text{ Hz}$ , 6H).

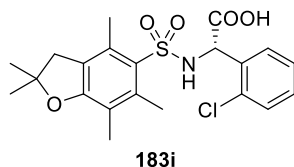
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 174.43, 159.80, 139.56, 136.38, 134.10, 133.33, 130.75, 128.58, 127.73, 126.88, 126.14, 125.02, 117.98, 86.84, 55.51, 43.02, 28.49$ .

**MS** (APCI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$  418.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 418.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**HRMS** (TOF MS EI+)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$  417.1610  $[\text{M}^+]$ , gefunden 417.1614  $[\text{M}^+]$

**IR** ( $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3260, 2970, 1737, 1725, 1575, 1457, 1371, 1294, 1216, 1141, 1088, 902, 850, 639, 555.

7.6.2.1.8 (S)-2-(2-chlorophenyl)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-sulfonsäureamid)essigsäure **183i**



Hergestellt nach **AAV5** aus (2-Chlorphenyl)boronsäure (156.4 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **183i** als farblosen Feststoff (35 mg, 16%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +33.0$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**e.r.** = 59:41 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min, *t<sub>R</sub>* (minor) = 22.6 min und *t<sub>R</sub>* (major) = 27.3 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.36

**Smp.** 123-125 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.24 – 7.07 (m, 4H), 5.88 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

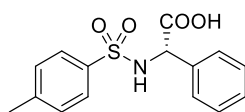
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 173.19, 159.81, 139.67, 134.36, 133.39, 133.33, 129.71, 127.30, 126.78, 125.00, 117.93, 86.82, 56.59, 43.03, 28.56, 28.54, 19.29, 17.64, 12.32.

**MS** (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>5</sub>S 438.1 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 438.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>5</sub>S [<sup>35</sup>Cl] 437.1064 [M<sup>+</sup>], gefunden 437.1054 [M<sup>+</sup>]; [<sup>37</sup>Cl] 439.1034 [M<sup>+</sup>], gefunden 439.1041 [M<sup>+</sup>]

**IR** (ν in cm<sup>-1</sup>): 2970, 1737, 1575, 1457, 1369, 1216, 1089, 898, 849, 749, 640, 613, 530.

7.6.2.1.9 (S)-2-(2-chlorophenyl)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-sulfonsäureamid)essigsäure **193a**



**193a**

Hergestellt nach **AAV6** aus 4-Methylphenylsulfonsäureamid (171.2 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **193a** als farblosen Feststoff (80 mg, 52%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +111.2$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**e.r.** = 97:3 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 19:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min, *t<sub>R</sub>* (minor) = 39.4 min und *t<sub>R</sub>* (major) = 41.7 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.33

**Smp.** 176-178 °C

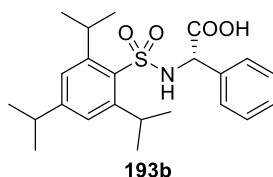
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 7.23 – 7.13 (m, 5H), 5.75 (s, 1H), 4.98 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 2.87 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 174.92, 159.97, 139.64, 134.93, 134.25, 128.72, 128.64, 127.78, 127.27, 125.16, 118.11, 86.98, 59.13, 43.15, 28.66, 28.64, 19.39, 17.77, 12.50.

**MS** (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S 306.1 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 306.4 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S 305.0722 [M<sup>+</sup>], gefunden 305.0713 [M<sup>+</sup>]

**IR** (ν in cm<sup>-1</sup>): 3585, 3528, 3319, 3292, 2970, 1725, 1691, 1598, 1459, 1344, 1325, 1164, 1088, 921, 896, 812, 686, 529.

7.6.2.1.10 (S)-2-phenyl-2-((2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonsäureamid)essigsäure **193b**

Hergestellt nach **AAV6** aus 2,4,6-Triisopropylphenylsulfonsäureamid (141.7 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **193b** als farblosen Feststoff (153 mg, 73%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = 0.0$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

$R_f$  (n-Hexan/Aceton/AcOH = 1:1:0.1) 0.73

Smp. 117-119 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.57 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 5H), 7.16 (s, 2H), 4.80 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 4.11 (quin,  $J$  = 4 Hz, 2H), 2.88 (quin,  $J$  = 8 Hz, 1H), 1.18 (t,  $J$  = 8 Hz, 12H), 1.11 (s, 6H).

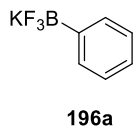
MS (APCI)  $m/z$  berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S 416.19 [M-H]<sup>-</sup>, gefunden 416.10 [M-H]<sup>-</sup>

IR ( $\nu$  in cm<sup>-1</sup>): 3182, 2959, 1702, 1456, 1257, 1164, 1070, 881, 697, 662, 561.7.2.3



## 7.6.3 BF<sub>3</sub>K-Salz Synthesen

### 7.6.3.1.1 Kaliumphenyltrifluorborat 196a



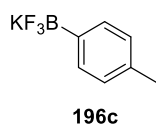
Hergestellt nach **AAV3** aus Phenylboronsäure (1.00 g, 8.2 mmol). Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als kristalliner Feststoff erhalten (1.41 g, 94%).

**Smp.** 117-119 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.34 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ = -139.02.

### 7.6.3.1.2 Kalium-p-toluyltrifluorborat 196c



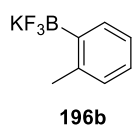
Hergestellt nach **AAV3** aus p-Toluyllboronsäure (1.11 g, 8.2 mmol). Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als kristalliner farbloser Feststoff erhalten (1.33 g, 82%).

**Smp.** 117-119 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.23 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ = -138.61.

### 7.6.3.1.3 Kalium-o-toluyltrifluorborat 196b

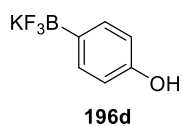


Hergestellt nach **AAV3** aus o-Toluyllboronsäure (1.11 g, 8.2 mmol). Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als kristalliner farbloser Feststoff erhalten (0.75 g, 46%).

**Smp.** 117-119 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.93-6.85 (m, 3H), 2.29 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ = -137.41.

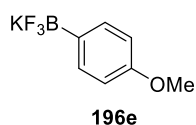
7.6.3.1.4 Kalium-*p*-Hydroxyphenyltrifluorborat 196d

Hergestellt nach **AAV3** aus *p*-Hydroxyphenylboronsäure (1.11 g, 8.2 mmol). Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (0.87 g, 53%).

**Smp.** 117-119 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.57 (s, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 6.50 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  = -137.96.

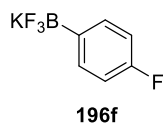
7.6.3.1.5 Kalium-*p*-Methoxyphenyltrifluorborat 196e

Hergestellt nach **AAV3** aus *p*-Methoxyphenylboronsäure (1.25 g, 8.2 mmol). Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (1.14 g, 65%).

**Smp.** 117-119 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.23 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 6.66 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  = -133.42.

7.6.3.1.6 Kalium-*p*-Fluorphenyltrifluorborat 196f

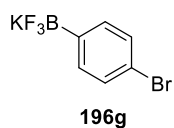
Hergestellt nach **AAV3** aus *p*-Fluorphenylboronsäure (1.15 g, 8.2 mmol). Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (1.56 g, 94%).

**Smp.** 117-119 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.32 (t,  $J$  = 8 Hz, 2H), 6.86 (t,  $J$  = 8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  = -118.57, -133.42.

## 7.6.3.1.7 Kalium-p-Bromphenyltrifluorborat 196g



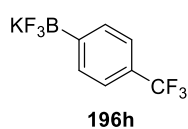
Hergestellt nach **AAV3** aus p-Bromphenylboronsäure (1.65 g, 8.2 mmol).  
Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (2.07 g, 96%).

Smp. 117-119 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 7.27-7.25$  (m, 4H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta = -139.35$ .

## 7.6.3.1.8 Kalium-p-Trifluorphenyltrifluorborat 196h



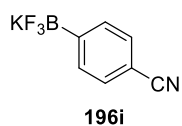
Hergestellt nach **AAV3** aus p-Trifluorphenylboronsäure (1.56 g, 8.2 mmol).  
Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (1.69 g, 82%).

Smp. 117-119 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 7.55$  (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8$  Hz, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta = -60.50, -139.97$ .

## 7.6.3.1.9 Kalium-p-Nitrilphenyltrifluorborat 196i

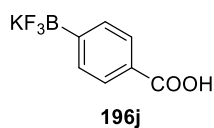


Hergestellt nach **AAV3** aus p-Nitirphenylboronsäure (1.20 g, 8.2 mmol).  
Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (1.52 g, 89%).

Smp. 117-119 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 7.50$  (q,  $J = 8$  Hz, 4H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta = -139.69$ .

7.6.3.1.10 Kalium-*p*-Benzoessäuretrifluorborat 196j

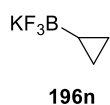
Hergestellt nach **AAV3** aus *p*-Benzoeboronsäure (1.36 g, 8.2 mmol). Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (1.59 g, 85%).

Smp. 117-119 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.68 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.40 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  = -139.65.

## 7.6.3.1.11 Kalium-Cyclopropyltrifluorborat 196n



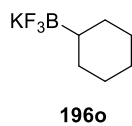
Hergestellt nach **AAV3** aus Cyclopropylboronsäure (0.70 g, 8.2 mmol). Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (0.92 g, 76%).

Smp. 117-119 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = -0.08 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), -0.19 (s, 2H), -0.82 (s, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  = -140.7.

## 7.6.3.1.12 Kalium-Cyclohexylltrifluorborat 196o



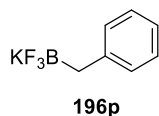
Hergestellt nach **AAV3** aus Cyclohexylboronsäure (1.05 g, 8.2 mmol). Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (1.21 g, 78%).

Smp. 117-119 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 1.57 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 1.50 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 1.10-0.99 (m, 3H), 0.90 (q,  $J$  = 12 Hz, 2H), -0.03 (s, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  = -144.28.

## 7.6.3.1.13 Kalium-Benzyltrifluorborat 196p



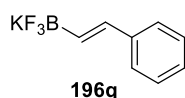
Hergestellt nach **AAV3** aus Benzylboronsäure (1.11 g, 8.2 mmol). Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (1.23 g, 76%).

Smp. 117-119 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.28-7.14 (m, 5H), 2.86 (s, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  = -139.55.

## 7.6.3.1.14 Kalium-Vinylphenyltrifluorborat 196q



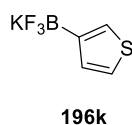
Hergestellt nach **AAV3** aus Vinylphenylboronsäure (1.21 g, 8.2 mmol). Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (1.51 g, 88%).

Smp. 117-119 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.30 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.24 (t,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.10 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H), 6.17 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  = -137.77.

## 7.6.3.1.15 Kalium-thiophen-3-yltrifluorborat 196k

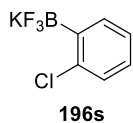


Hergestellt nach **AAV3** aus Thiophen-3-ylboronsäure (1.05 g, 8.2 mmol). Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (1.26 g, 81%).

Smp. 117-119 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.18 (s, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  = -135.42.

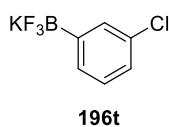
7.6.3.1.16 Kalium-*o*-Chlorphenyltrifluorborat 196s

Hergestellt nach **AAV3** aus *p*-Bromphenylboronsäure (1.28 g, 8.2 mmol).  
Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (0.99 g, 55%).

Smp. 117-119 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.46-7.44 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  = -138.66.

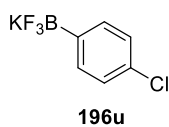
7.6.3.1.17 Kalium-*m*-Chlorphenyltrifluorborat 196t

Hergestellt nach **AAV3** aus *p*-Bromphenylboronsäure (1.28 g, 8.2 mmol).  
Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (1.02 g, 57%).

Smp. 117-119 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.25 (d,  $J$  = 4 Hz, 2H), 7.12 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 4 Hz, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  = -139.76.

7.6.3.1.18 Kalium-*p*-Chlorphenyltrifluorborat 196u

Hergestellt nach **AAV3** aus *p*-Bromphenylboronsäure (1.28 g, 8.2 mmol).  
Nach der Trocknung unter verminderten Druck wurde das Produkt als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (1.31 g, 73%).

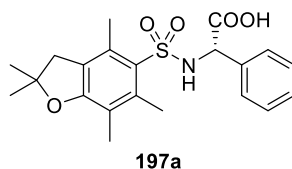
Smp. 117-119 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.31 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.12 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  = -139.32.

## 7.6.4 $\alpha$ -Arylglycine aus ArylBF<sub>3</sub>K-Salzen hergestellt

### 7.6.4.1.1 (S)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-Sulfonsäureamid)-2-phenyllessigsäure **197a**



Hergestellt nach **AAV9** aus Kalium-phenyltrifluorborat (184.0 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **197a** als farblosen Feststoff (159 mg, 79%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +91.84$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**e.r.** = 96:4 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min, *t<sub>R</sub>* (minor) = 21.3 min und *t<sub>R</sub>* (major) = 23.1 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.31

**Smp.** 78-80 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.23 – 7.13 (m, 5H), 5.75 (s, 1H), 4.98 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 2.87 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

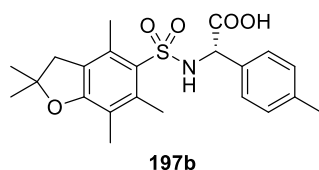
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 174.92, 159.97, 139.64, 134.93, 134.25, 128.72, 128.64, 127.78, 127.27, 125.16, 118.11, 86.98, 59.13, 43.15, 28.66, 28.64, 19.39, 17.77, 12.50.

**MS** (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S 404.5 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 404.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S 403.1453 [M<sup>+</sup>], gefunden 403.1472 [M<sup>+</sup>]

**IR** ( $\nu$  in cm<sup>-1</sup>): 3266, 2970, 2927, 1734, 1575, 1455, 1409, 1371, 1239, 1208, 1158, 1138, 1089, 993, 850, 782, 733, 698, 639, 522.

7.6.4.1.2 (S)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-Sulfonsäureamido)-2-(p-tolyl)essigsäure **197b**



Hergestellt nach **AAV9** aus Kalium-4-tolyltrifluorborat (198.0 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} + 0.1 \text{ vol\% TFA} = 9:1 \rightarrow 2:8$ ) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **197b** als farblosen Feststoff (117 mg, 56%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +89.8$  (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ )

**e.r.** = 96:4 [HPLC Bedingungen: Chiralcel® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_{\text{R}}$  (minor) = 22.4 min und  $t_{\text{R}}$  (major) = 24.8 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.36

**Smp.** 160-163 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.26 - 6.99$  (m, 5H), 5.66 (s, 1H), 4.93 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (d,  $J = 4$  Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 175.15, 159.94, 139.63, 138.72, 134.24, 131.97, 129.34, 127.89, 127.14, 125.15, 118.08, 86.94, 58.88, 43.19, 28.61, 21.24, 19.41, 17.78, 12.47$ .

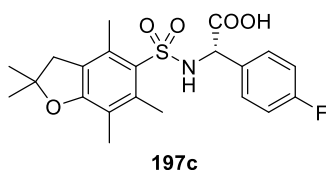
**MS** (APCI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$  418.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 418.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**HRMS** (TOF MS EI+)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$  417.1610  $[\text{M}^+]$ , gefunden 417.1612  $[\text{M}^+]$

**IR** ( $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3266, 2970, 2927, 1734, 1575, 1455, 1409, 1371, 1239, 1208, 1158, 1138, 1089, 993, 850, 782, 733, 698, 639, 522.



7.6.4.1.3 (S)-2-(4-fluorophenyl)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-Sulfonsäureamido)essigsäure **197c**



Hergestellt nach **AAV9** aus Kalium-4-fluorphenyltrifluorborat (202.0 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **197c** als farblosen Feststoff (120 mg, 57%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +82.3$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**e.r.** = 96:4 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$  (minor) = 21.7 min und  $t_R$  (major) = 26.2 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.34

**Smp.** 150-152 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.15 – 7.11 (m, 2H), 6.90-6.88 (m, 2H) 5.71 (s, 1H), 5.00 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 2.88 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 174.03, 163.97, 161.50, 159.94, 139.44, 134.09, 130.68, 130.65, 129.08, 128.99, 127.66, 125.08, 118.07, 115.56, 115.34, 86.94, 58.30, 43.02, 28.51, 28.46, 19.25, 17.66, 12.38.

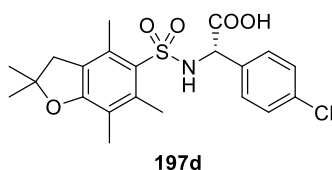
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -112.59

**MS** (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>5</sub>S 434.2 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 434.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>5</sub>S 403.1453 [M<sup>+</sup>], gefunden 403.1455 [M<sup>+</sup>]

**IR** (ν in cm<sup>-1</sup>): 2970, 1737, 1575, 1447, 1369, 1218, 1135, 1089, 850, 780, 732, 660, 639, 543.

7.6.4.1.4 (S)-2-(4-chlorophenyl)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-Sulfonsäureamid)essigsäure **197d**



Hergestellt nach **AAV9** aus Kalium-4-chlorphenyltrifluorborat (218.5 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **197d** als farblosen Feststoff (82 mg, 39%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +81.7$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**e.r.** = 94:6 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$  (minor) = 19.9 min und  $t_R$  (major) = 24.5 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.36

**Smp.** 165-168 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.74 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 8 Hz, 6H).

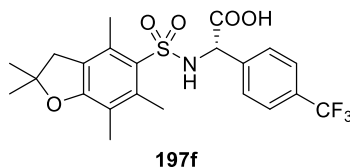
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 173.74, 160.11, 139.56, 134.79, 133.48, 128.74, 127.76, 125.24, 118.24, 87.11, 58.51, 43.15, 28.65, 28.61, 19.39, 17.81, 12.51.

**MS** (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>5</sub>S 438.1 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 438.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>5</sub>S [<sup>35</sup>Cl] 437.1064 [M<sup>+</sup>], gefunden 437.1062 [M<sup>+</sup>]; [<sup>37</sup>Cl] 439.1034 [M<sup>+</sup>], gefunden 439.1062 [M<sup>+</sup>]

**IR** (ν in cm<sup>-1</sup>): 3375, 2970, 2929, 1728, 1694, 1577, 1455, 1368, 1142, 1091, 989, 888, 850, 782, 636, 617, 562, 537.

7.6.4.1.5 (S)-2-(4-trifluormethylphenyl)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-Sulfonsäureamid)essigsäure **197f**



Hergestellt nach **AAV9** aus Kalium-4-Trifluormethylphenyltrifluorborat (252.0 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **197f** als farblosen Feststoff (32 mg, 14%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +120.4$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**e.r.** = 99:1 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min, *t<sub>R</sub>* (minor) = 18.5 min und *t<sub>R</sub>* (major) = 21.3 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.36

**Smp.** 161-163 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.42 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.10 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 4 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 173.30, 160.05, 139.54, 138.95, 134.13, 130.90, 130.57, 127.72, 127.25, 125.33, 125.30, 125.26, 125.22, 125.14, 125.08, 122.38, 118.12, 87.00, 58.69, 42.95, 28.45, 28.37, 19.21, 17.63, 12.28.

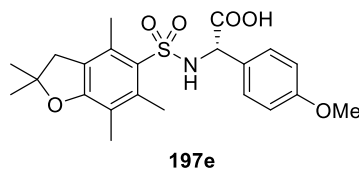
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -62.67.

**MS** (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S 472.2 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 472.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S 471.1327 [M<sup>+</sup>], gefunden 471.1327 [M<sup>+</sup>]

**IR** (ν in cm<sup>-1</sup>): 3375, 2970, 2929, 1728, 1694, 1577, 1455, 1368, 1142, 1091, 989, 888, 850, 782, 636, 617, 562, 537.

7.6.4.1.6 (S)-2-(4-methoxyphenyl)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-Sulfonsäureamid)essigsäure **197e**



Hergestellt nach **AAV9** aus Kalium-4-methoxyphenyltrifluorborat (214.0 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **197e** als farblosen Feststoff (121 mg, 55%) erhalten.

$$[\alpha]_D^{20} = +74.5 \text{ (c 0.1, CHCl}_3\text{)}$$

**e.r.** = 88:12 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$  (minor) = 25.2 min und  $t_R$  (major) = 29.4 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.31

**Smp.** 158-161 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.05 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.62 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.93 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 3.74 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

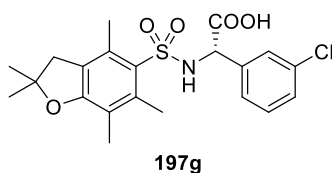
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 174.78, 159.91, 139.56, 134.20, 128.52, 128.03, 126.94, 125.15, 118.08, 114.00, 58.59, 55.37, 43.19, 28.63, 28.57, 19.42, 17.80, 12.50.

**MS** (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>S 434.2 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 434.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>S 433.1559 [M<sup>+</sup>], gefunden 433.1571 [M<sup>+</sup>]

**IR** (ν in cm<sup>-1</sup>): 2970, 1738, 1575, 1511, 1371, 1304, 1231, 1218, 1136, 1088, 780, 732, 638, 615, 529.

7.6.4.1.7 (S)-2-(3-chlorophenyl)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-Sulfonsäureamid)essigsäure **197g**



Hergestellt nach **AAV9** aus Kalium-3-chlorphenyltrifluorborat (218.5 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **197g** als farblosen Feststoff (28 mg, 13%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +86.4$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**e.r.** = 97:3 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min, *t<sub>R</sub>* (minor) = 18.8 min und *t<sub>R</sub>* (major) = 21.1 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.42

**Smp.** 123-126 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.18 – 7.05 (m, 4H), 5.75 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.00 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 2.87 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

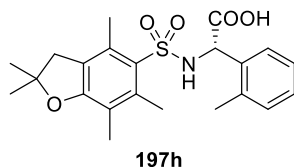
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 174.92, 159.97, 139.64, 134.93, 134.25, 128.72, 128.64, 127.78, 127.27, 125.16, 118.11, 86.98, 59.13, 43.15, 28.66, 28.64, 19.39, 17.77, 12.50.

**MS** (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>5</sub>S 438.1 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 438.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>5</sub>S [<sup>35</sup>Cl] 437.1064 [M<sup>+</sup>], gefunden 437.1056 [M<sup>+</sup>]; [<sup>37</sup>Cl] 439.1034 [M<sup>+</sup>], gefunden 439.1042 [M<sup>+</sup>]

**IR** (ν in cm<sup>-1</sup>): 2970, 2930, 1735, 1575, 1435, 1371, 1286, 1136, 1089, 892, 850, 699, 640, 559.

7.6.4.1.8 (S)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-Sulfonsäureamid)-2-(o-tolyl)essigsäure **197h**



Hergestellt nach **AAV9** aus Kalium-2-methylphenyltrifluorborat (198.0 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **197h** als farblosen Feststoff (63 mg, 30%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +0.0$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**e.r.** = 50:50 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$  (minor) = 20.6 min und  $t_R$  (major) = 23.4 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.29

**Smp.** 165-168 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.15– 6.99 (m, 4H), 5.61 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 2 Hz, 6H).

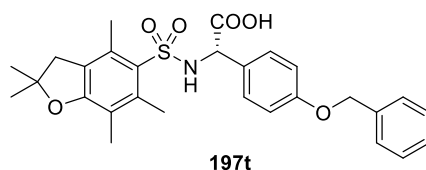
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 174.43, 159.80, 139.56, 136.38, 134.10, 133.33, 130.75, 128.58, 127.73, 126.88, 126.14, 125.02, 117.98, 86.84, 55.51, 43.02, 28.49.

**MS** (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S 418.2 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 418.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S 417.1610 [M<sup>+</sup>], gefunden 417.1614 [M<sup>+</sup>]

**IR** (ν in cm<sup>-1</sup>): 3260, 2970, 1737, 1725, 1575, 1457, 1371, 1294, 1216, 1141, 1088, 902, 850, 639, 555.

7.6.4.1.9 (S)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-Sulfonsäureamid)essigsäure **197t**



Hergestellt nach **AAV9** aus Kalium-4-Benzoyloxyphenyltrifluorborat (290.1 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **197t** als farblosen Feststoff (96 mg, 38%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +64.0$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

e.r. = 88:12 [HPLC Bedingungen: Chiralcel® OD-H Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min, *t<sub>R</sub>* (minor) = 28.3 min und *t<sub>R</sub>* (major) = 29.7 min].

R<sub>f</sub> (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.31

Smp. 158-161 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.39-7.33 (m, 5H), 7.06 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8 Hz, 2H) 5.60 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

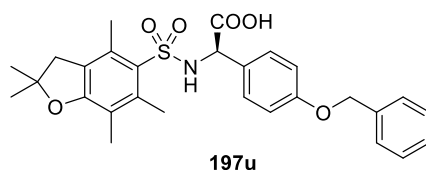
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 174.46, 159.81, 159.06, 139.48, 136.57, 134.11, 128.64, 128.44, 127.87, 127.46, 127.13, 125.06, 117.97, 114.77, 86.86, 70.04, 58.43, 43.08, 28.51, 19.30, 17.68, 12.41.

MS (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>S 510.6 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 510.4 [M+H]<sup>+</sup>

HRMS (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>S 509.1872 [M<sup>+</sup>], gefunden 509.1883 [M<sup>+</sup>]

IR (ν in cm<sup>-1</sup>): 2970, 1738, 1575, 1511, 1371, 1304, 1231, 1218, 1136, 1088, 780, 732, 638, 615, 529.

7.6.4.1.10 (R)-2-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-Sulfonsäureamid)essigsäure **197u**



Hergestellt nach **AAV9** aus Kalium-4-Benzoyloxyphenyltrifluorborat (290.1 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **197u** als farblosen Feststoff (67 mg, 26%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -74.0$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

e.r. = 87:13 [HPLC Bedingungen: Chiralcel® OD-H Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$  (minor) = 39.0 min und  $t_R$  (major) = 36.2 min].

$R_f$  (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.31

Smp. 158-161 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.05 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.62 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.93 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 3.74 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 174.78, 159.91, 139.56, 134.20, 128.52, 128.03, 126.94, 125.15, 118.08, 114.00, 58.59, 55.37, 43.19, 28.63, 28.57, 19.42, 17.80, 12.50.

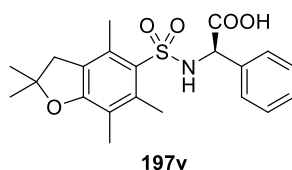
MS (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>S 510.6 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 510.4 [M+H]<sup>+</sup>

HRMS (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>S 509.1872 [M<sup>+</sup>], gefunden 509.1887 [M<sup>+</sup>]

IR (ν in cm<sup>-1</sup>): 2970, 1738, 1575, 1511, 1371, 1304, 1231, 1218, 1136, 1088, 780, 732, 638, 615, 529.



7.6.4.1.11 (R)-2-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-Sulfonsäureamid)-2-phenyllessigsäure **197v**



Hergestellt nach **AAV9** aus Kalium-4-phenyltrifluorborat (184.0 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **197v** als farblosen Feststoff (67 mg, 72%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -91.7$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**e.r.** = 92:8 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® IA Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min, *t<sub>R</sub>* (minor) = 25.1 min und *t<sub>R</sub>* (major) = 23.9 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.31

**Smp.** 158-161 °C

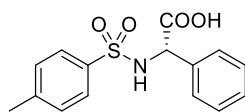
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.05 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.62 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.93 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 3.74 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 174.78, 159.91, 139.56, 134.20, 128.52, 128.03, 126.94, 125.15, 118.08, 114.00, 58.59, 55.37, 43.19, 28.63, 28.57, 19.42, 17.80, 12.50.

**MS** (APCI) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S 404.5 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 404.3 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+) *m/z* berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S 403.1453 [M<sup>+</sup>], gefunden 403.1458 [M<sup>+</sup>]

**IR** (ν in cm<sup>-1</sup>): 2970, 1738, 1575, 1511, 1371, 1304, 1231, 1218, 1136, 1088, 780, 732, 638, 615, 529.

7.6.4.1.12 (S)-2-((4-methylphenyl)sulfonsäureamid)-2-phenyllessigsäure **203a****203a**

Hergestellt nach **AAV10** aus 4-Methylphenylsulfonsäureamid (171.2 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **203a** als farblosen Feststoff (64 mg, 42%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +111.2$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**e.r.** = 97:3 [HPLC Bedingungen: Chiralcel ® OD-H Säule, *n*-Hexan/Ethanol/TFA = 9:1:0.1, Flussrate = 0.7 mL/min,  $t_R$  (minor) = 25.7 min und  $t_R$  (major) = 28.4 min].

**R<sub>f</sub>** (*n*-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.33

**Smp.** 176-178 °C

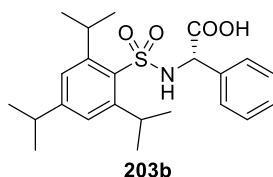
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7.23 – 7.13 (m, 5H), 5.75 (s, 1H), 4.98 (d, 1H,  $J$  = 4 Hz), 2.87 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 174.92, 159.97, 139.64, 134.93, 134.25, 128.72, 128.64, 127.78, 127.27, 125.16, 118.11, 86.98, 59.13, 43.15, 28.66, 28.64, 19.39, 17.77, 12.50.

**MS** (APCI)  $m/z$  berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S 306.1 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 306.4 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (TOF MS EI+)  $m/z$  berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S 305.0722 [M<sup>+</sup>], gefunden 305.0713 [M<sup>+</sup>]

**IR** ( $\nu$  in cm<sup>-1</sup>): 3585, 3528, 3319, 3292, 2970, 1725, 1691, 1598, 1459, 1344, 1325, 1164, 1088, 921, 896, 812, 686, 529.

7.6.4.1.13 (S)-2-phenyl-2-((2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonsäureamid) essigsäure **203b**

Hergestellt nach **AAV10** aus 2,4,6-Triisopropylphenylsulfonsäureamid (141.7 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **203b** als farblosen Feststoff (153 mg, 73%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = 0.0$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

$R_f$  (n-Hexan/Aceton/AcOH = 1:1:0.1) 0.73

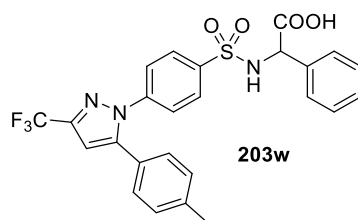
Smp. 117-119 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta = 8.57$  (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 5H), 7.16 (s, 2H), 4.80 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 4.11 (quin,  $J = 4$  Hz, 2H), 2.88 (quin,  $J = 8$  Hz, 1H), 1.18 (t,  $J = 8$  Hz, 12H), 1.11 (s, 6H).

MS (APCI) m/z berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S 416.19 [M-H]<sup>-</sup>, gefunden 416.10 [M-H]<sup>-</sup>

IR ( $\nu$  in cm<sup>-1</sup>): 3182, 2959, 1702, 1456, 1257, 1164, 1070, 881, 697, 662, 561.

7.6.4.1.14 2-phenyl-2-((4-(5-(p-tolyl)-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)sulfonsäureamid)  
essigsäure **203w**



Hergestellt nach **AAV10** (Reaktionsdauer auf 168h erhöht) aus Celecoxibsulfonsäureamid (190.7 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **203w** als farblosen Feststoff (132 mg, 51%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$  = nicht bestimmt

$R_f$  (n-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.65

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.93 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 4 Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 5H), 7.21 (t,  $J$  = 8 Hz, 3H), 7.15 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 4.96 (d,  $J$  = 12 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

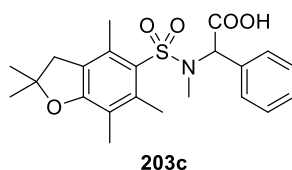
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 170.2, 145.19, 142.38, 142.01, 141.35, 140.96, 139.06, 136.37, 129.41, 128.65, 128.38, 128.01, 127.68, 127.31, 125.69, 122.59, 119.92, 106.14, 59.51, 20.80.

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = -60.88.

MS (APCI)  $m/z$  berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 516.5 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 516.6 [M+H]<sup>+</sup>

HRMS (TOF MS EI+)  $m/z$  berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 515.1127 [M<sup>+</sup>], gefunden 515.1127 [M<sup>+</sup>]

7.6.4.1.15 2-((N,2,2,4,6,7-hexamethyl-2,3-dihydrobenzofuran)-5-sulfonsäureamid)-2-phenyllessigsäure **203c**



Hergestellt nach **AAV10** aus N,2,2,4,6,7-hexamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamide (141.7 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq). Gereinigt wurde via RP-Säulenchromatographie (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1 vol% TFA = 9:1 → 2:8) und nach anschließender Lyophilisation wurde das Produkt **203c** als gelbliches Öl (81 mg, 39%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +0.0$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

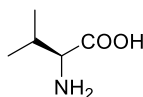
$R_f$  (n-Hexan/Aceton/AcOH = 2:1:0.1) 0.41

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta = 7.43 - 7.35$  (m, 3H), 7.15 (d,  $J = 4$  Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 3.03 (d, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.43 (s, 6H).

MS (APCI) m/z berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S 418.5 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 418.5 [M+H]<sup>+</sup>

## 7.6.5 Sonstige Edukte und Synthesen

### 7.6.5.1.1 L-Valinol & R-Valinol (Analog mit D-Valin)

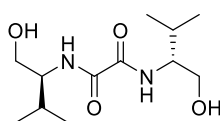


Natriumborhydrid (6.9 g, 183 mmol, 2.4 eq) wurde vorgelegt und in 180 mL THF (trocken) gelöst. Anschließend wurde L-Valin (8.9 g, 76 mmol, 1.0 eq) zugegeben, mit 20 mL THF nachgespült und unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gesetzt. Die Reaktionslösung wird unter starkem Rühren auf 0°C gekühlt und Iod (19.3 g, 76 mmol, 1.0 eq) in 60 mL THF gelöst über 45 min zugetropft. Nach der Iodzugabe wurden weiterhin 30 min bei 0 °C gerührt. Daraufhin lässt man die Reaktionslösung auftauen und 16h lang bis zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktion wird langsam so lange MeOH zugetropft, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen ist. Es wird erneut für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und daraufhin 150 mL 20% KOH

zugegeben. Es wird unter starkem Rühren für weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mindestens viermal mit jeweils 150 mL DCM extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch Vakuumdestillation bei 80 °C wird das analytisch reine Produkt als klare Flüssigkeit erhalten, die schnell zu farblosen Kristallen kristallisiert (6.75 g, 86%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.61 (dd,  $J$  = 8 Hz, 1H), 3.27 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 1.55 (sext,  $J$  = 8 Hz, 1H), 0.89 (t,  $J$  = 8 Hz, 6H).

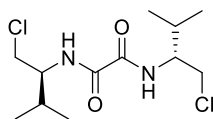
#### 7.6.5.1.2 $\text{N}^1$ -((R)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)- $\text{N}^2$ -((S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)oxalamid



L-Valinol (4.36 g, 42.2 mmol, 2.1 eq) wurde vorgelegt und in 75 mL Toluol gelöst. Diethyloxalat (2.64 mL, 20.1 mmol, 1.0 eq) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch anschließend über Nacht bis zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktion wurde das Produkt abfiltriert und mit Toluol nachgewaschen. Anschließend wird das Produkt im Ölpumpenvakuum getrocknet und als farbloser Feststoff erhalten (3.6 g, 69%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 8.14 (d,  $J$  = 4 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.59-3.48 (m, 4H), 1.83 (sext,  $J$  = 8 Hz, 2H), 0.84 (dd,  $J$  = 12 Hz, 12H).

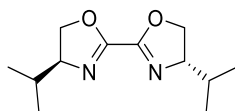
#### 7.6.5.1.3 $\text{N}^1$ -((R)-1-chloro-3-methylbutan-2-yl)- $\text{N}^2$ -((S)-1-chloro-3-methylbutan-2-yl)oxalamid



$\text{N}^1$ -((R)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)- $\text{N}^2$ -((S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)oxalamid (3.6 g, 14 mmol, 1.0 eq) wurde in 250 mL Toluol gelöst und Thionylchlorid (2.24 mL, 30.8 mmol, 2.2 eq) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei 50 °C für 4h gerührt. Erneute Zugabe von Thionylchlorid (1.12 mL, 15.4 mmol, 1.1 eq) und weiteres Rühren bei 50 °C über Nacht. Nach Abkühlen der Reaktion wurde 100 mL kalte 20% KOH Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase einmal mit 100 mL DCM extrahiert, die organischen Phasen vereint, diese einmal mit 100 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$  Lösung und 100 mL Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wird ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt der Synthese verwendet.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta = 8.66$  (d,  $J = 4$  Hz, 2H), 4.01 (q,  $J = 8$  Hz, 2H), 3.83-3.76 (m, 2H), 1.87 (sext,  $J = 8$  Hz, 2H), 0.86 (dd,  $J = 12$  Hz, 12H).

#### 7.6.5.1.4 $S,S'$ -iPrBox-Ligand L1



$\text{N}^1$ -(( $R$ )-1-chloro-3-methylbutan-2-yl)- $\text{N}^2$ -(( $S$ )-1-chloro-3-methylbutan-2-yl)oxalamid aus dem vorherigen Ansatz (14 mmol, 1.0 eq) und KOH (1.81 g, 32.2 mmol, 2.3 eq) wurden vorgelegt und in 250 mL MeOH gelöst. Das Reaktionsgemisch wird unter starkem Rühren über Nacht bis zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit 50 mL  $\text{H}_2\text{O}$  und 50 mL Brine versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mindestens viermal mit jeweils 150 mL DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus  $n$ -Pentan umkristallisiert und das Produkt als farblose Nadeln erhalten (2.33 g, 74 % über zwei Stufen).

**L1** ( $S,S'$ )  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -154.9$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ )

**L8** ( $R,R'$ )  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +160.2$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ )

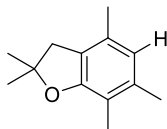
$R_f$  ( $n$ -Hexan/EE) = 1:1) 0.37

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta = 4.38$  (t,  $J = 12$  Hz, 2H), 4.10-3.98 (m, 4H), 1.70 (sext,  $J = 8$  Hz, 2H), 0.87 (dd,  $J = 24$  Hz, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta = 153.72, 72.18, 70.23, 31.92, 21.71, 18.40, 18.19$ .

**MS** (APCI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  225.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 225.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

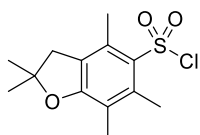
## 7.6.5.1.5 2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran



2,3,5-Trimethylphenol (15.0 g, 110 mmol, 1.0 eq) wurde in 50 mL Toluol suspendiert, Isobutylaldehyd (10.0 mL, 110 mmol, 1.0 eq) und  $\text{H}_2\text{SO}_4$  konz. (0.2 mL, 3.8 mmol, 3.75 mol%) zugegeben. Die Reaktionsapparatur mit Wasserabscheider wird für 6 h unter starken Rühren bis zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktion wurde die Reaktionslösung viermal mit je 25 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$  Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird viermal mit je 25 mL EE extrahiert, die organischen Phasen vereint, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Die erhaltene gelbbraune Flüssigkeit wird über Vakuumdestillation gereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (17.9 g, 86%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.49 (s, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.48 (s, 6H).

## 7.6.5.1.6 2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonylchlorid

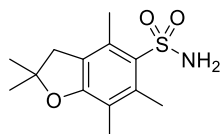


2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonylchlorid (15.0 g, 79 mmol, 1.0 eq) wurde in 40 mL DCM gelöst und  $\text{NaCl}$  (7.9 g, 135 mmol, 1.7 eq) zugegeben. Eine Lösung aus Chlorsulfonsäure (13.1 mL, 196 mmol, 2.5 eq) in DCM (32 mL) wurde über 1 h unter Rühren zugetropft. Nach der Zugabe wurde weiterhin bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegeben und einmal mit 80 mL  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Anschließend wurden mit (vorsichtig!) 80 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$  Lösung gewaschen und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Syntheseschritt verwendet.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.01 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).



## 7.6.5.1.7 2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonsäureamid 171



2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonylchlorid (79 mmol, 1.0 eq) wurde in 100 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und die NH<sub>3</sub>-Lösung (25mL, 25%, 367 mmol, 4.6 eq) langsam unter Rühren zugetropft. Nach der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird mindestens viermal mit je 50 mL ges. NaHCO<sub>3</sub> Lösung und einmal mit 50 mL Brine gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 75 mL EE extrahiert, die organischen Phasen vereint, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend in der Wärme in so wenig Aceton wie möglich gelöst und mit n-Hexan ausgefällt. Dadurch wurde das Produkt **171** als farbloser Feststoff erhalten (10.4 g, 49% über zwei Stufen).

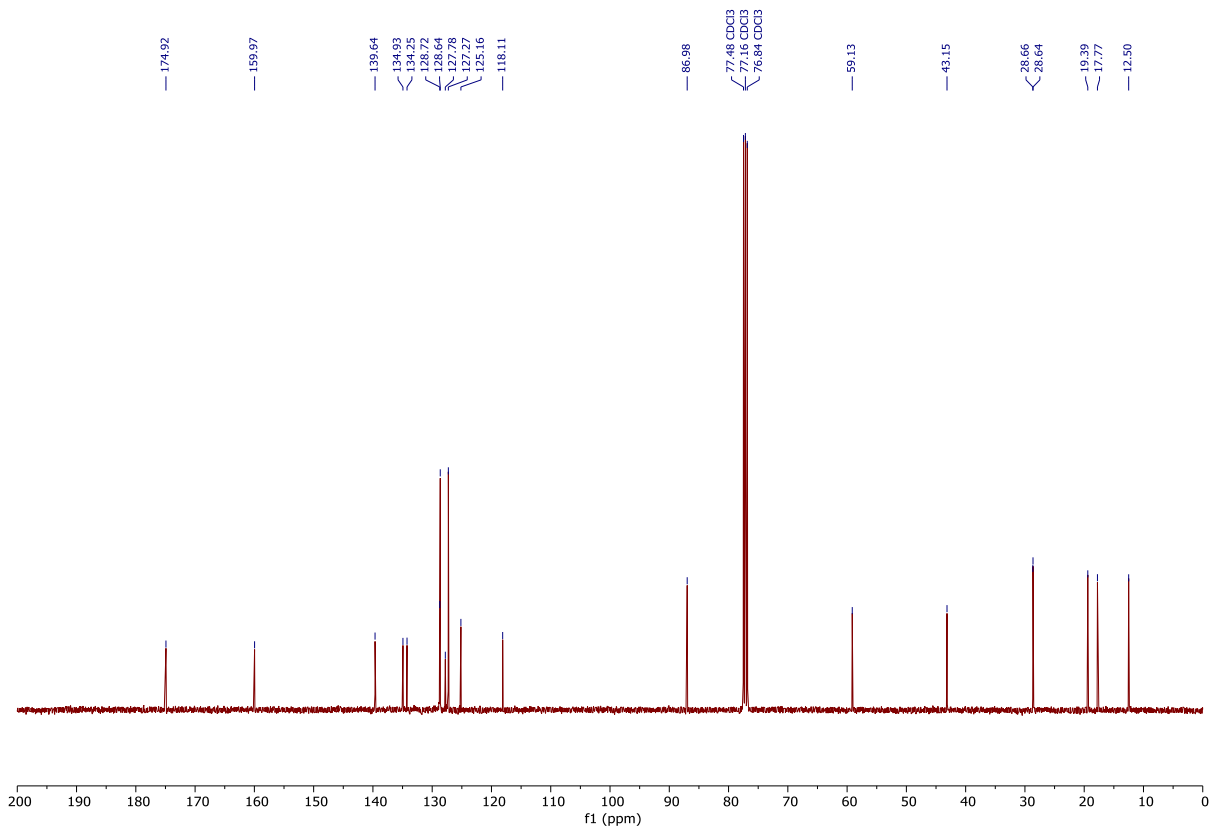
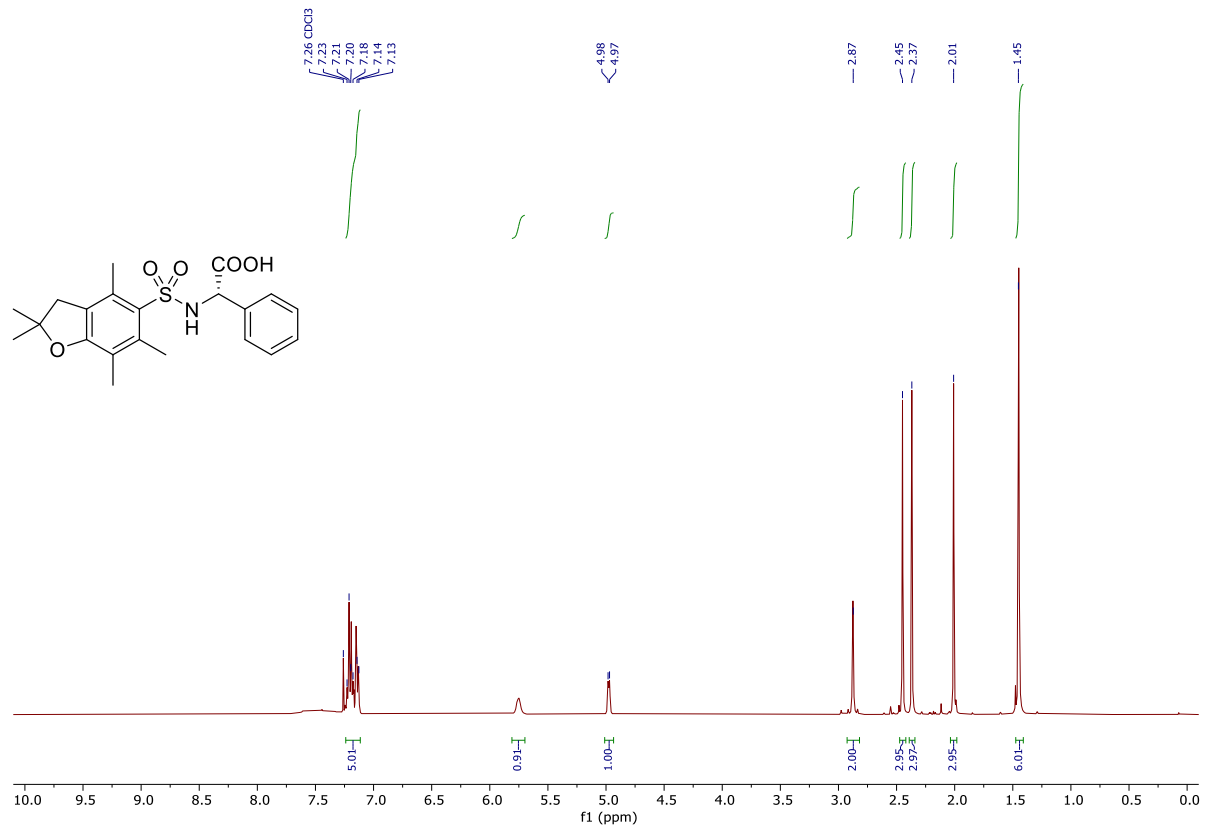
R<sub>f</sub> (n-Hexan/Aceton/AcOH)= 1:1:0.1) 0.39

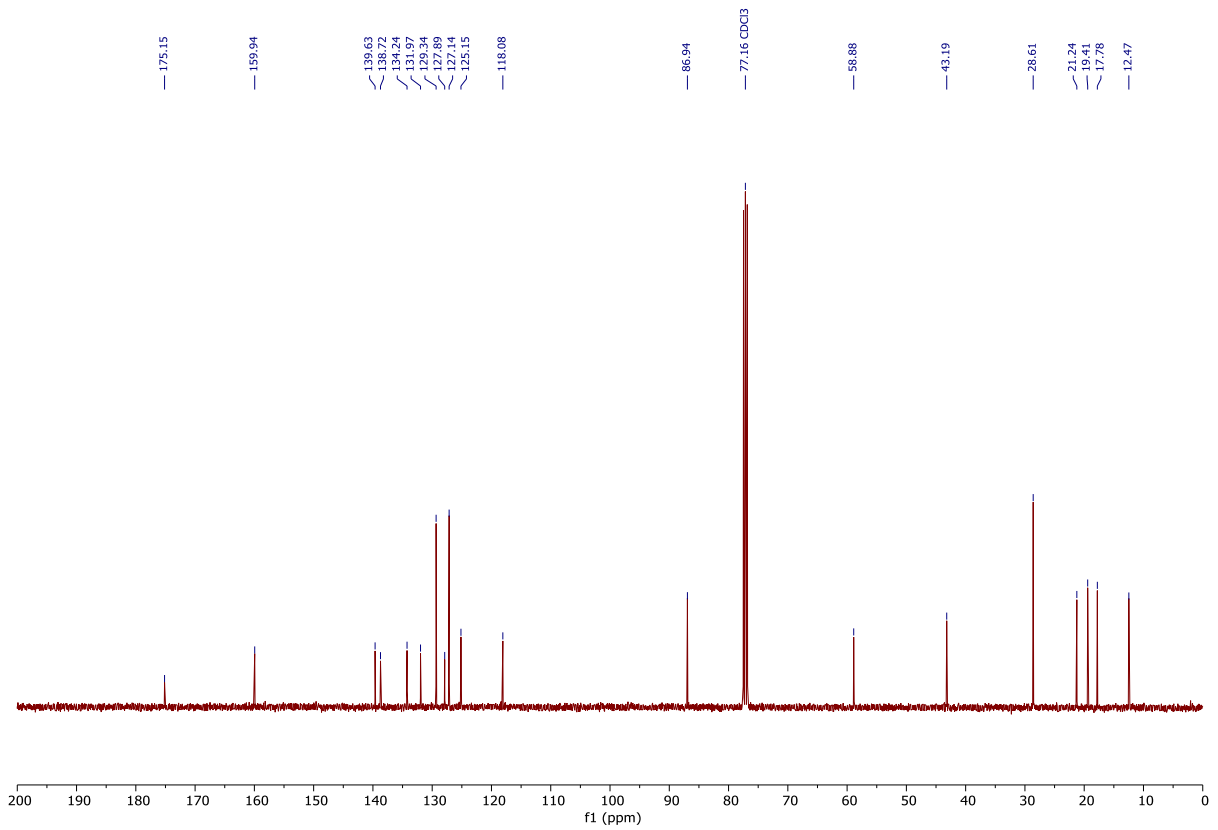
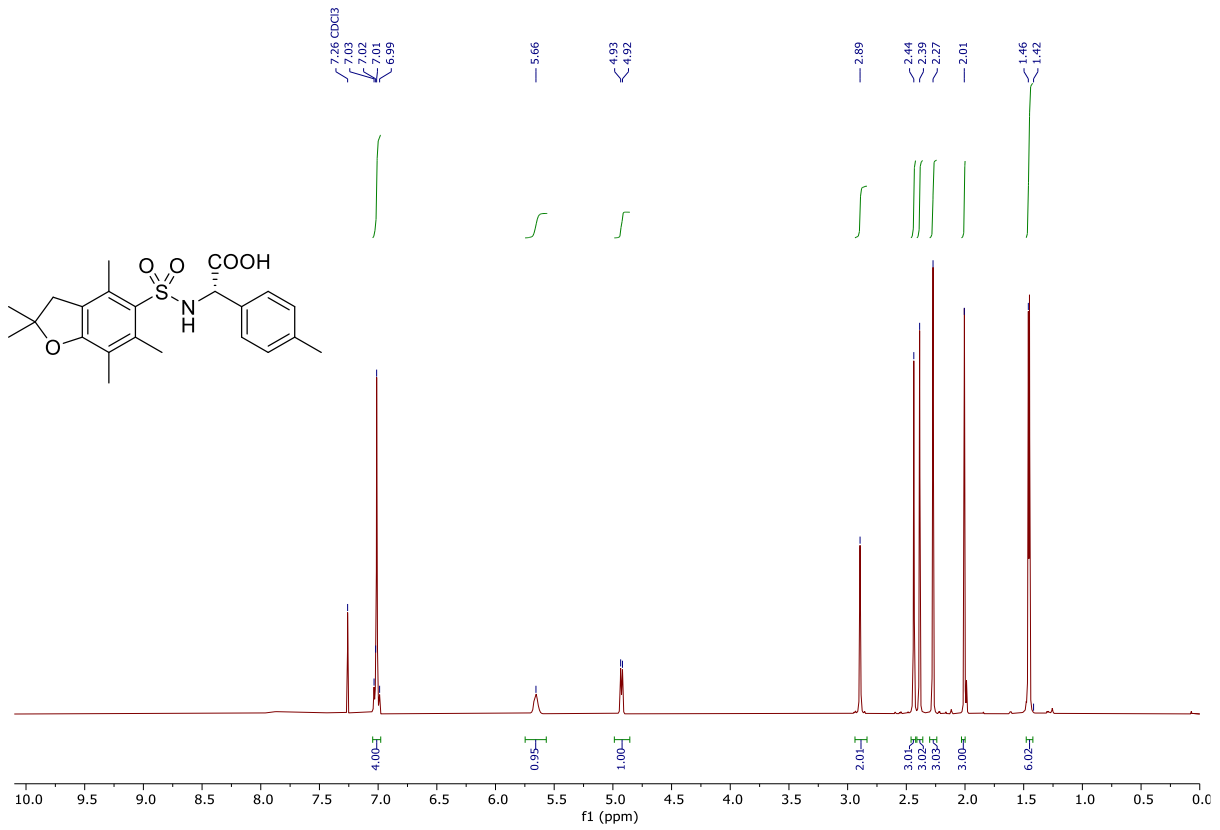
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.04 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.42 (s, 6H).

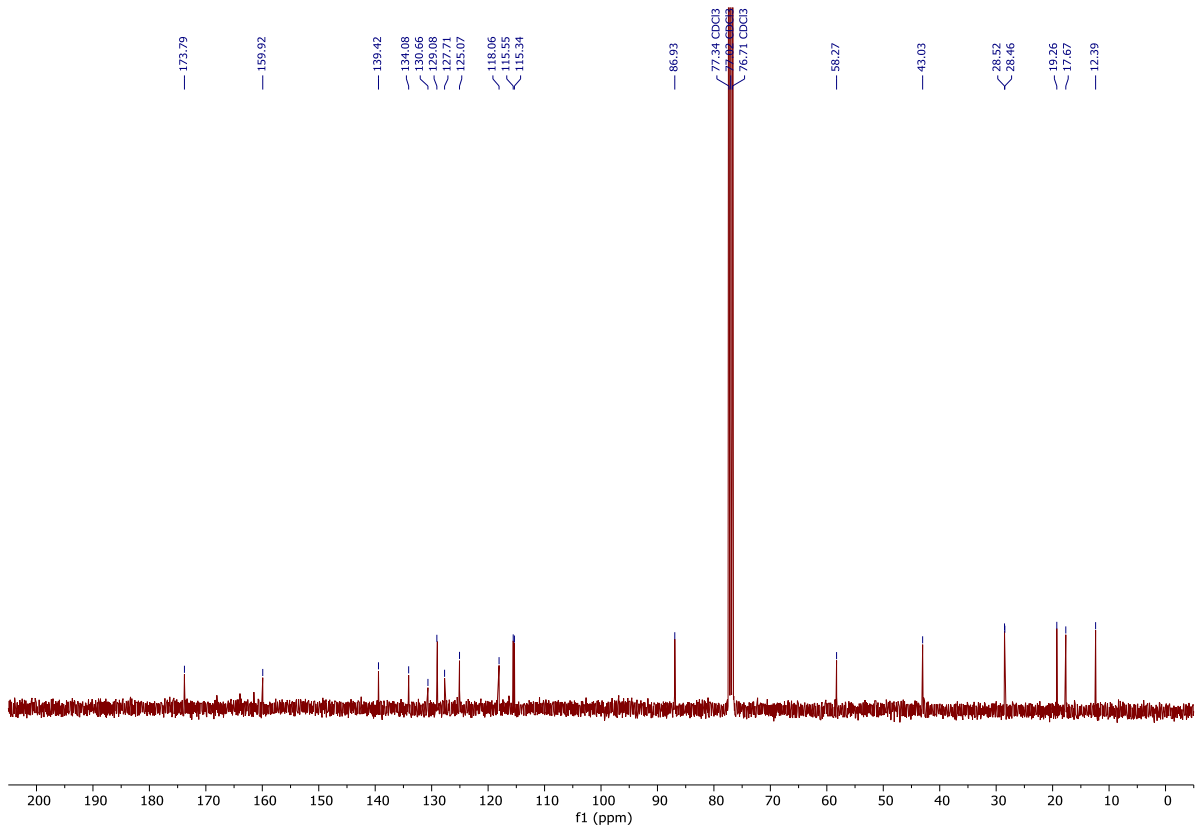
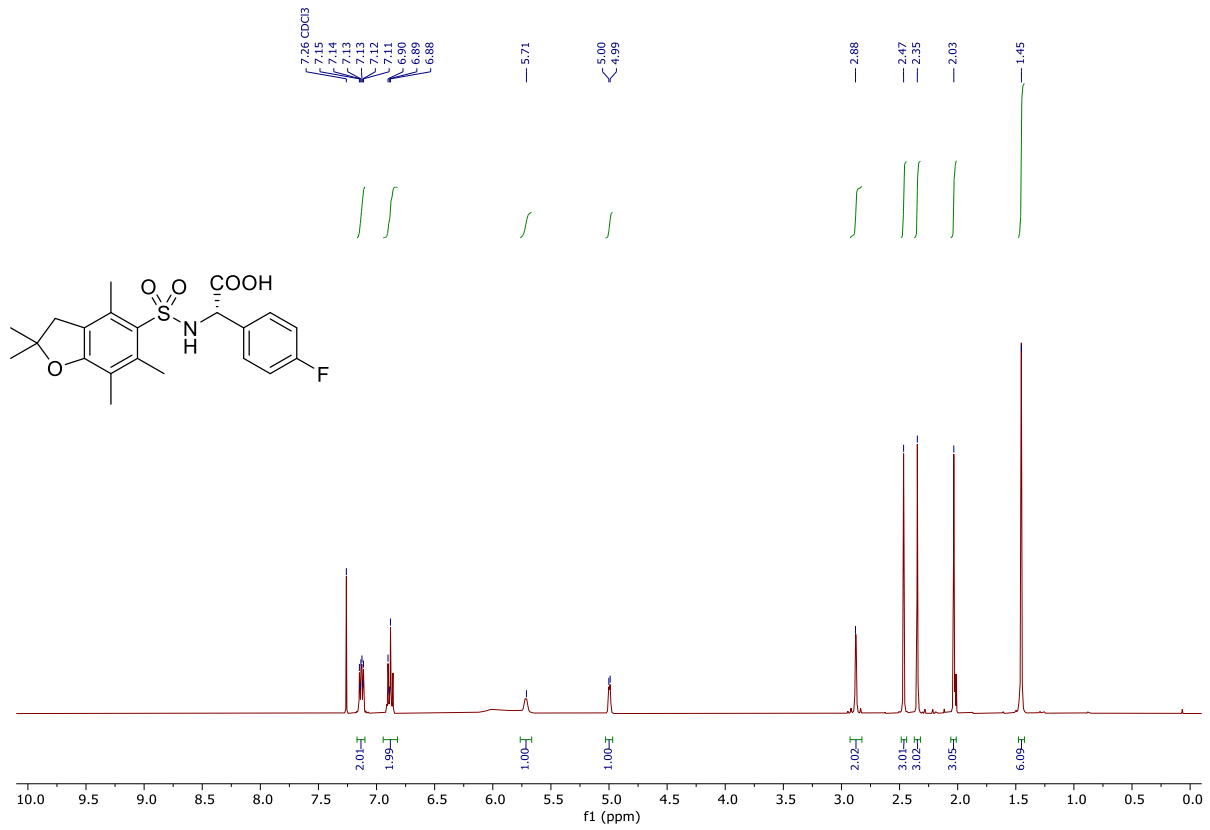
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 157.92, 137.33, 133.29, 131.80, 124.72, 116.44, 86.54, 42.37, 40.14, 28.19, 19.09, 17.63, 12.27.

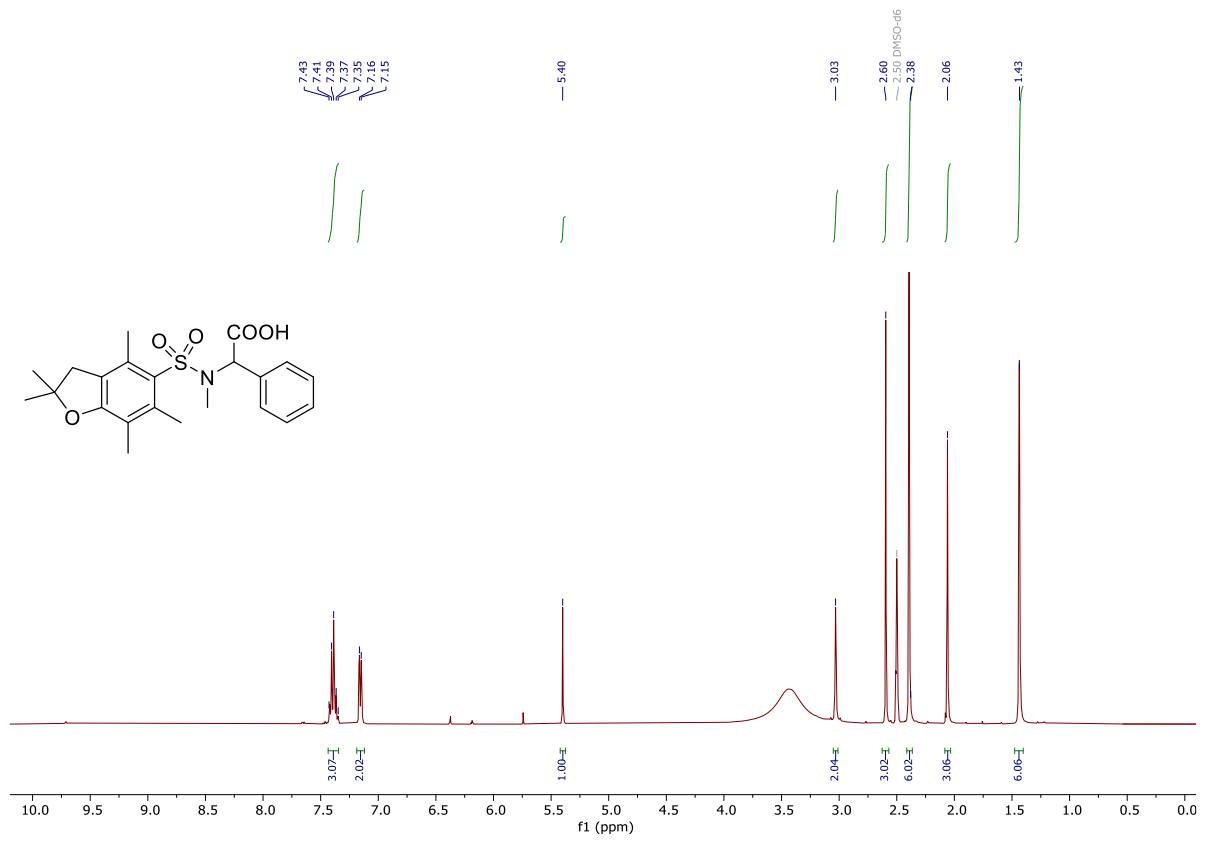
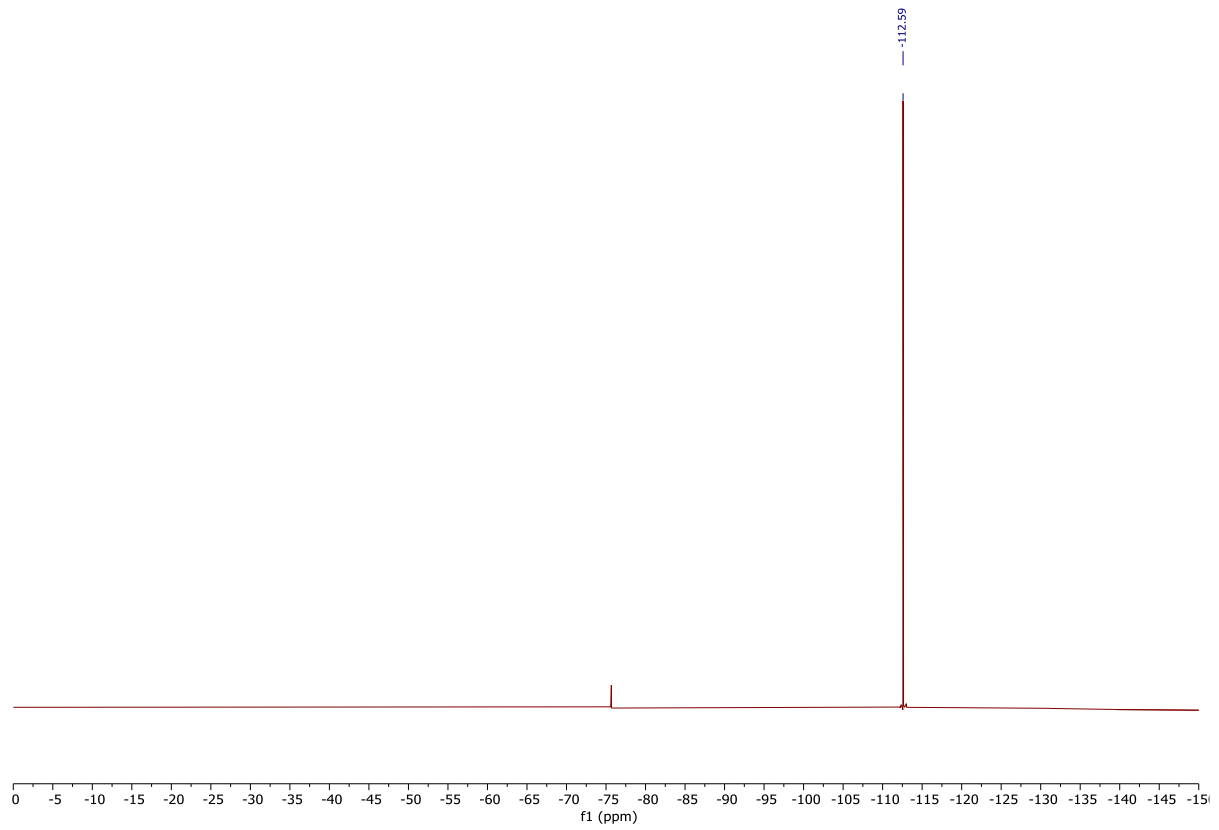
MS (APCI) m/z berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S 270.1 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 270.3 [M+H]<sup>+</sup>

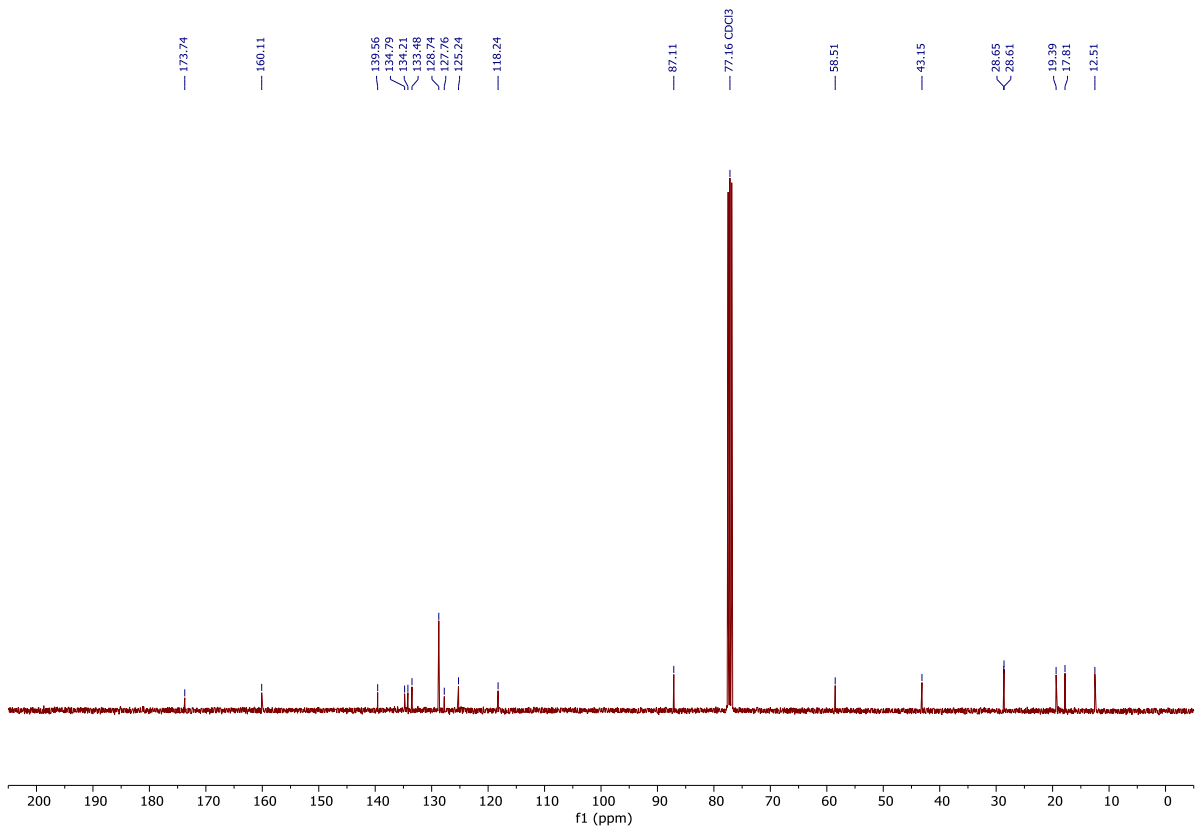
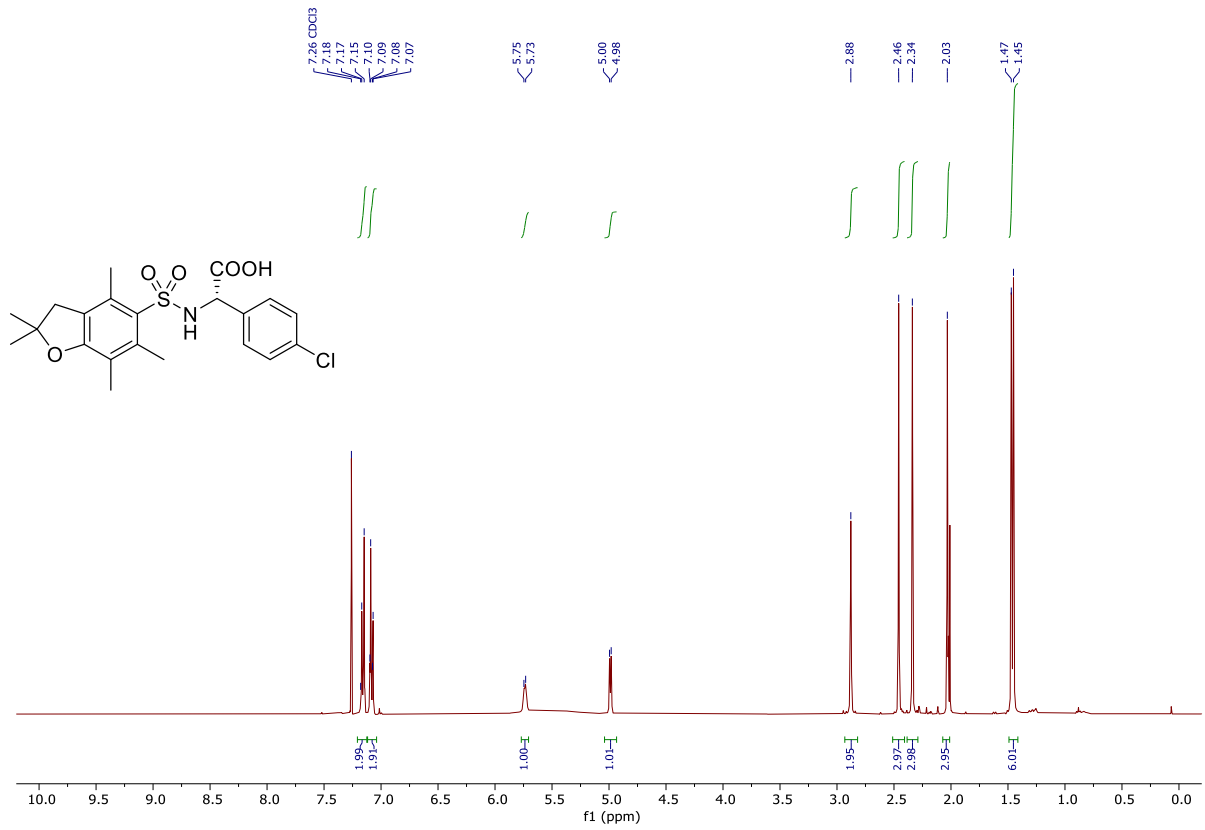
## 7.7 NMR-Daten

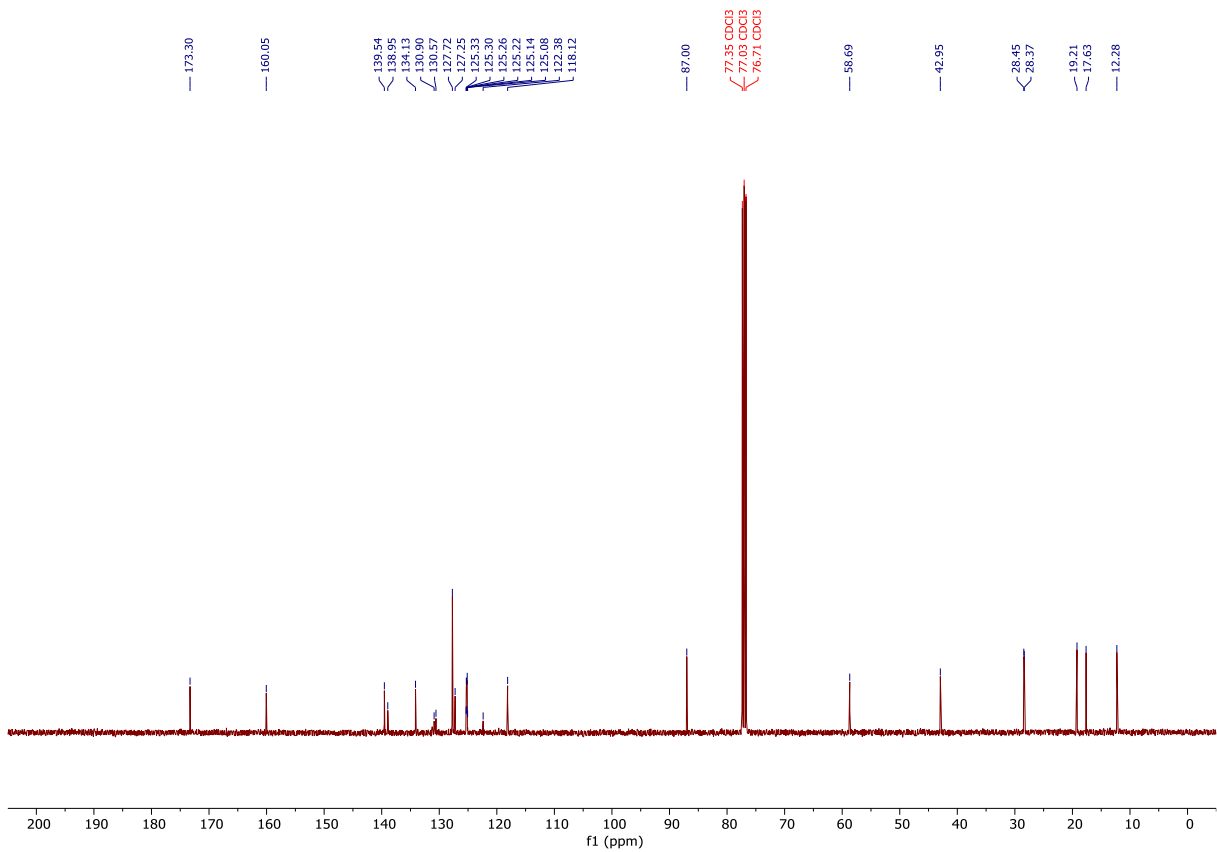
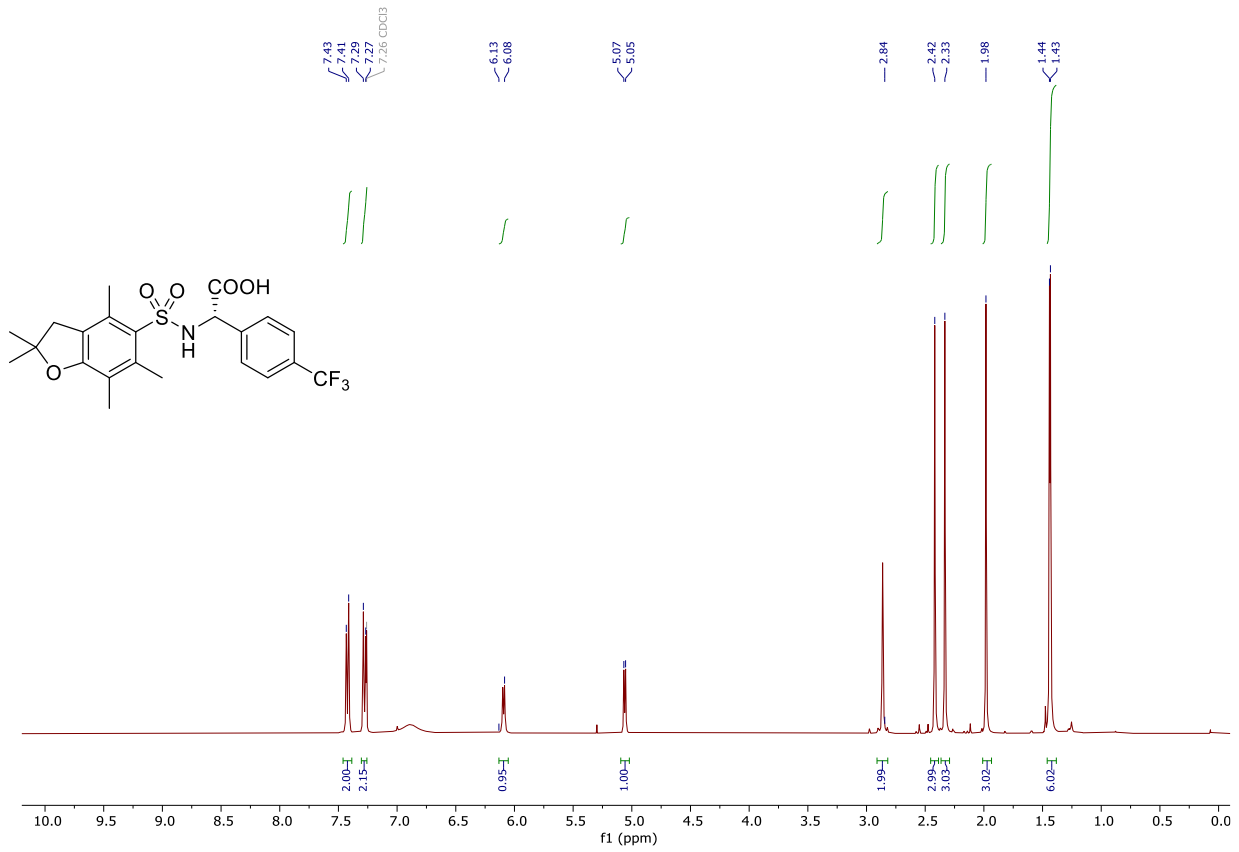


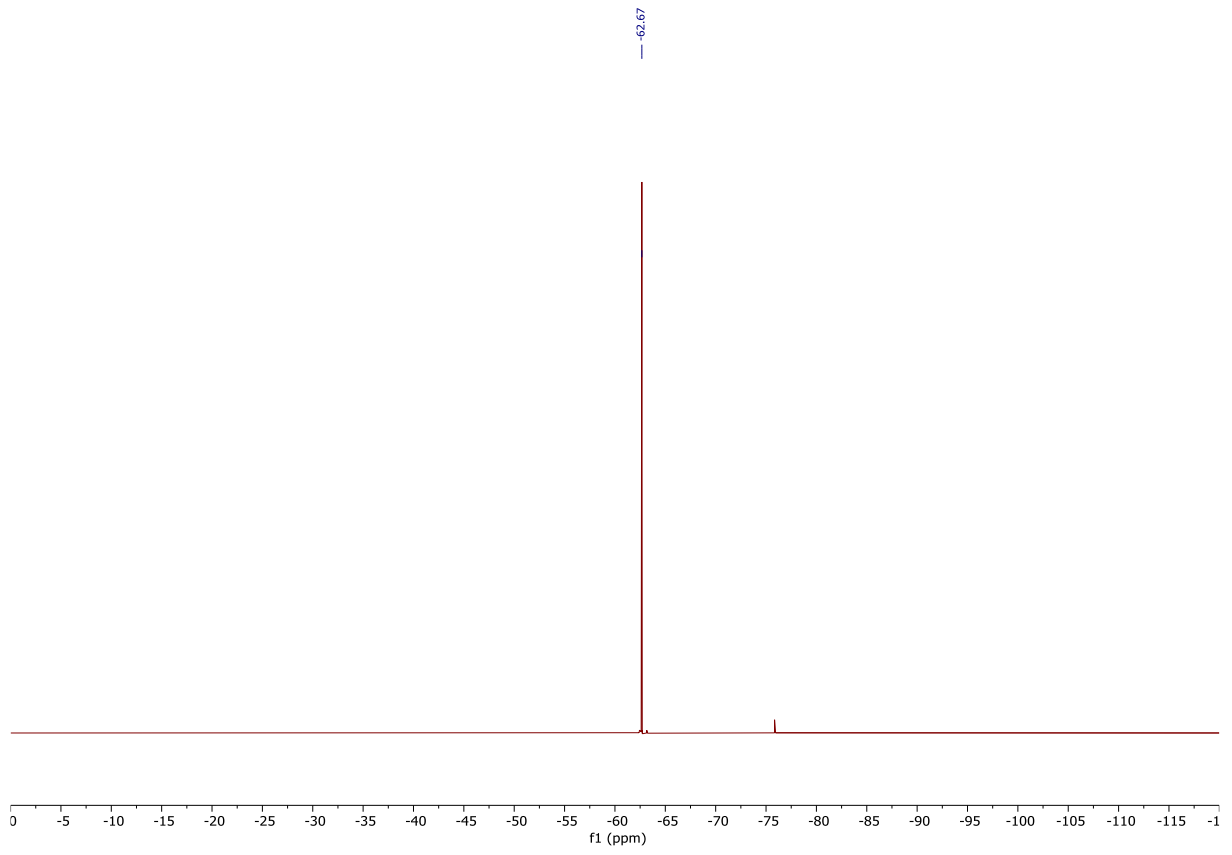




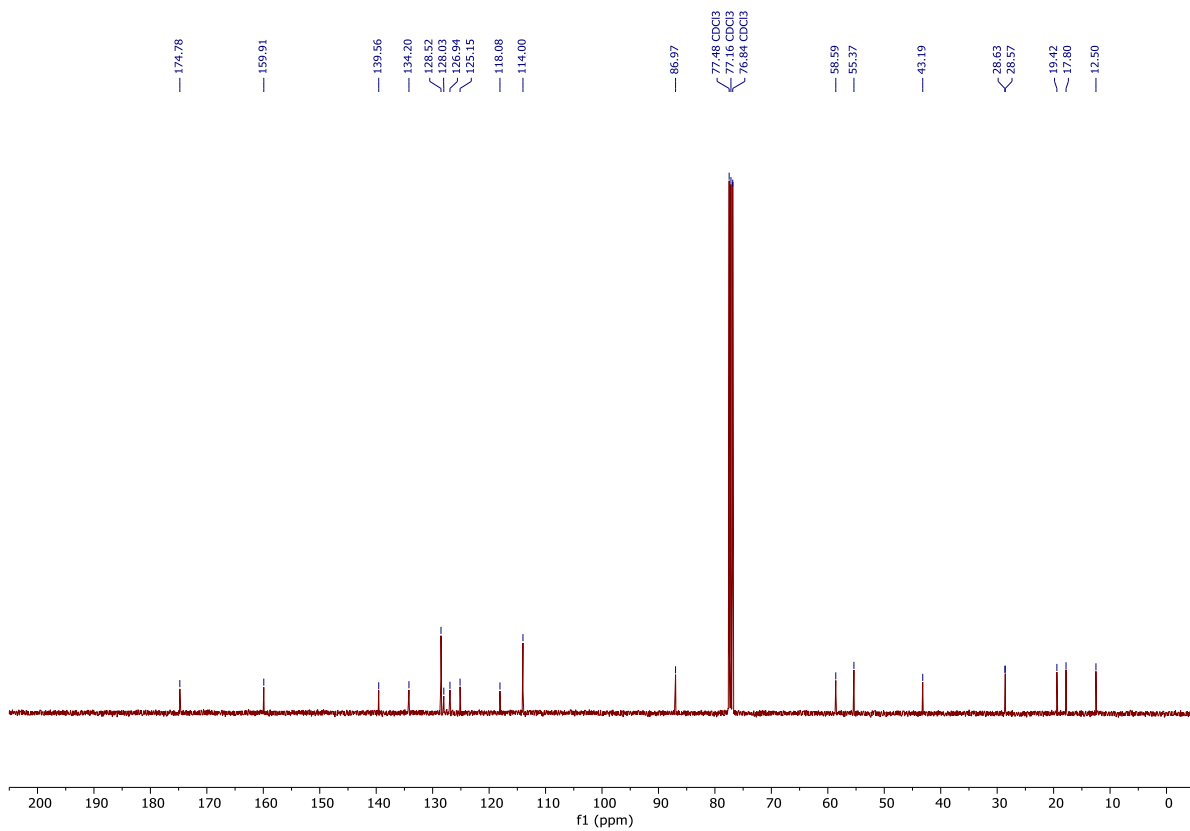
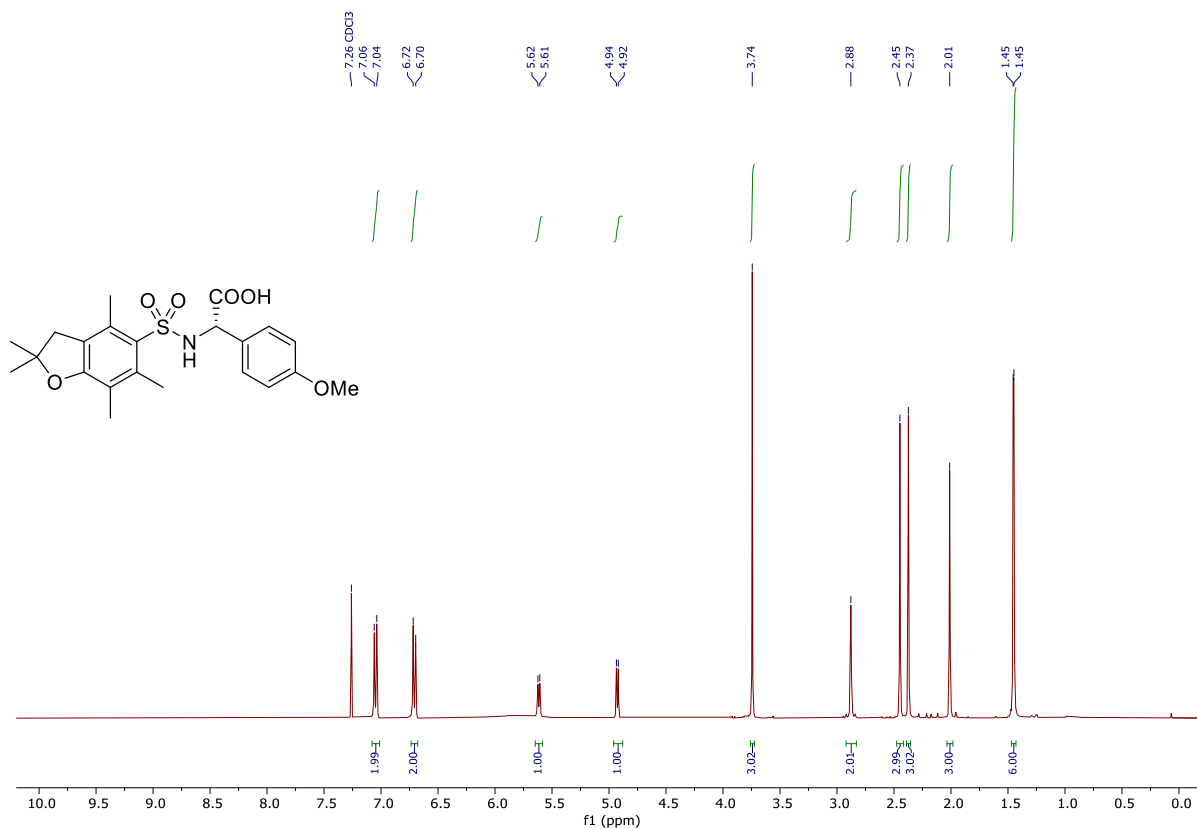


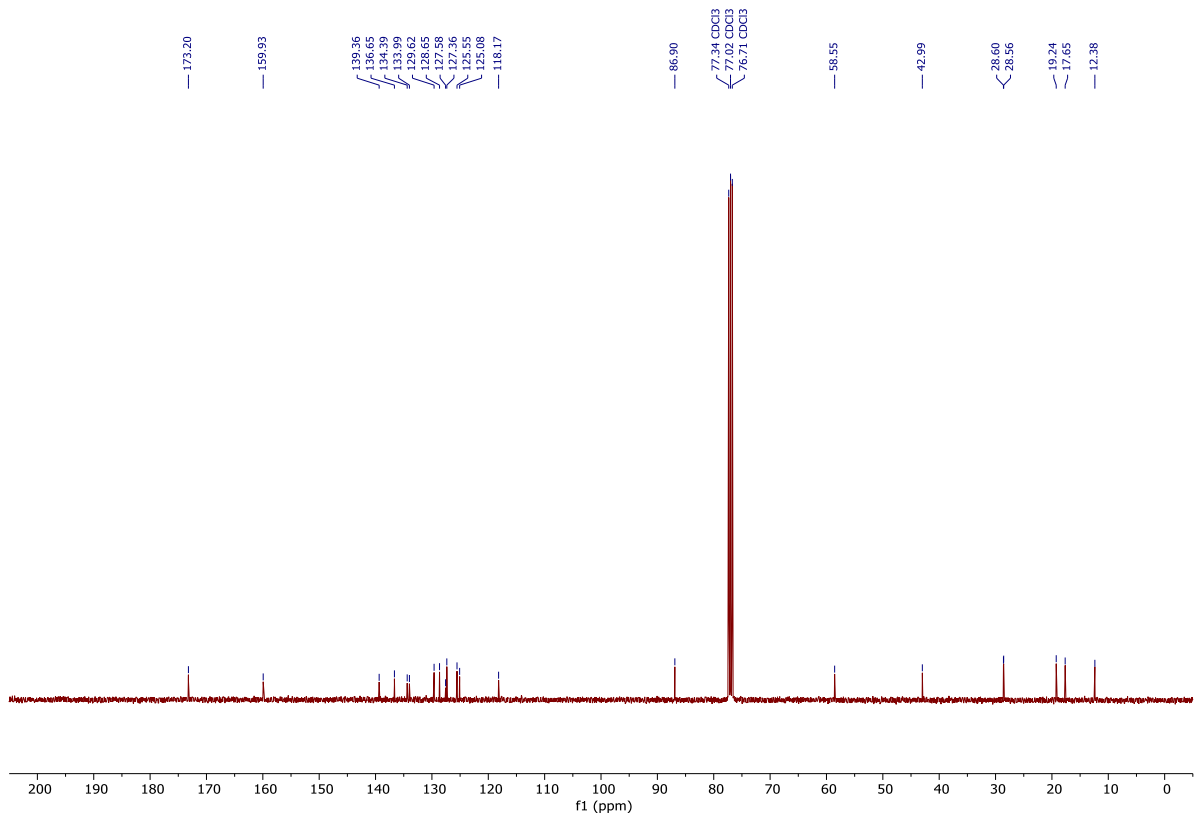
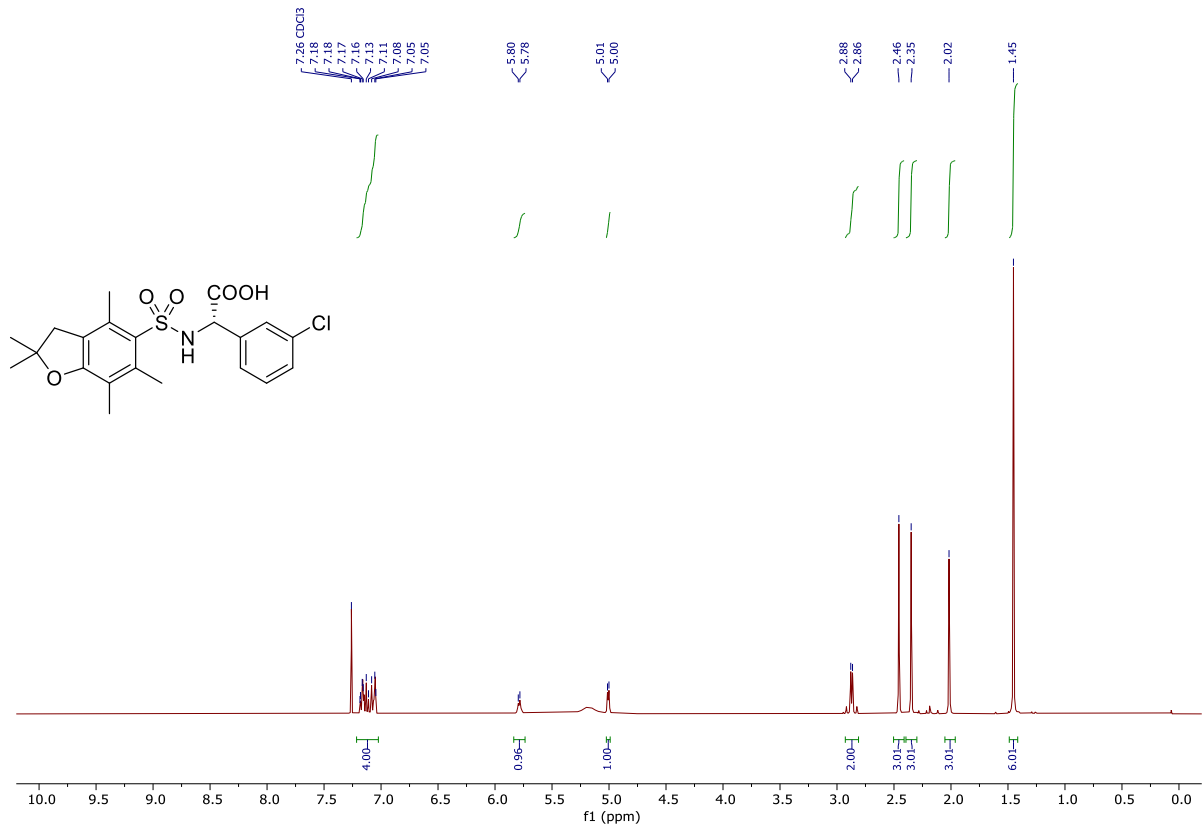


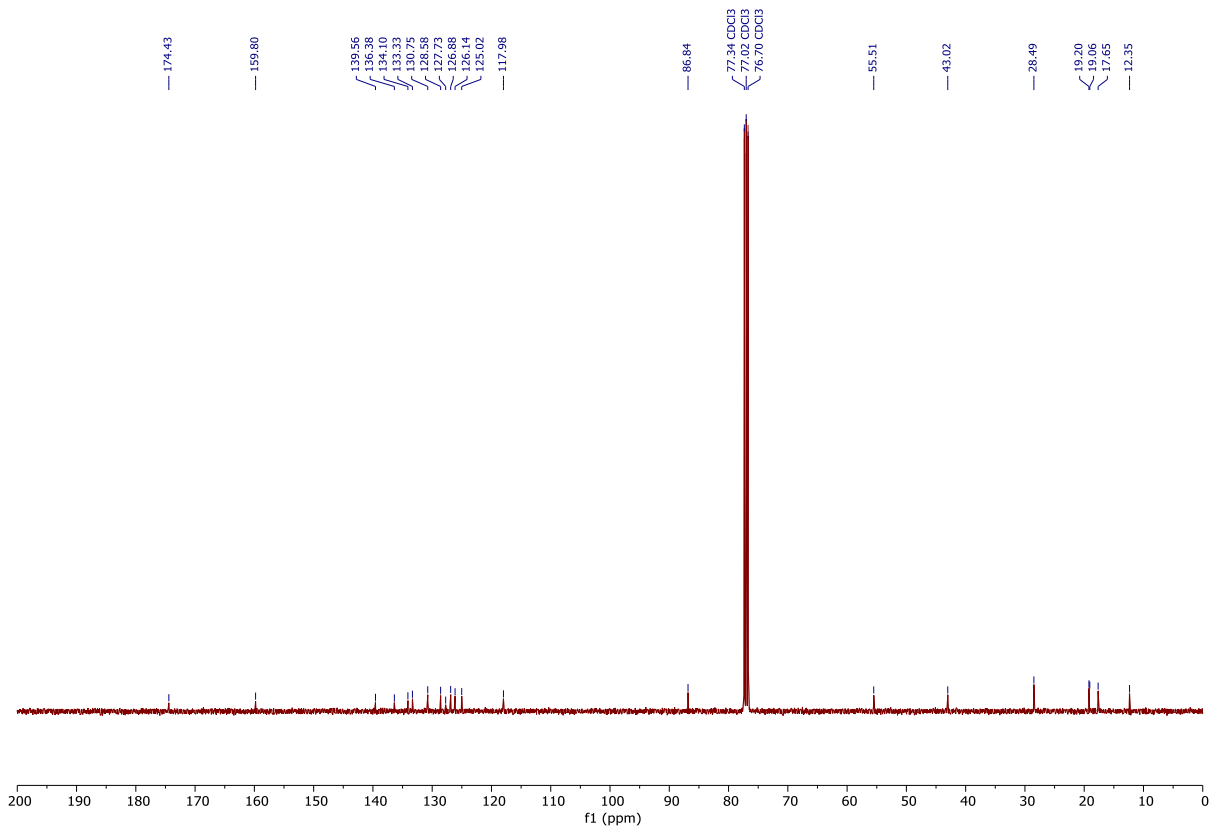
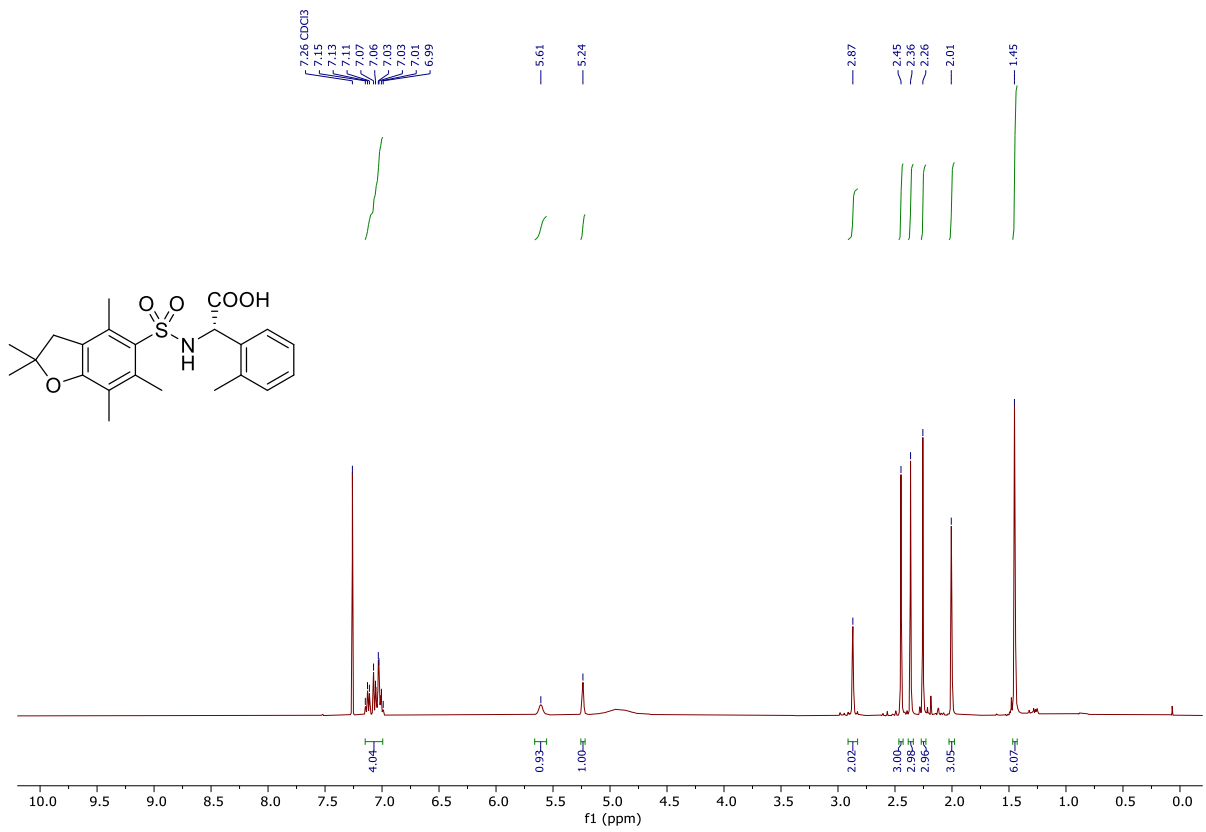


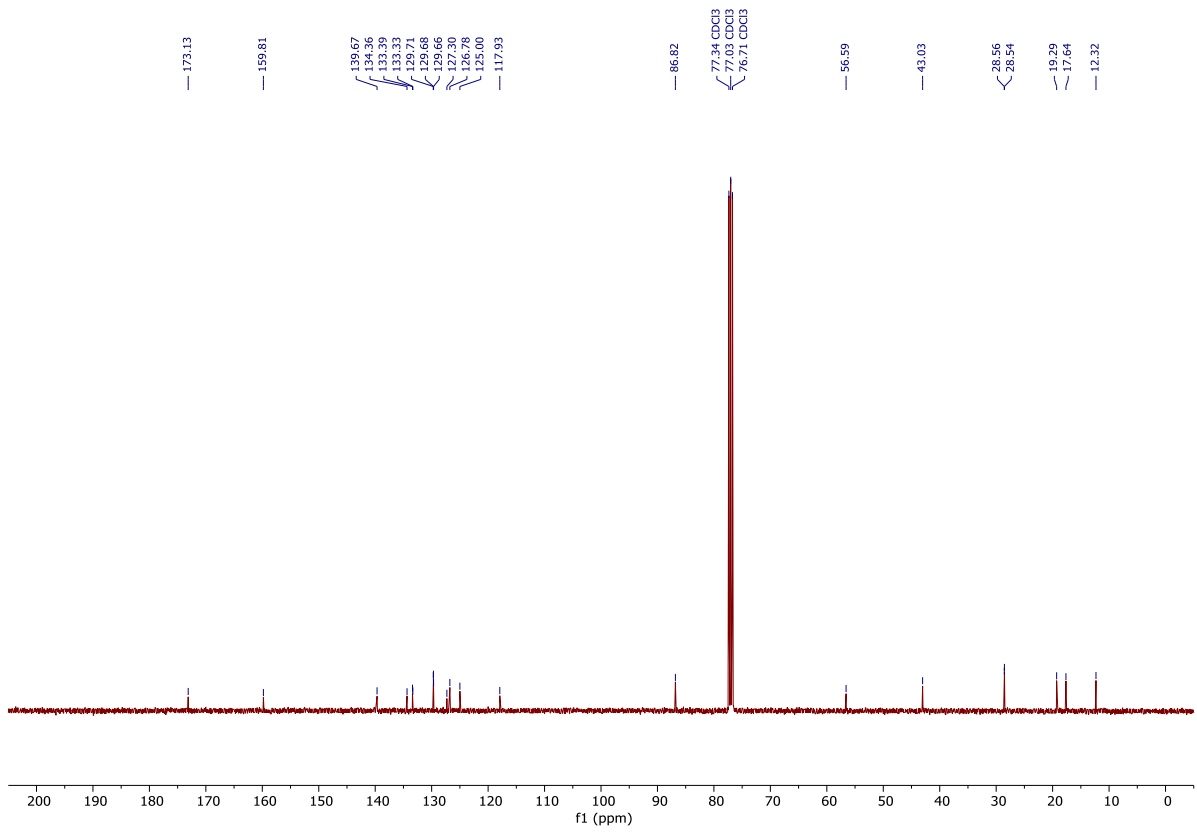
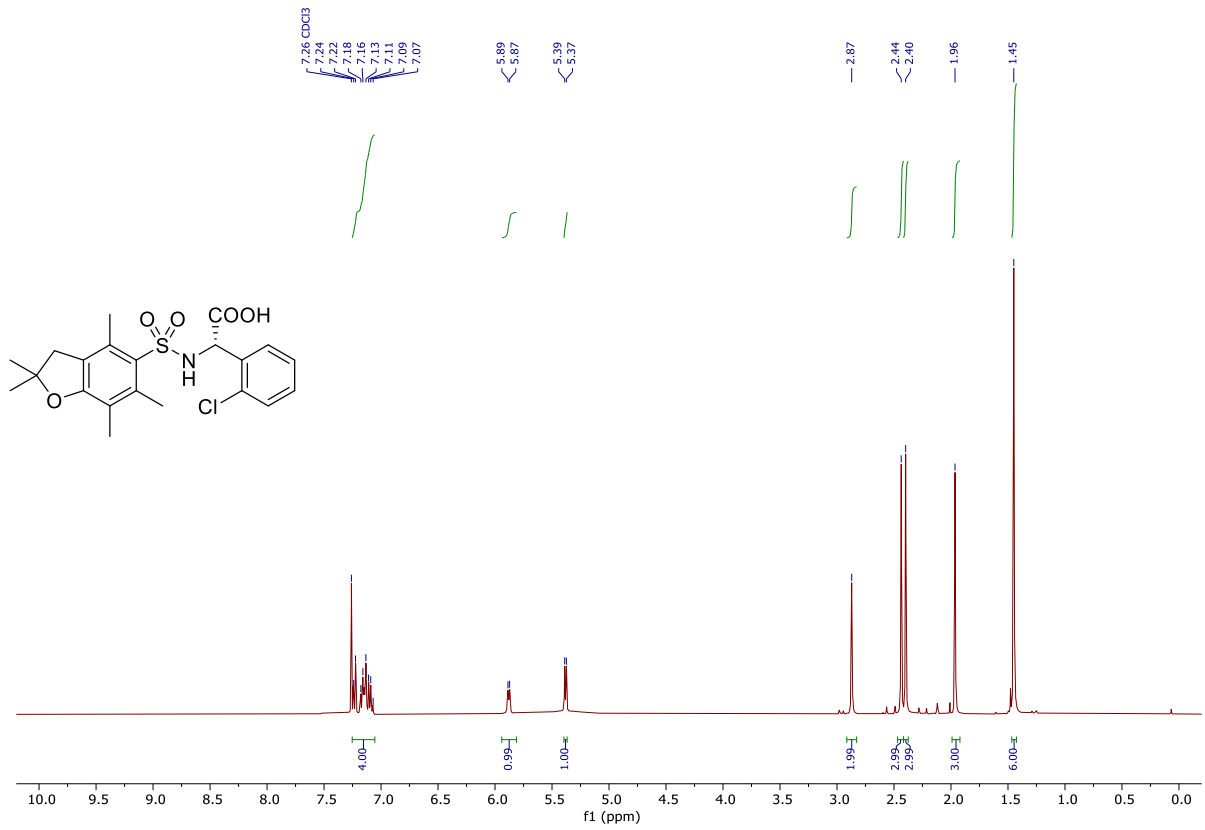


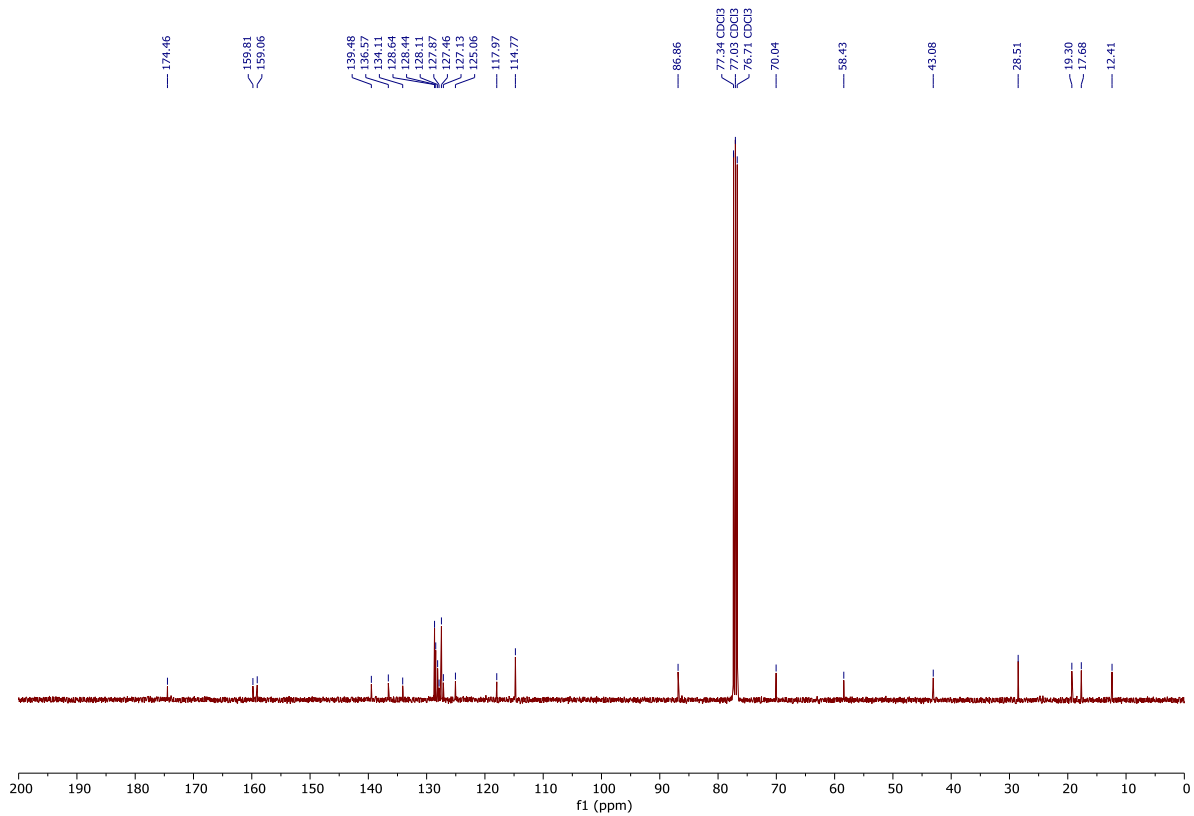
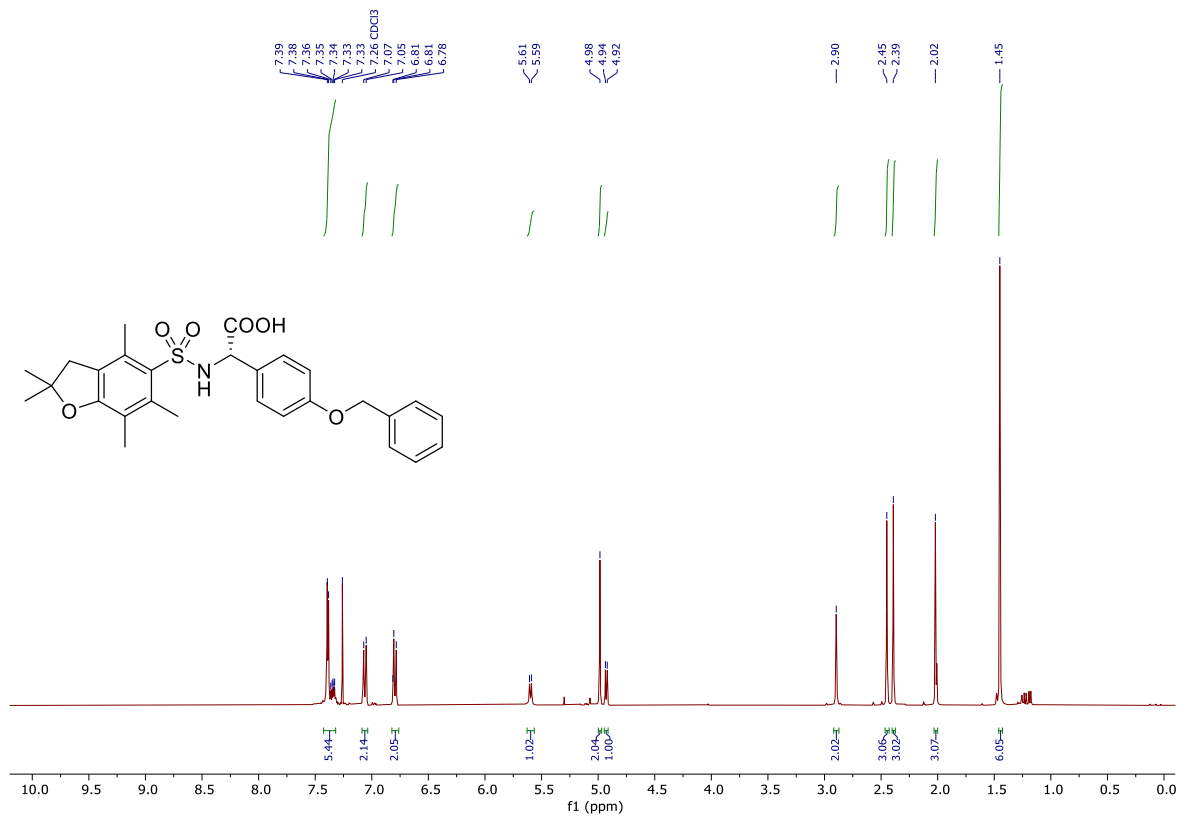


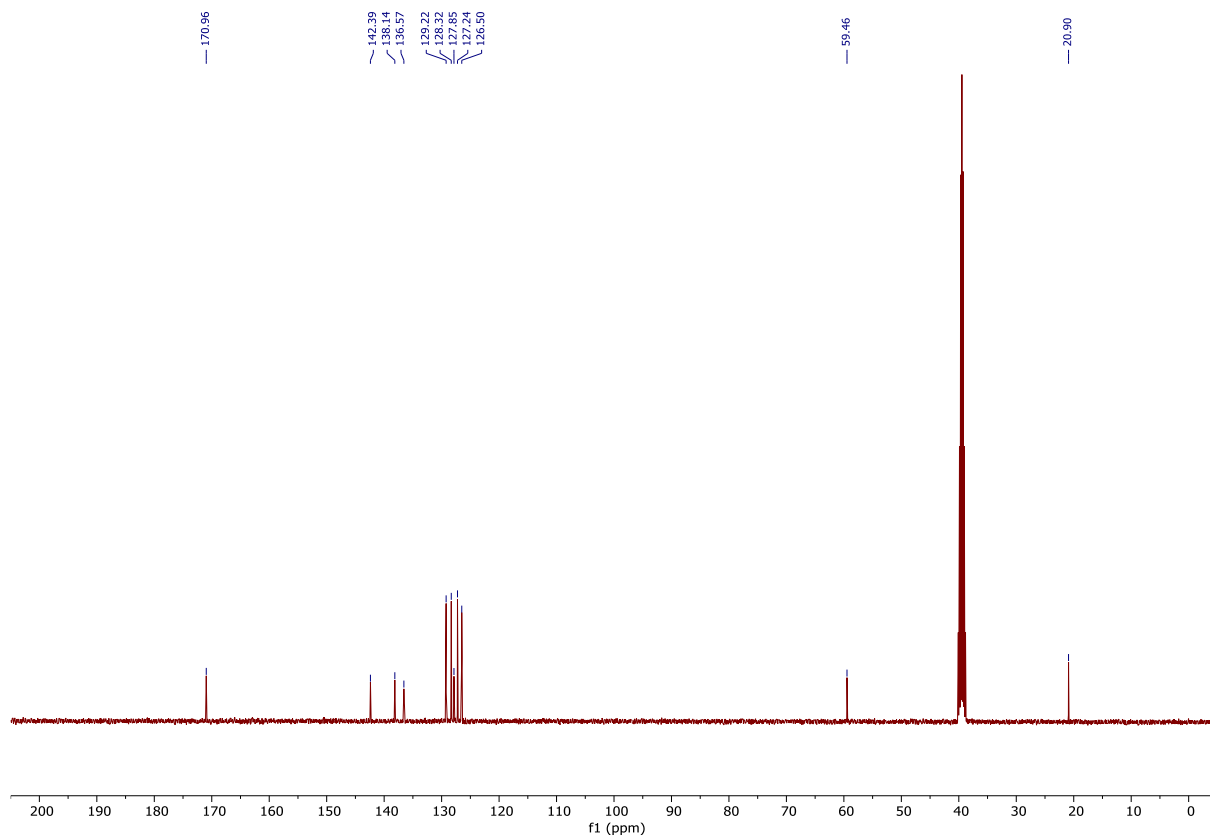
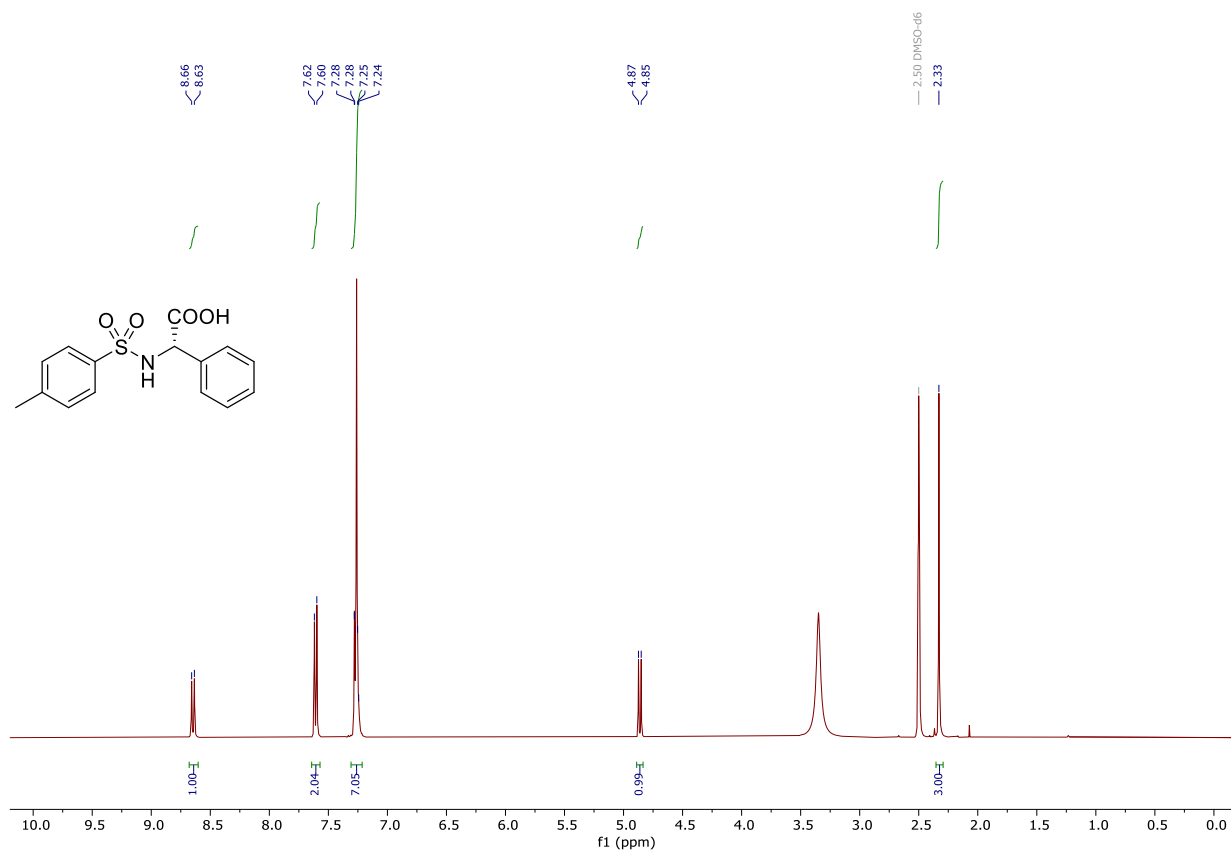


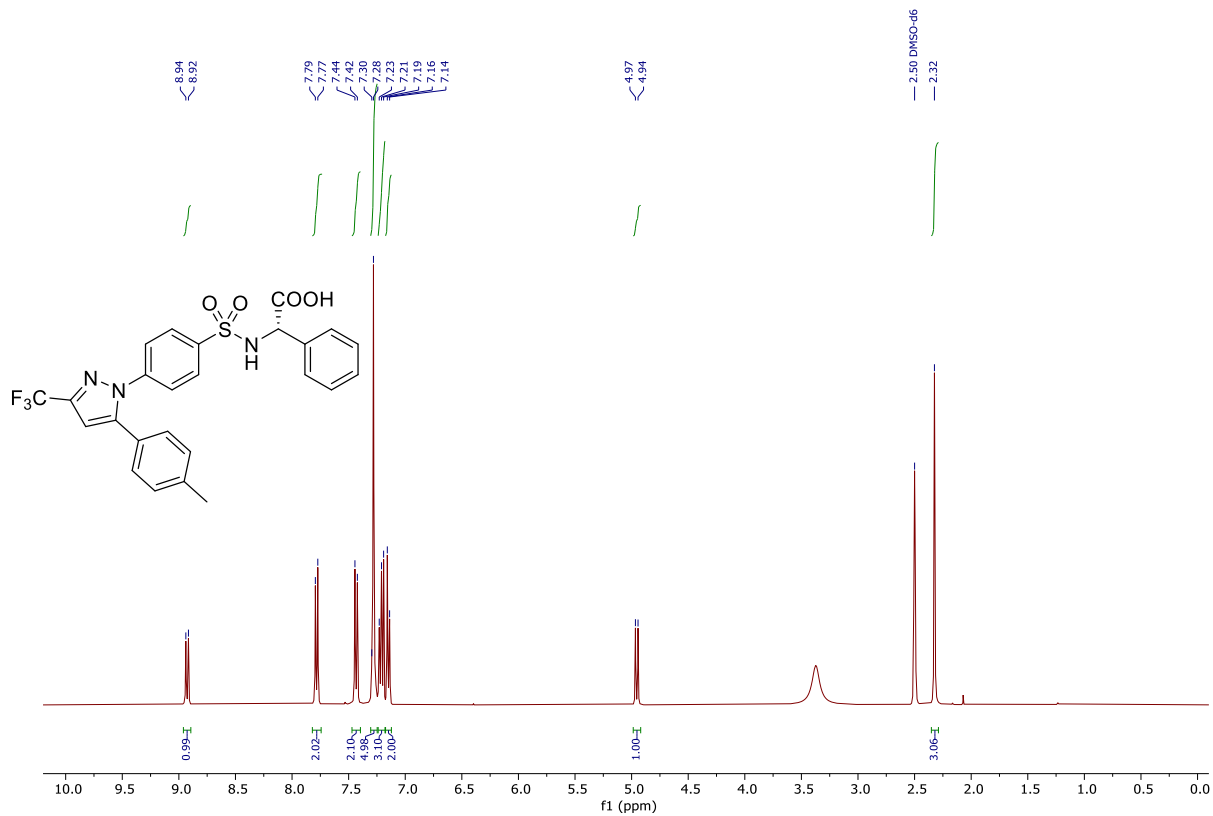
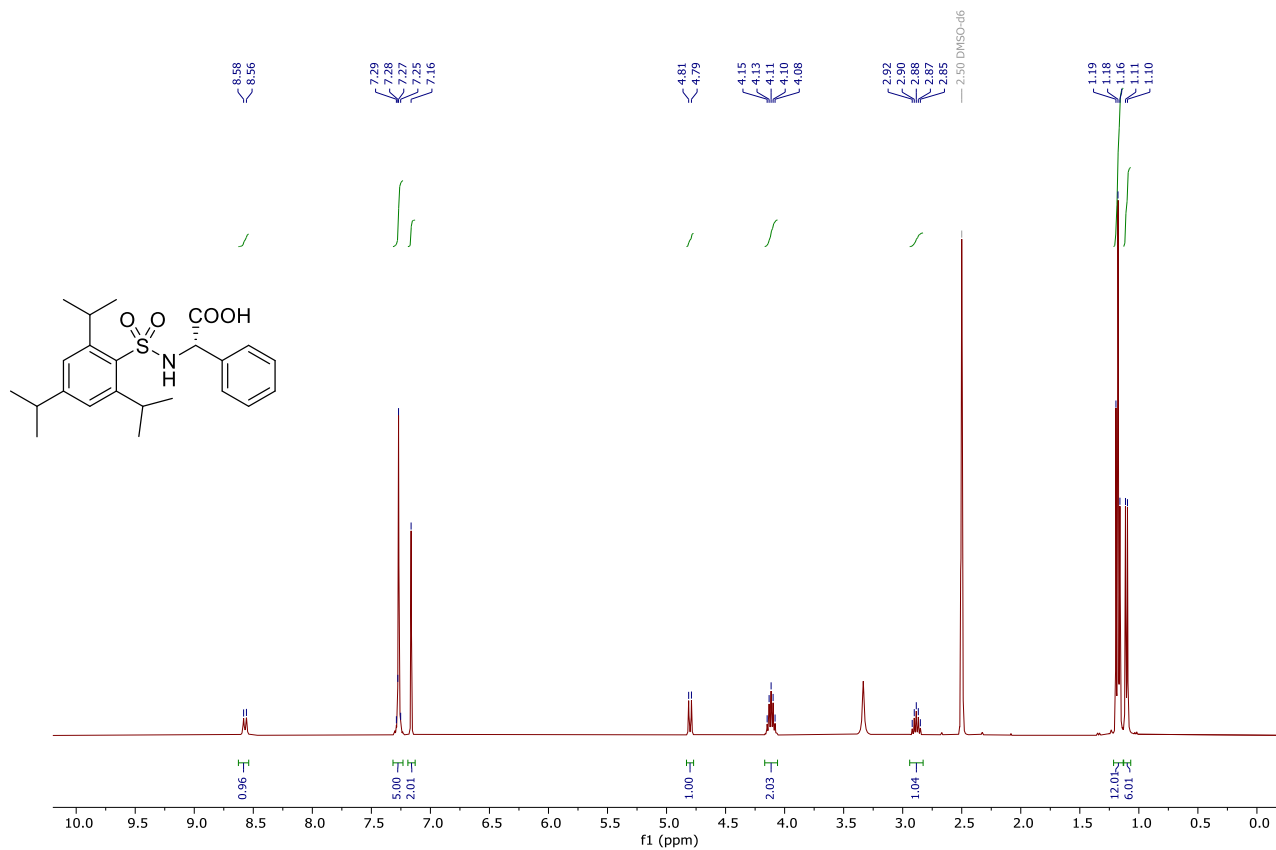


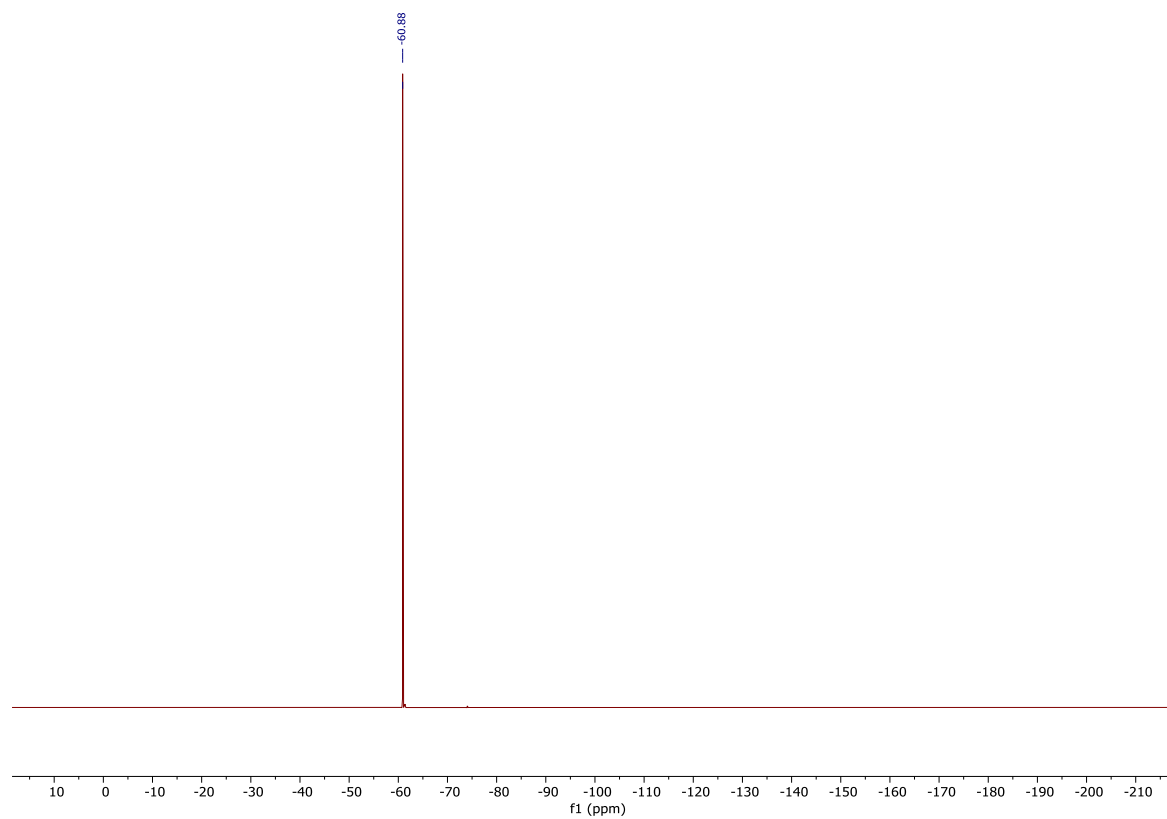
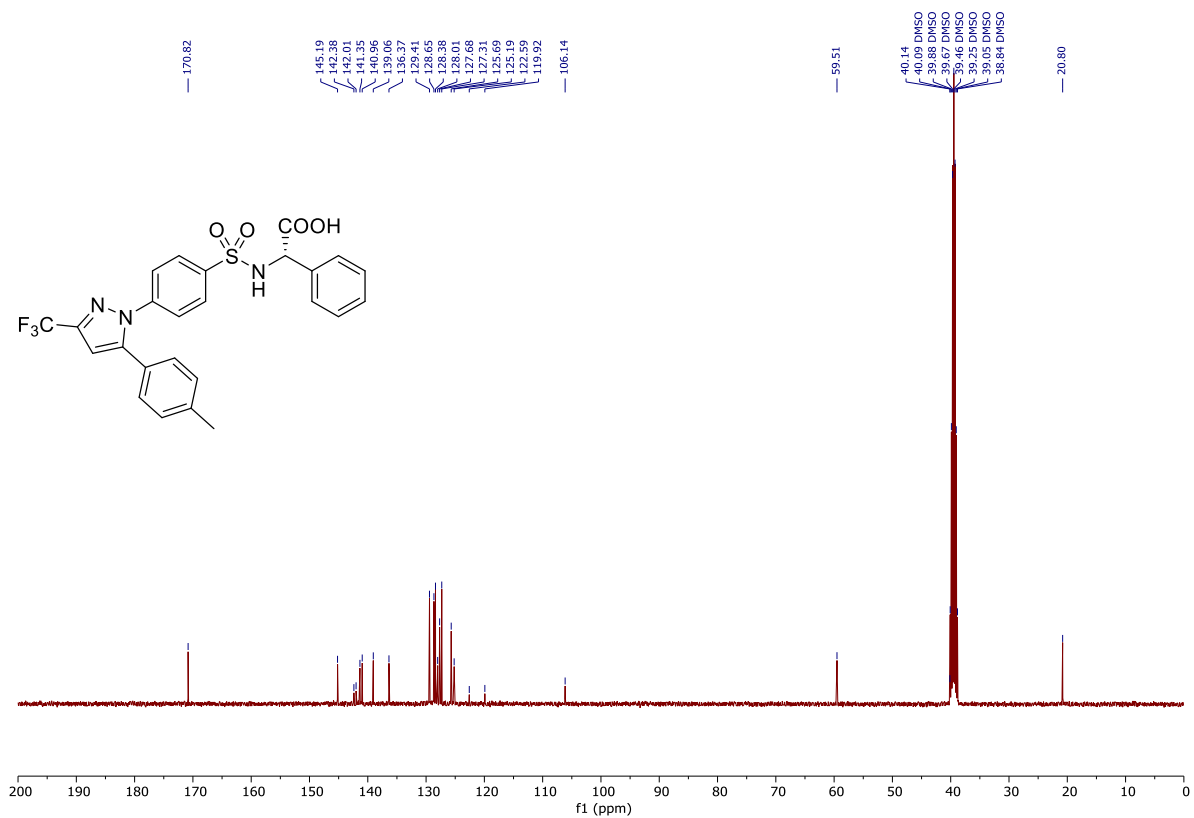




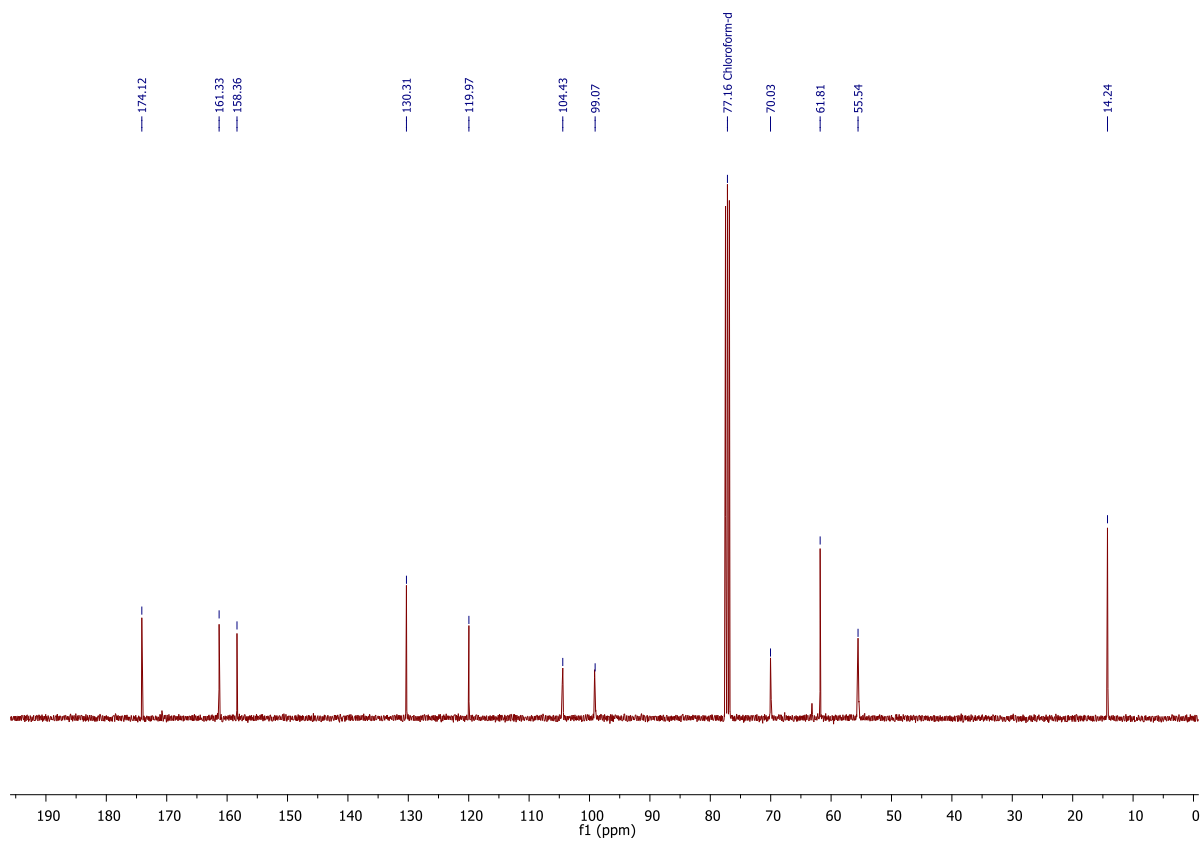
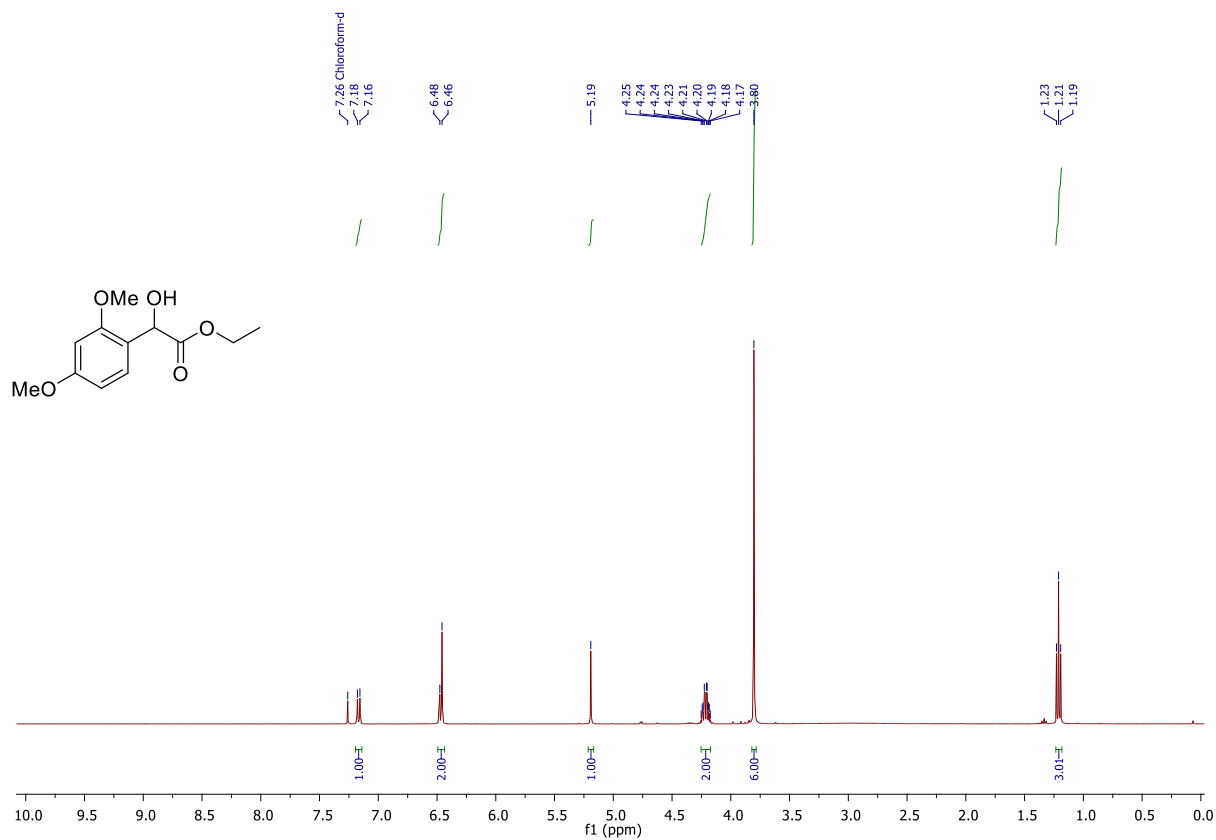


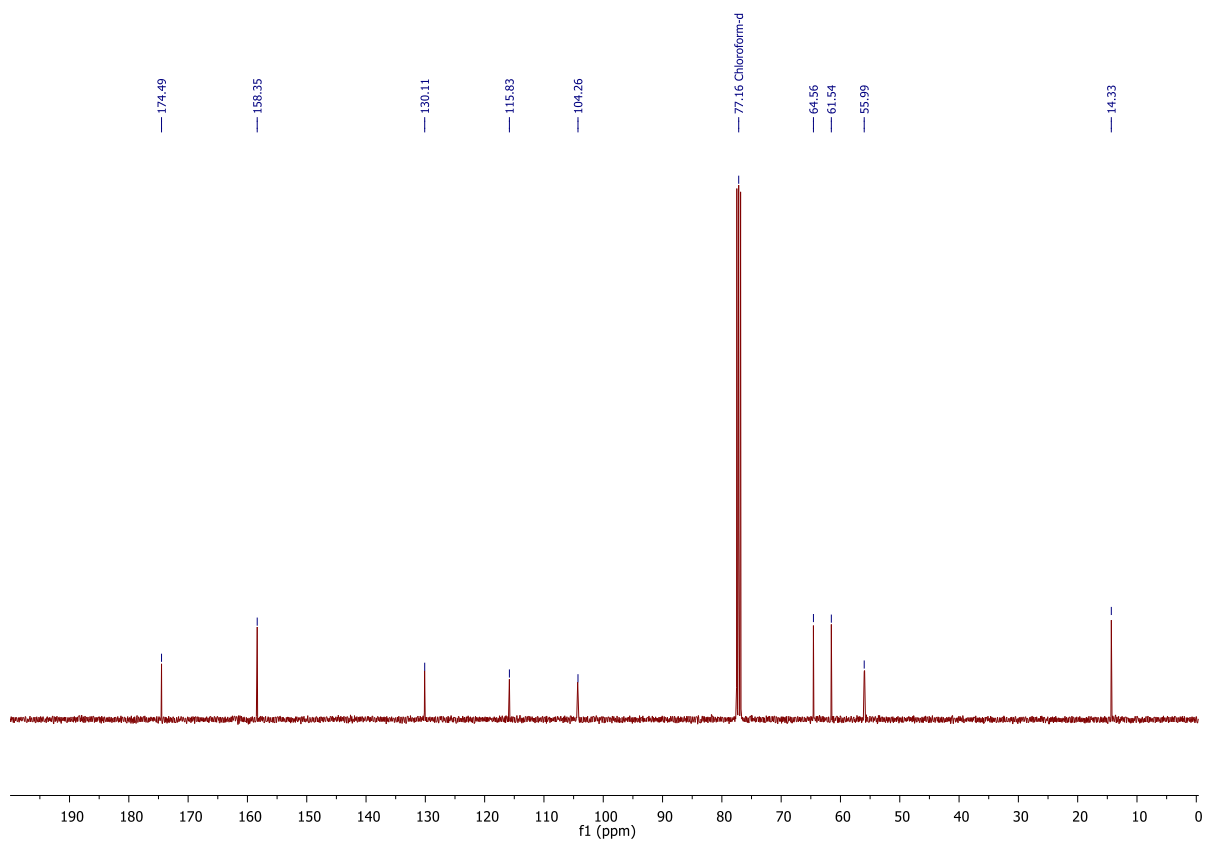
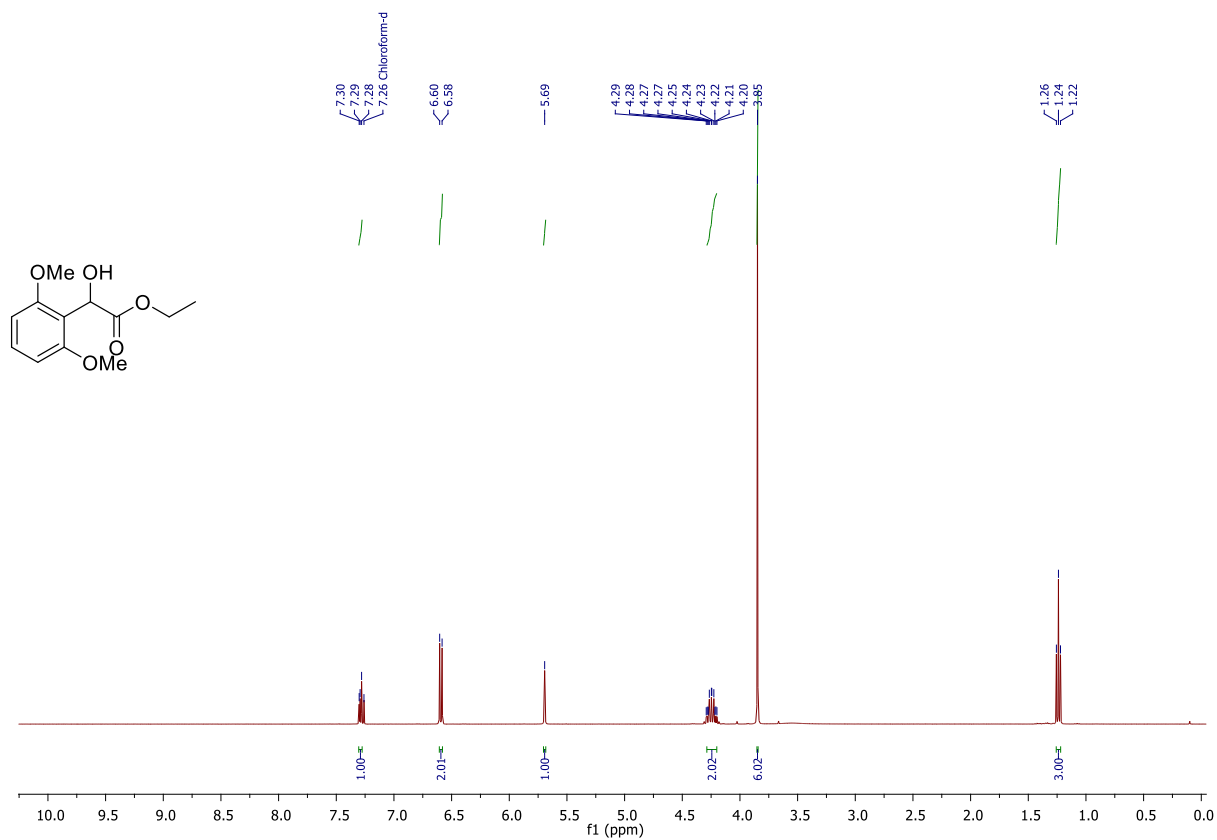


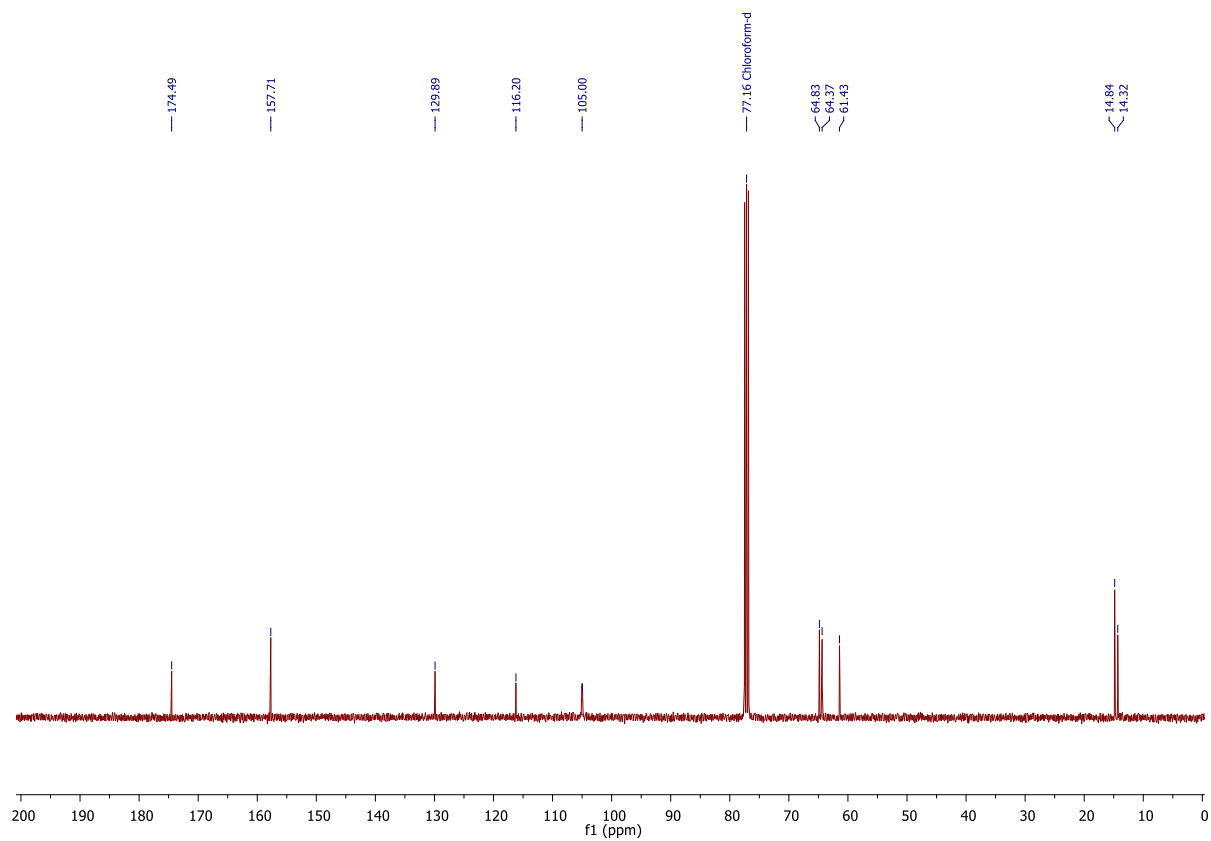
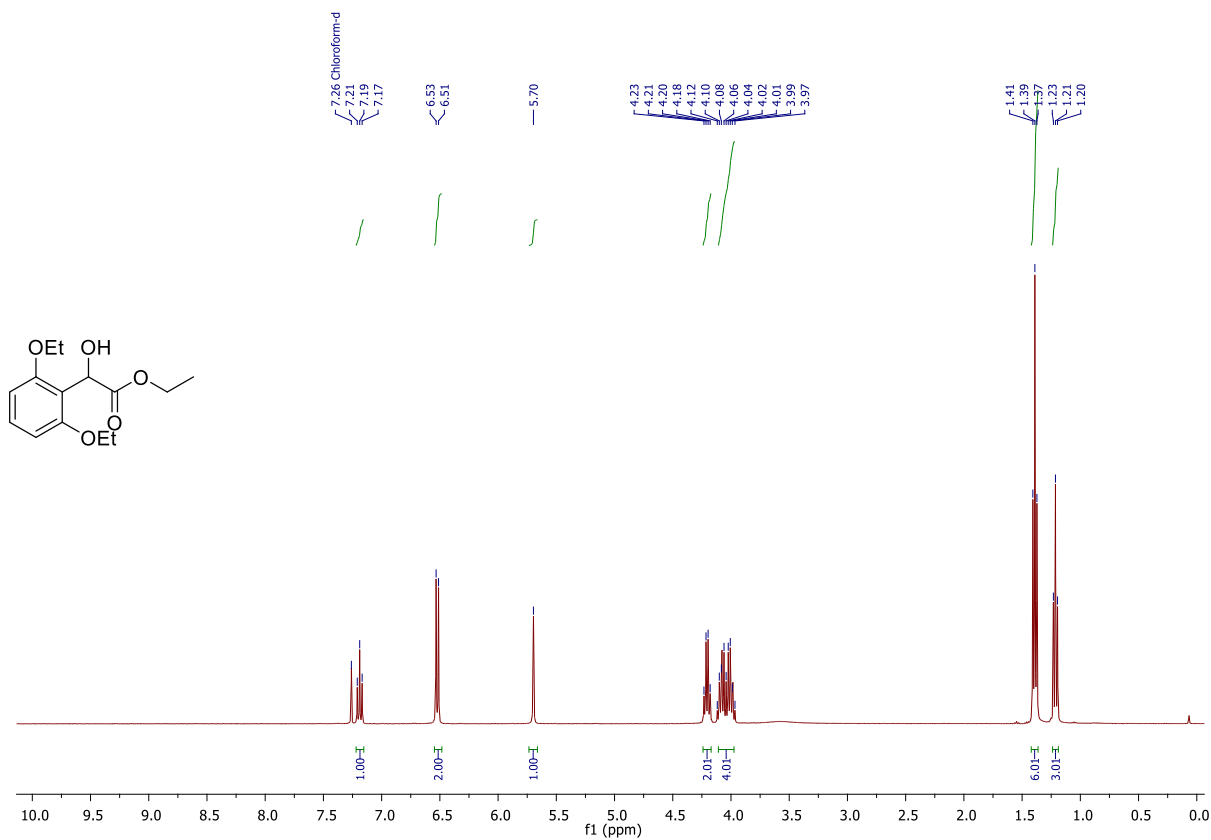


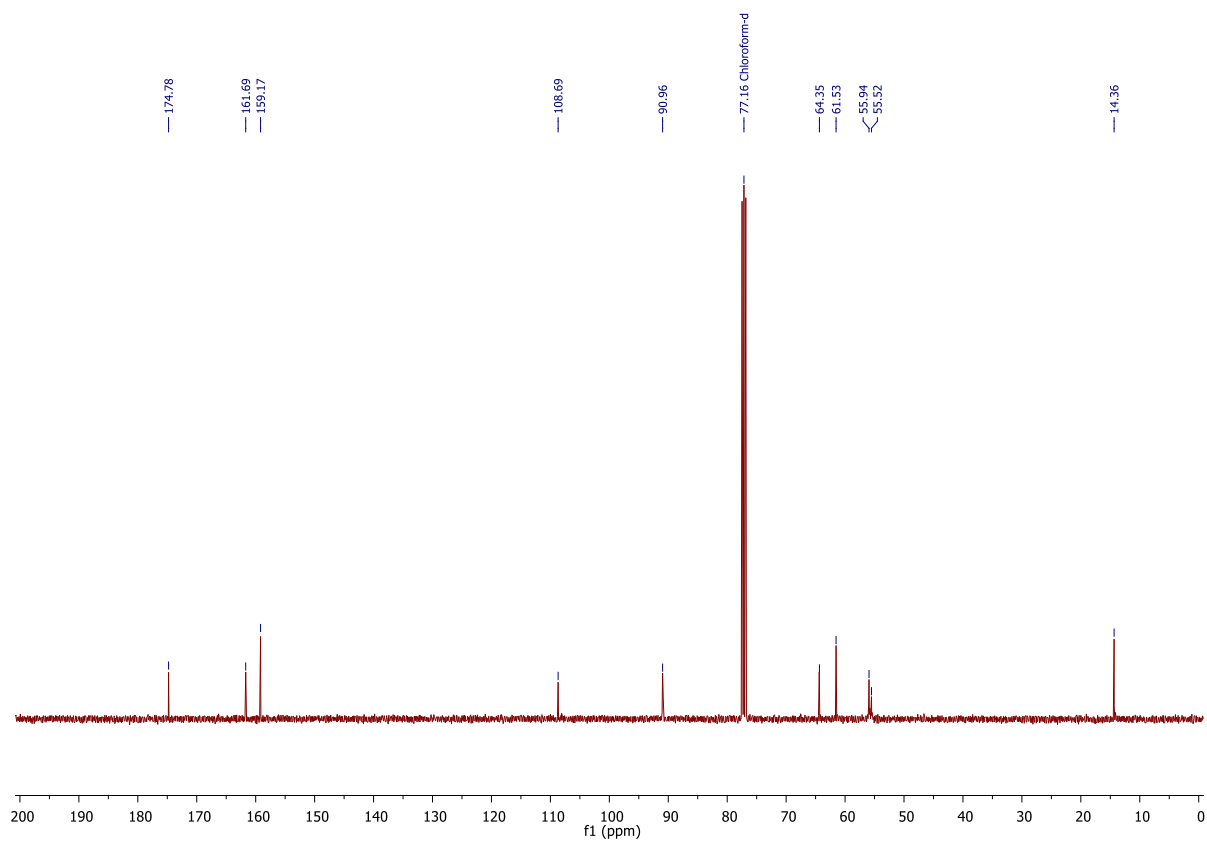
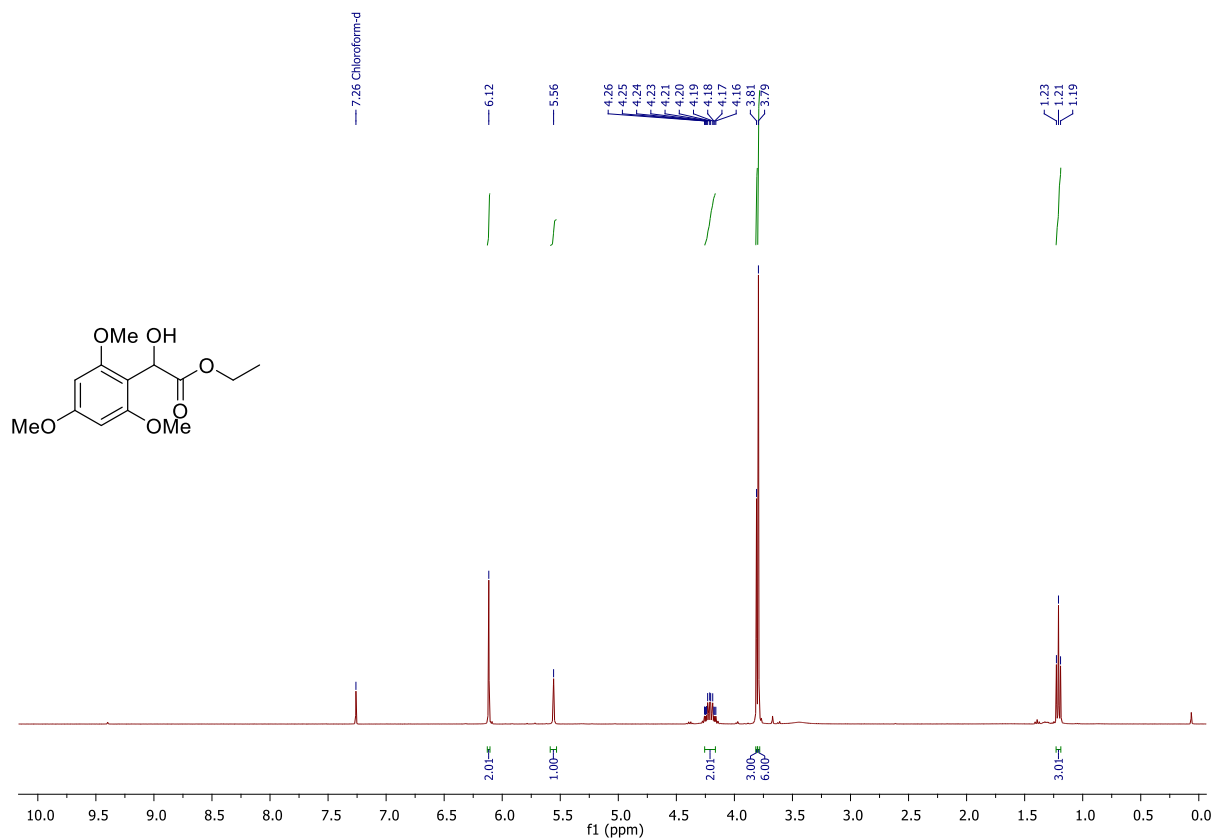


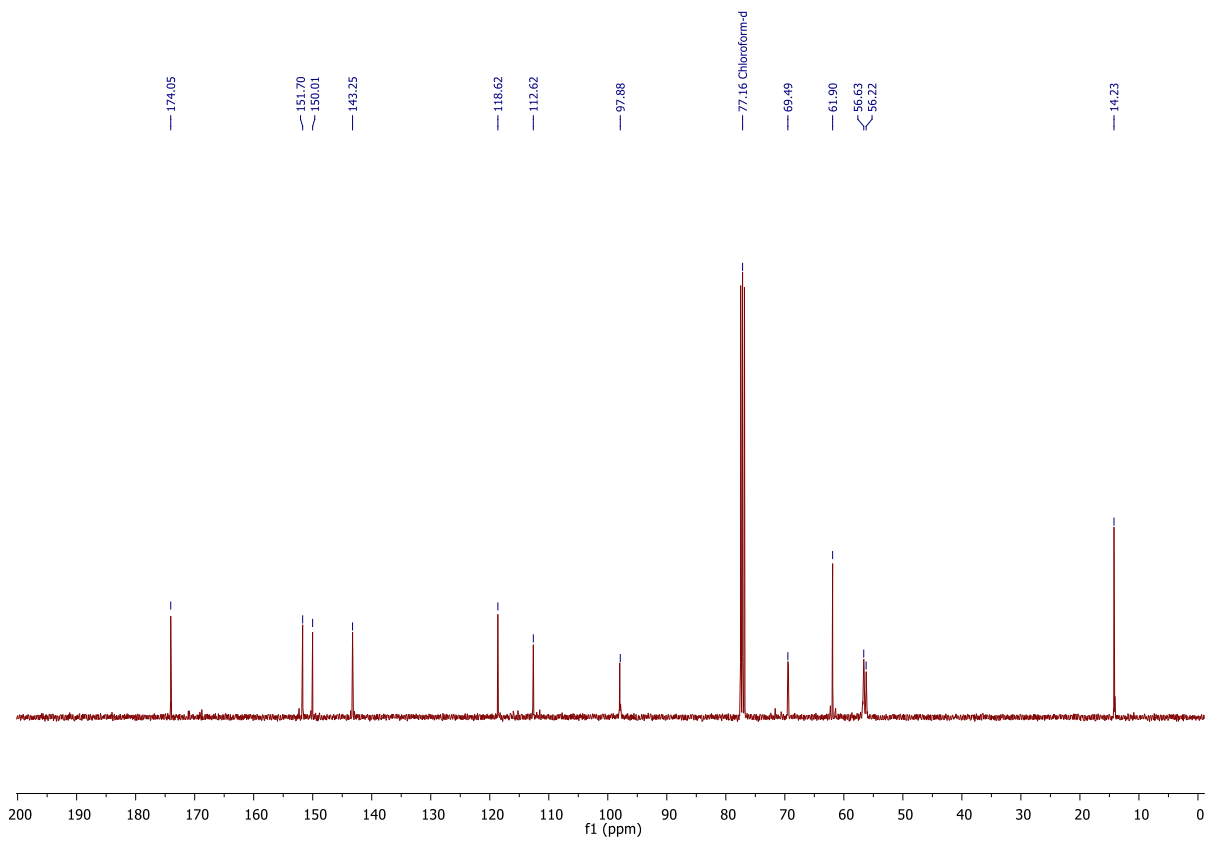
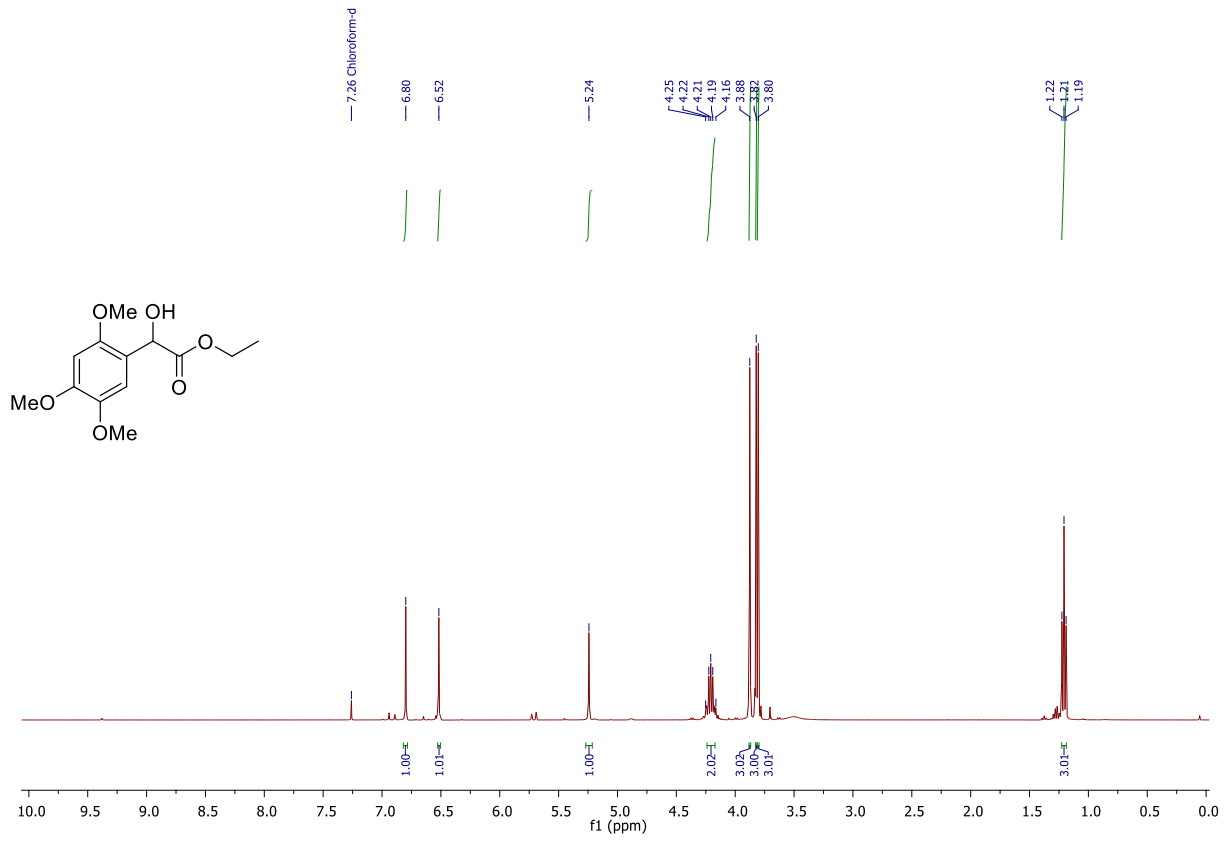


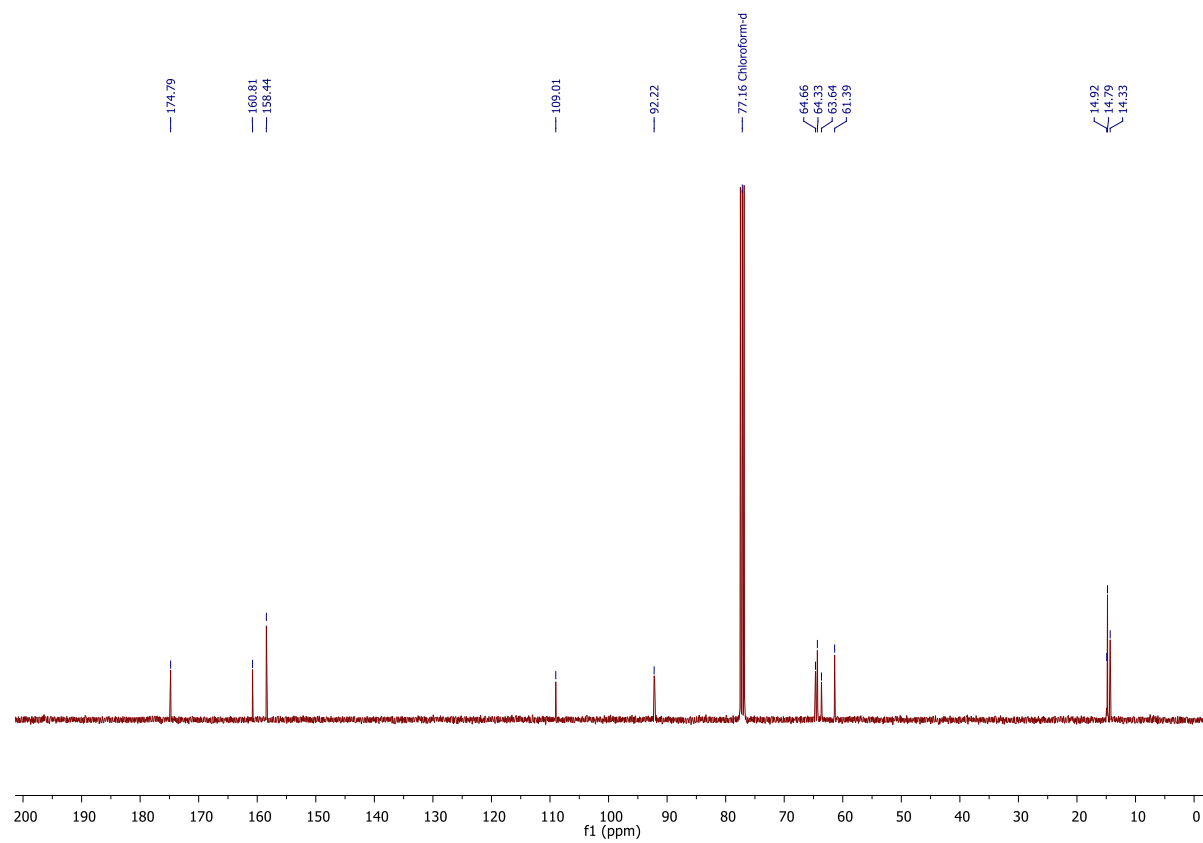
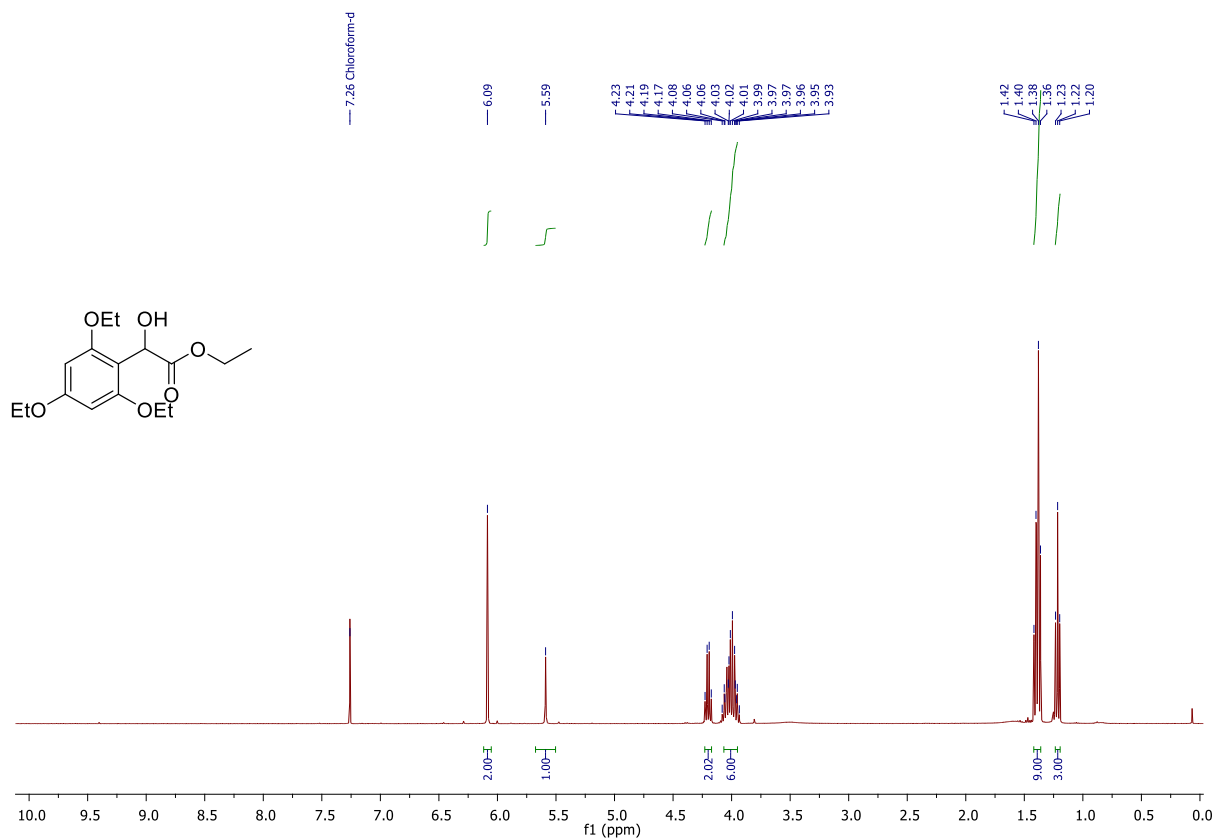


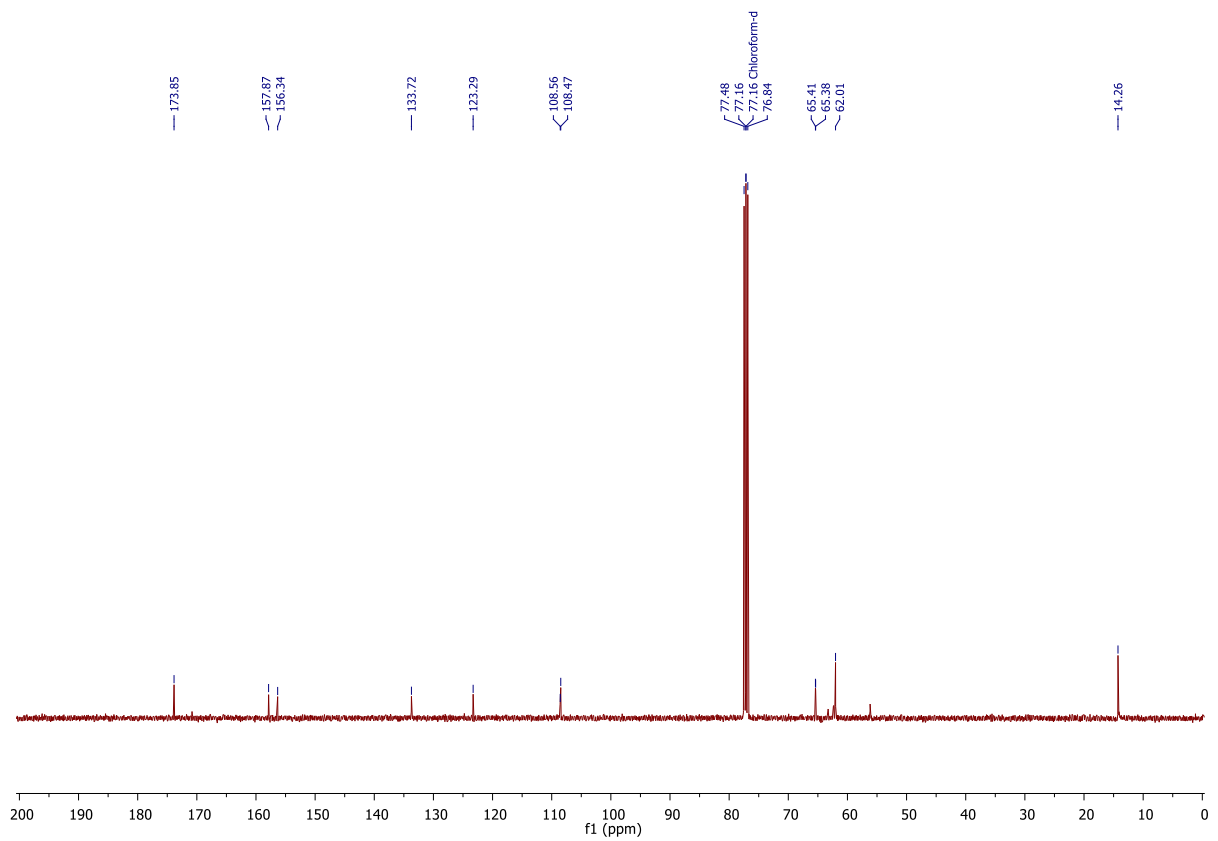
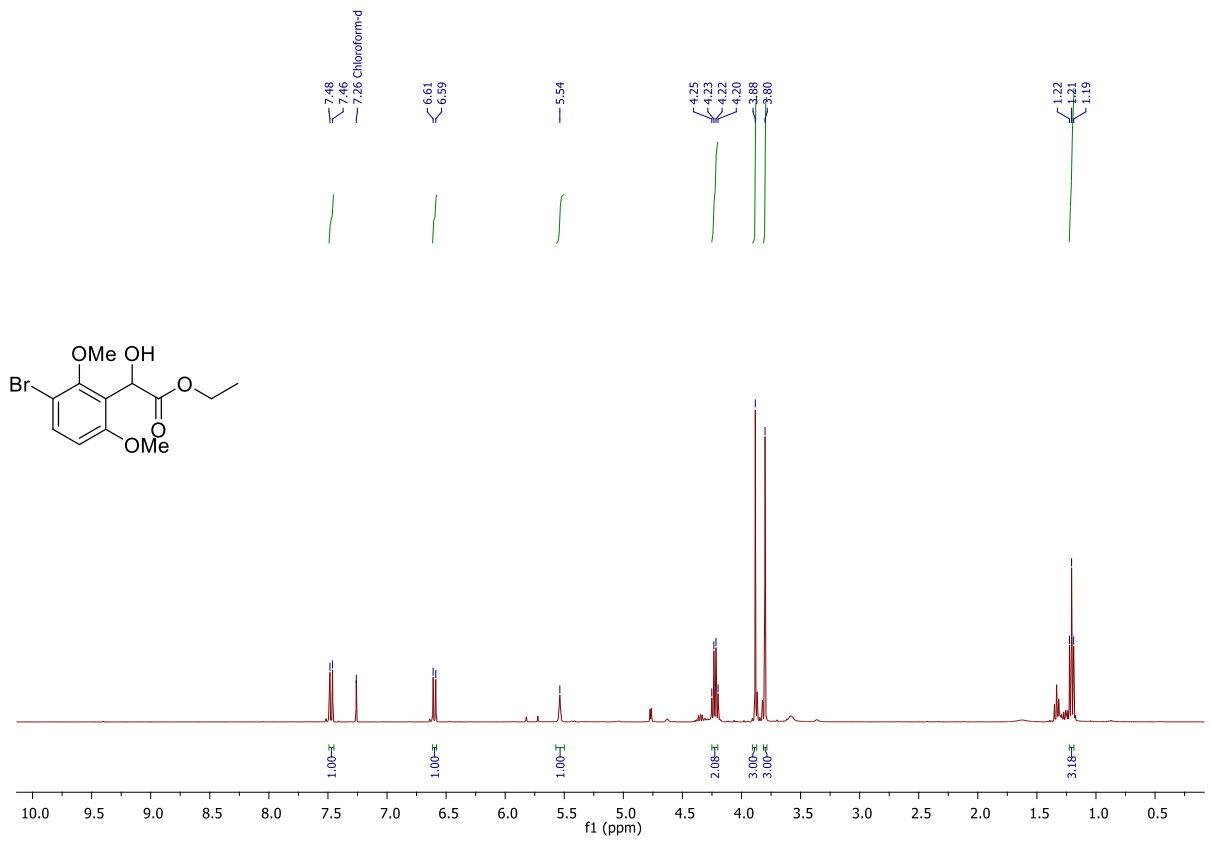


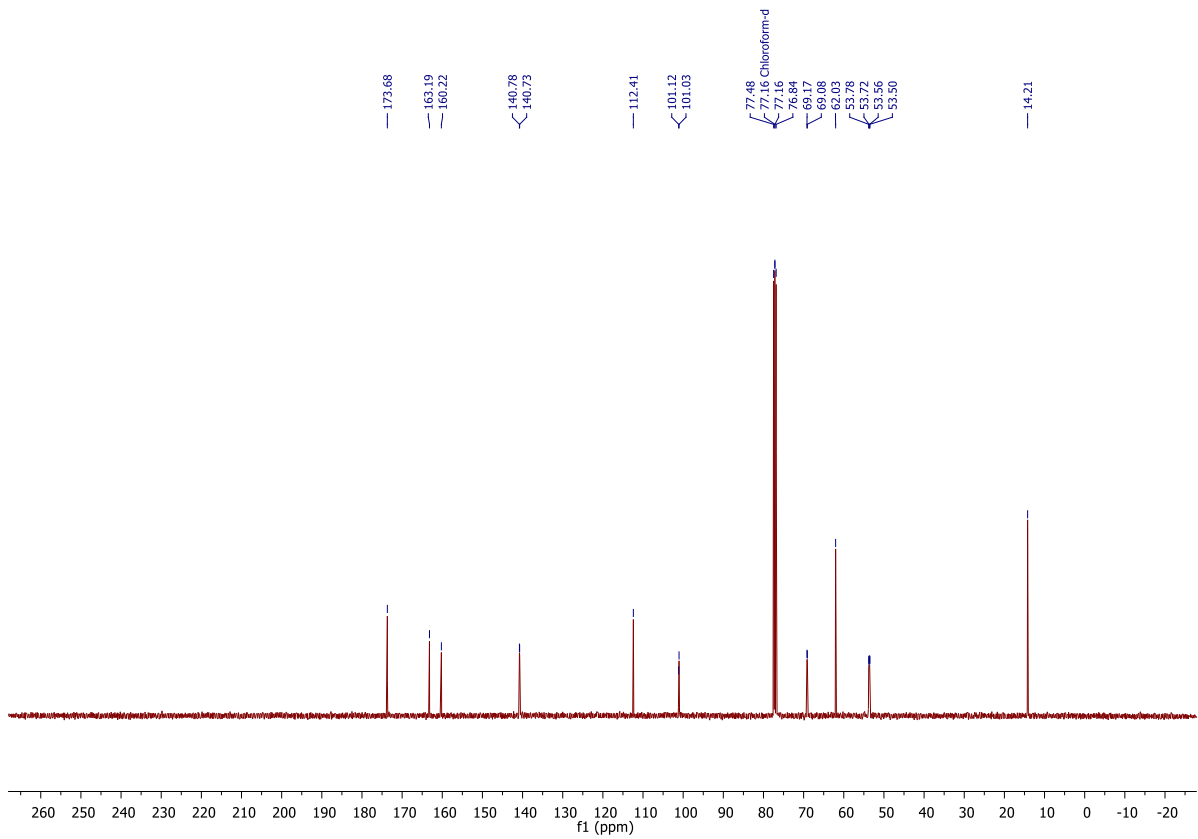
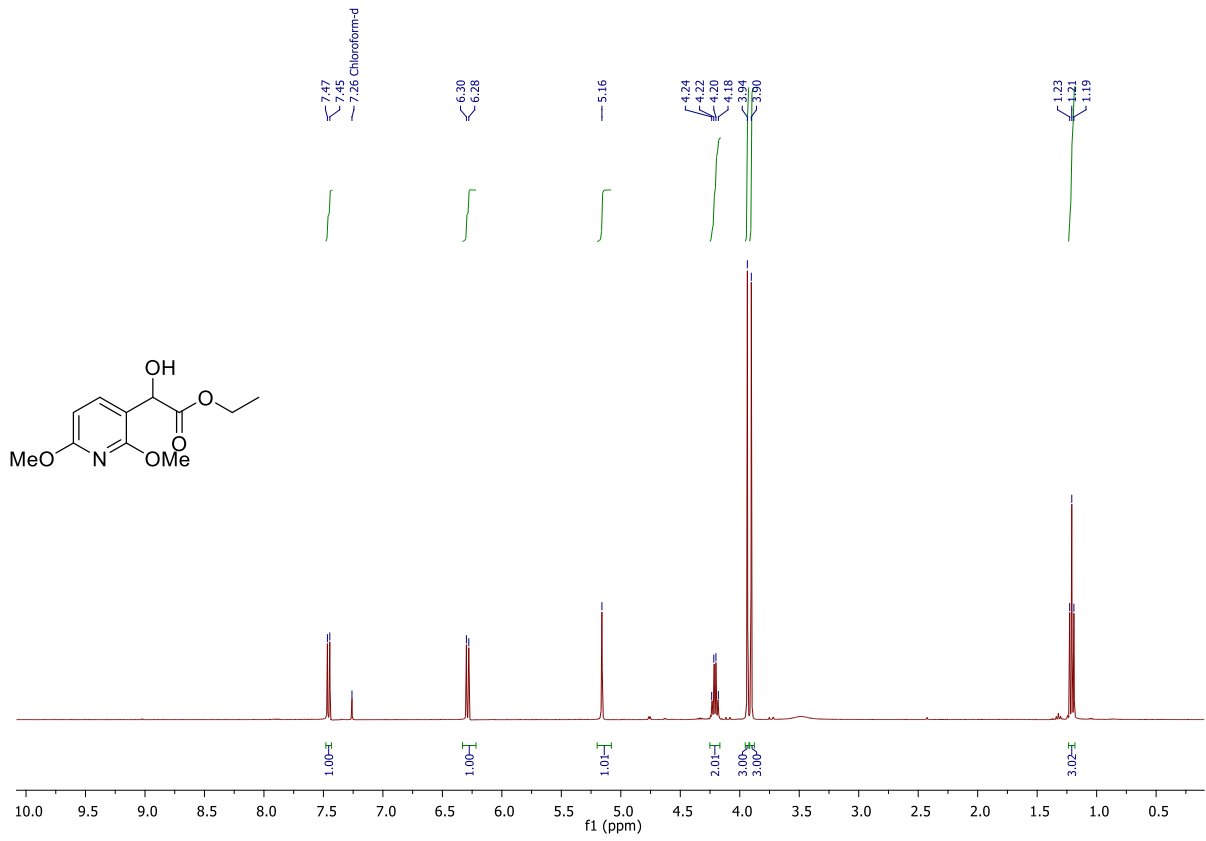




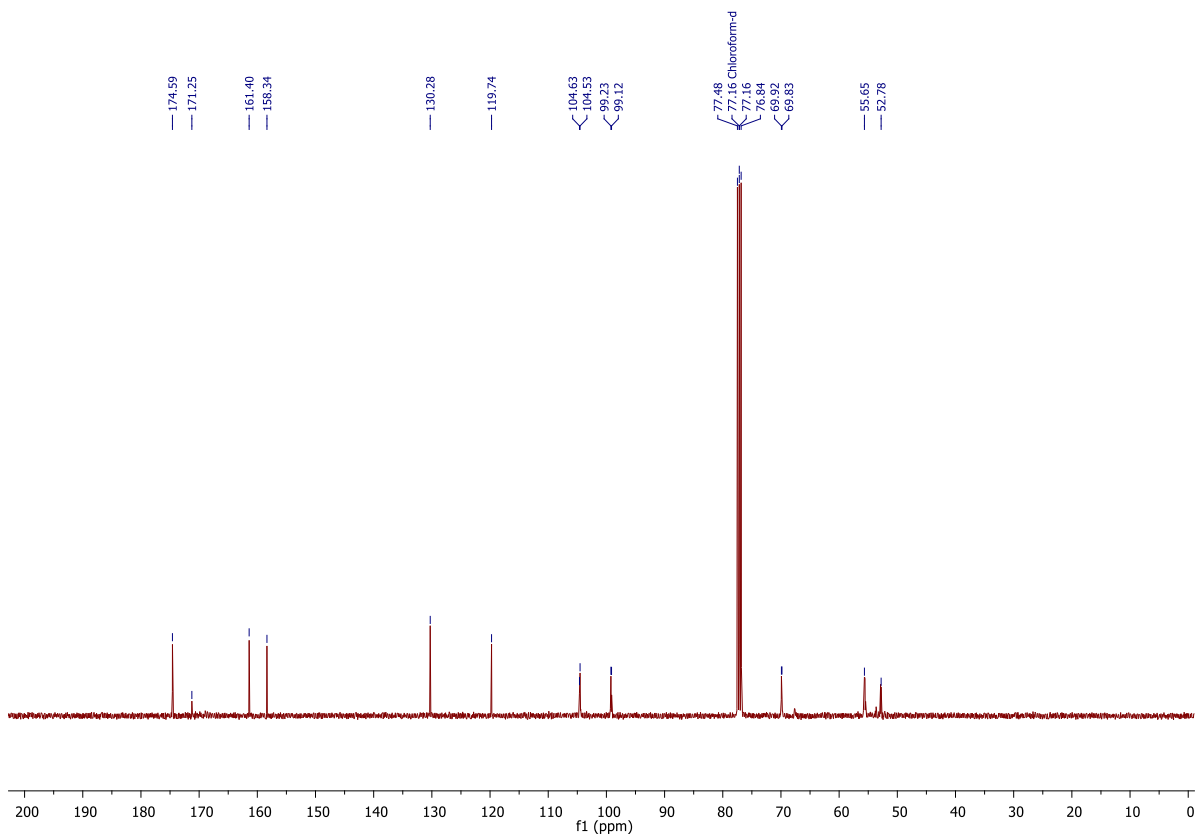
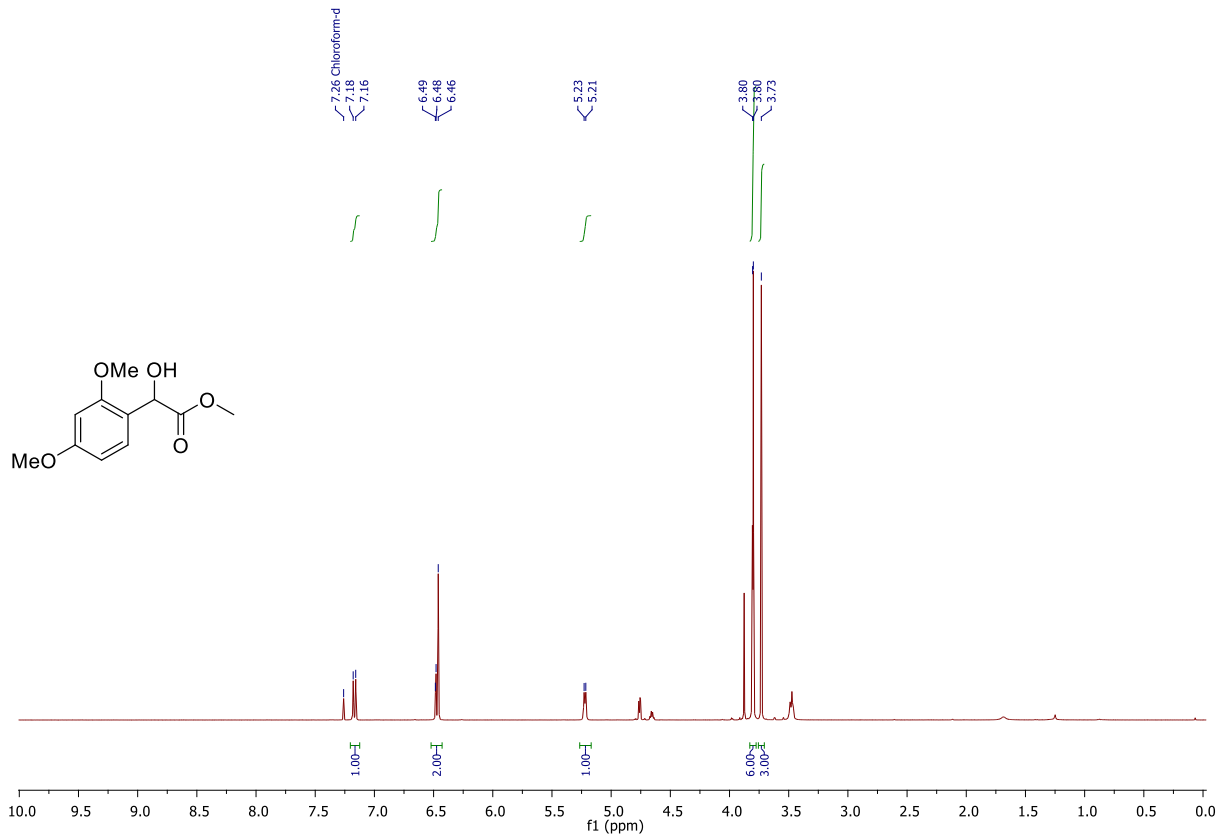


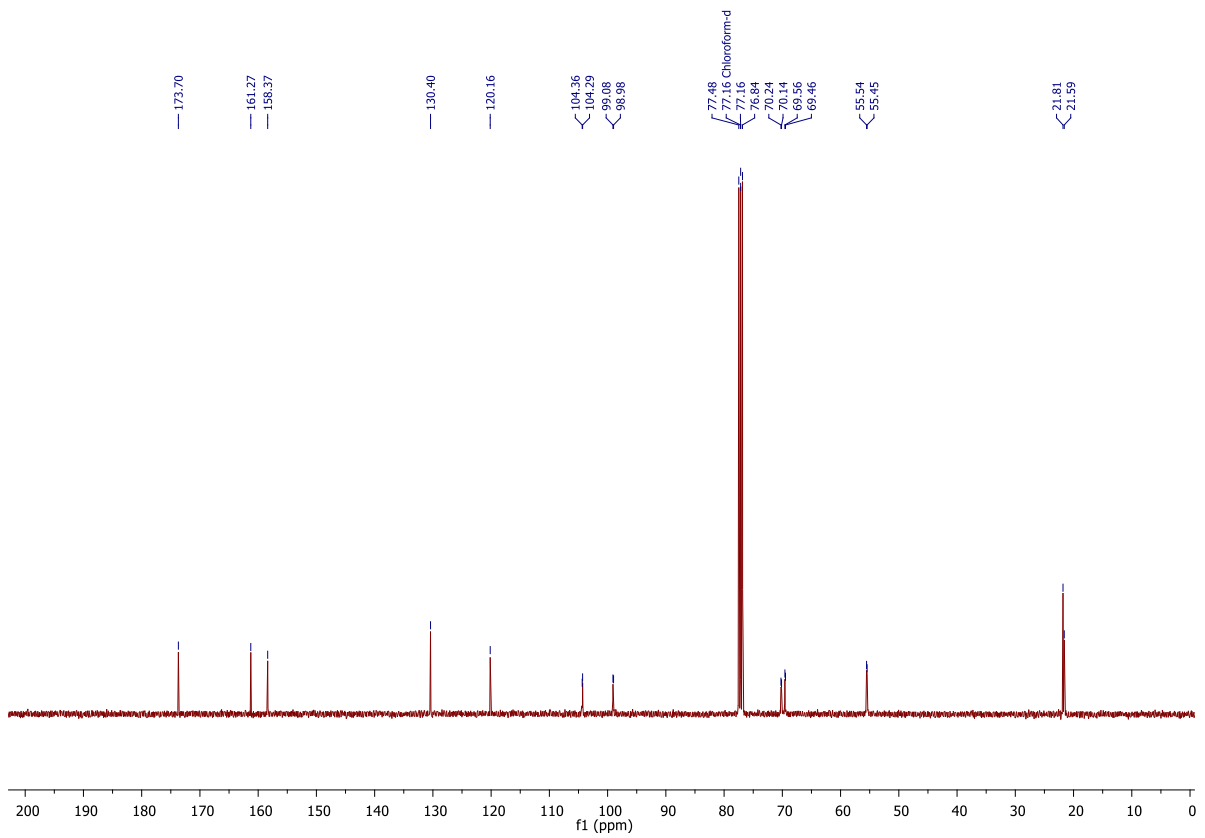
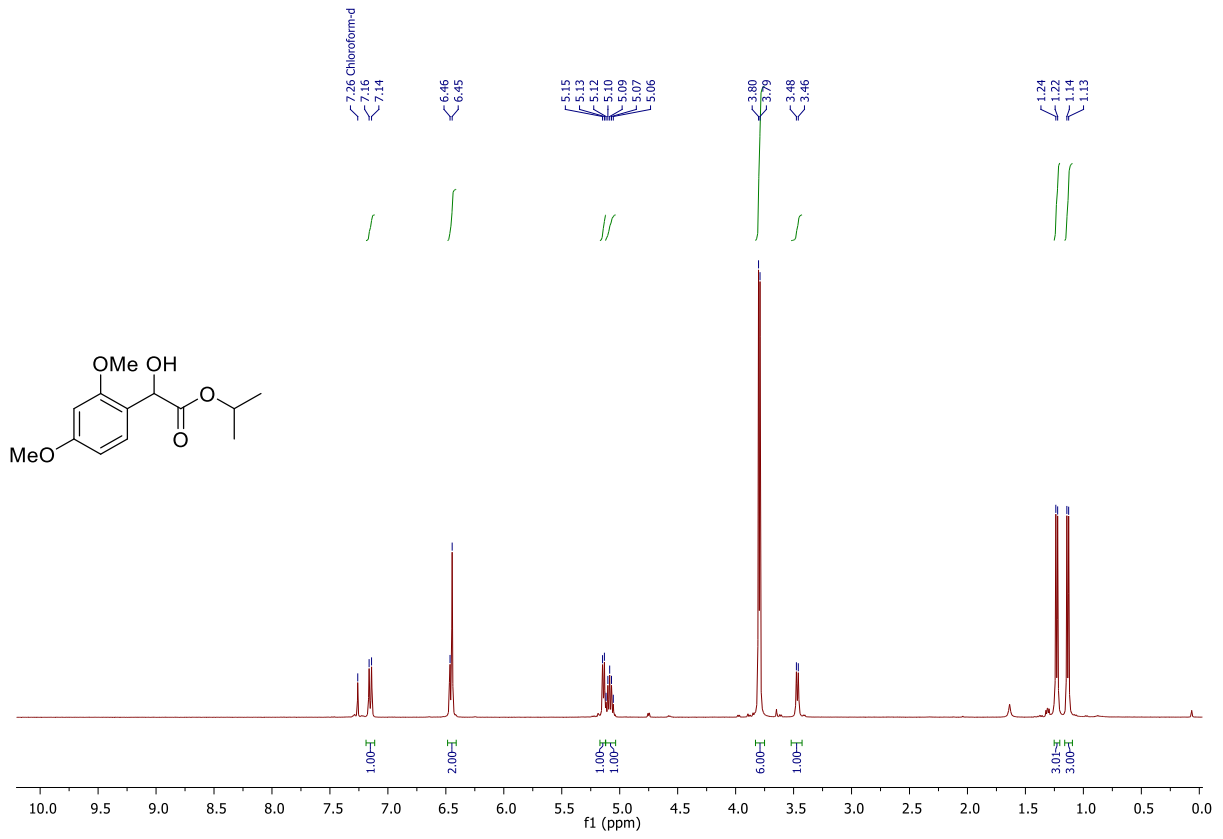


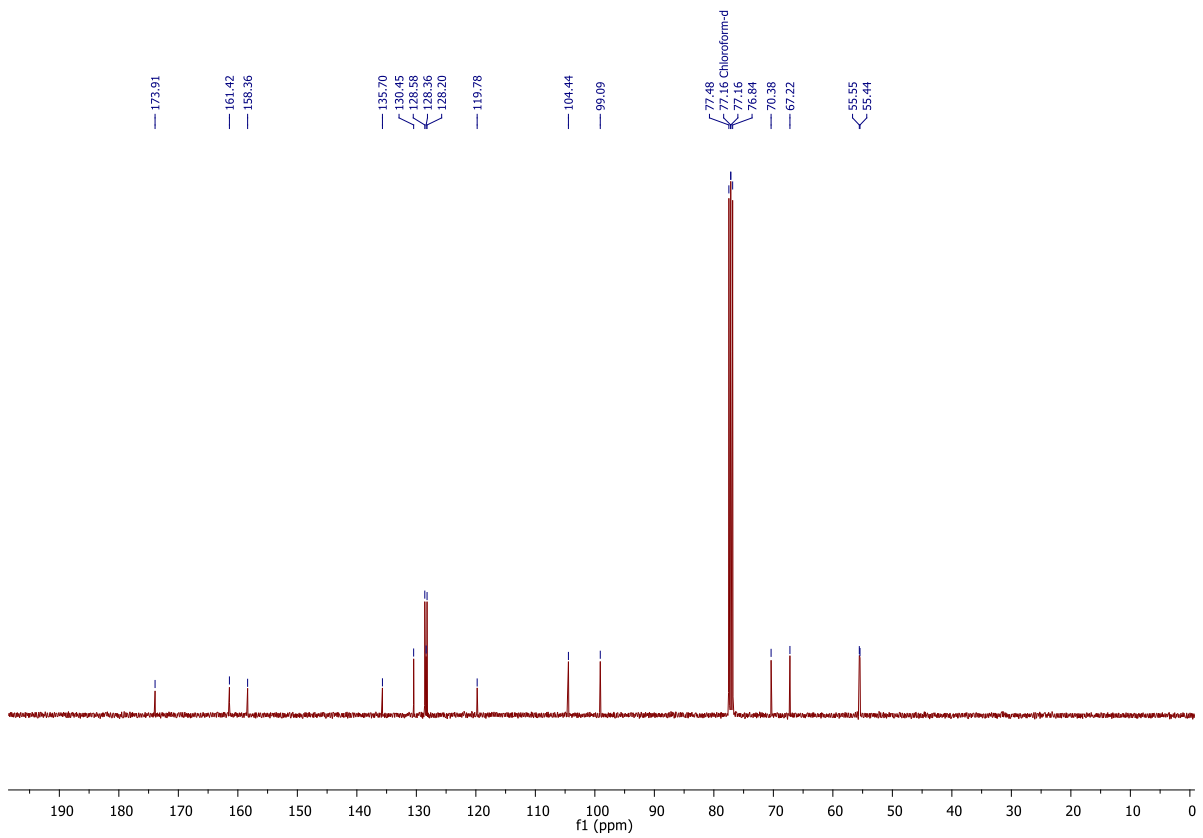
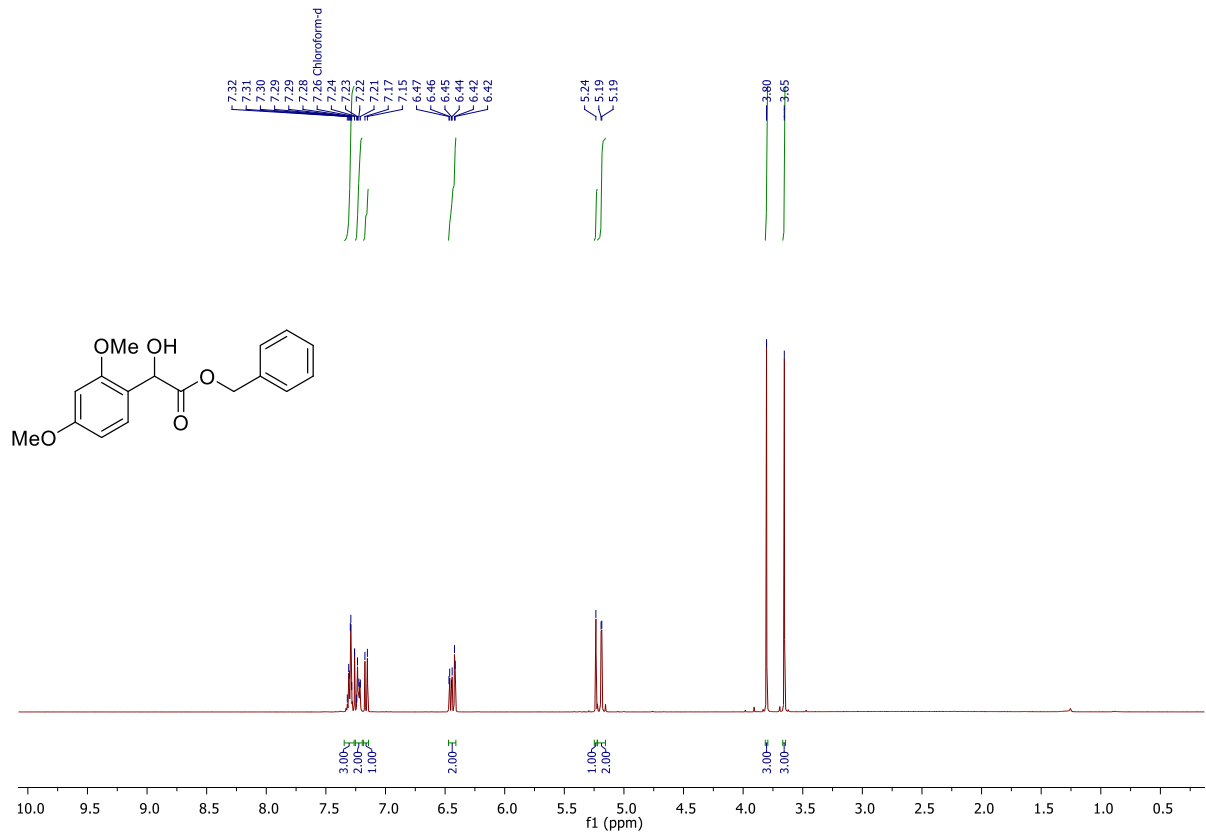


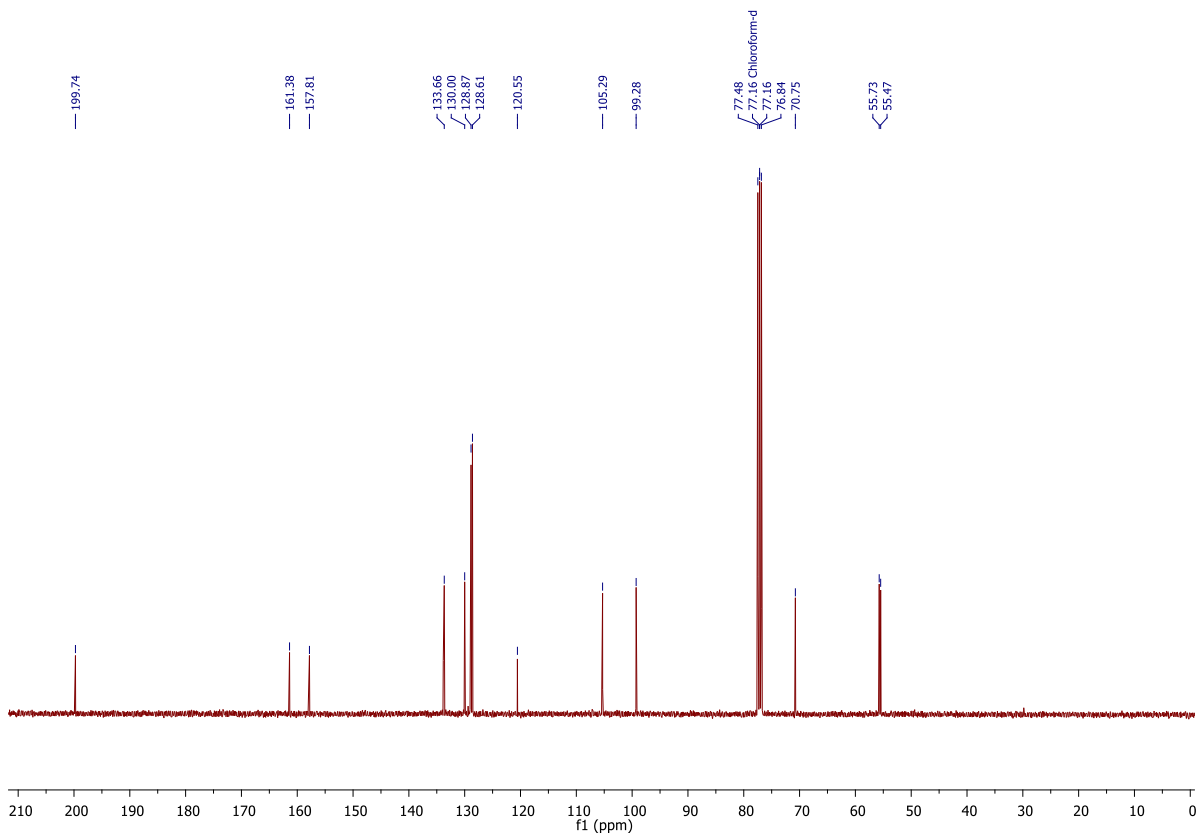
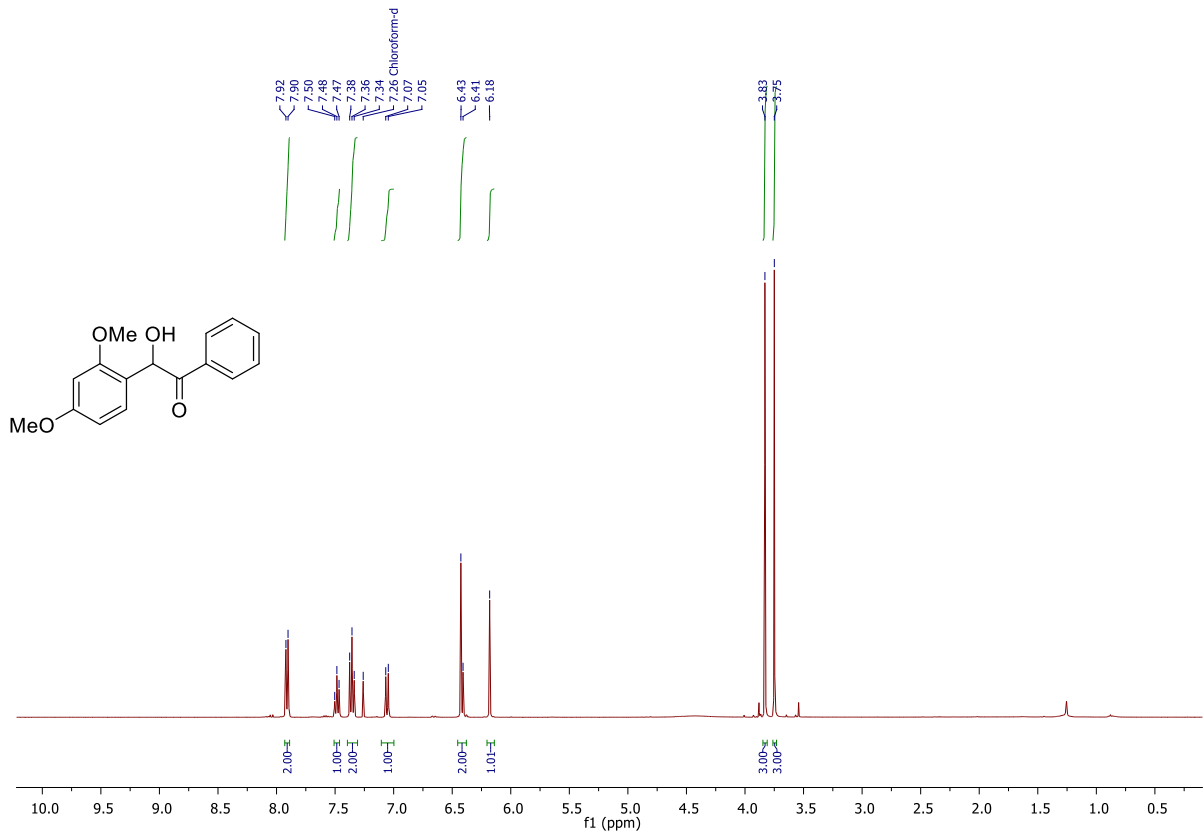


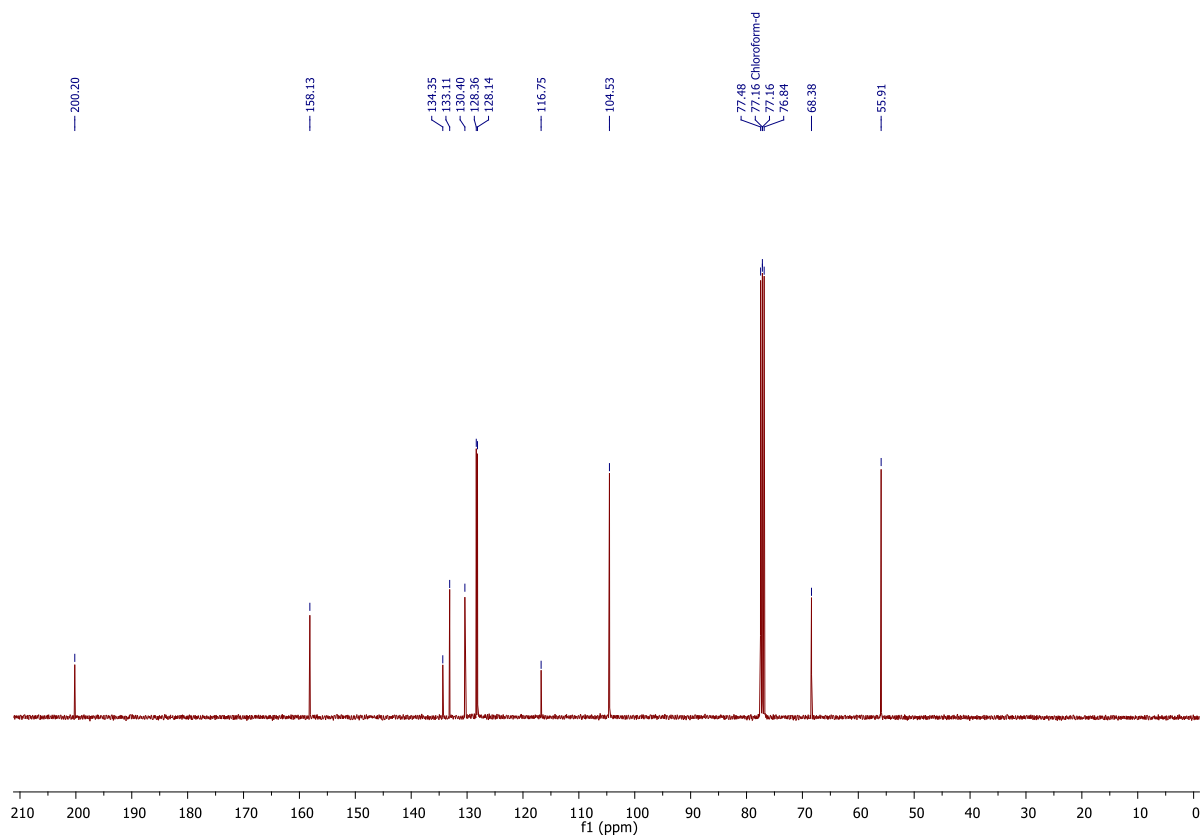
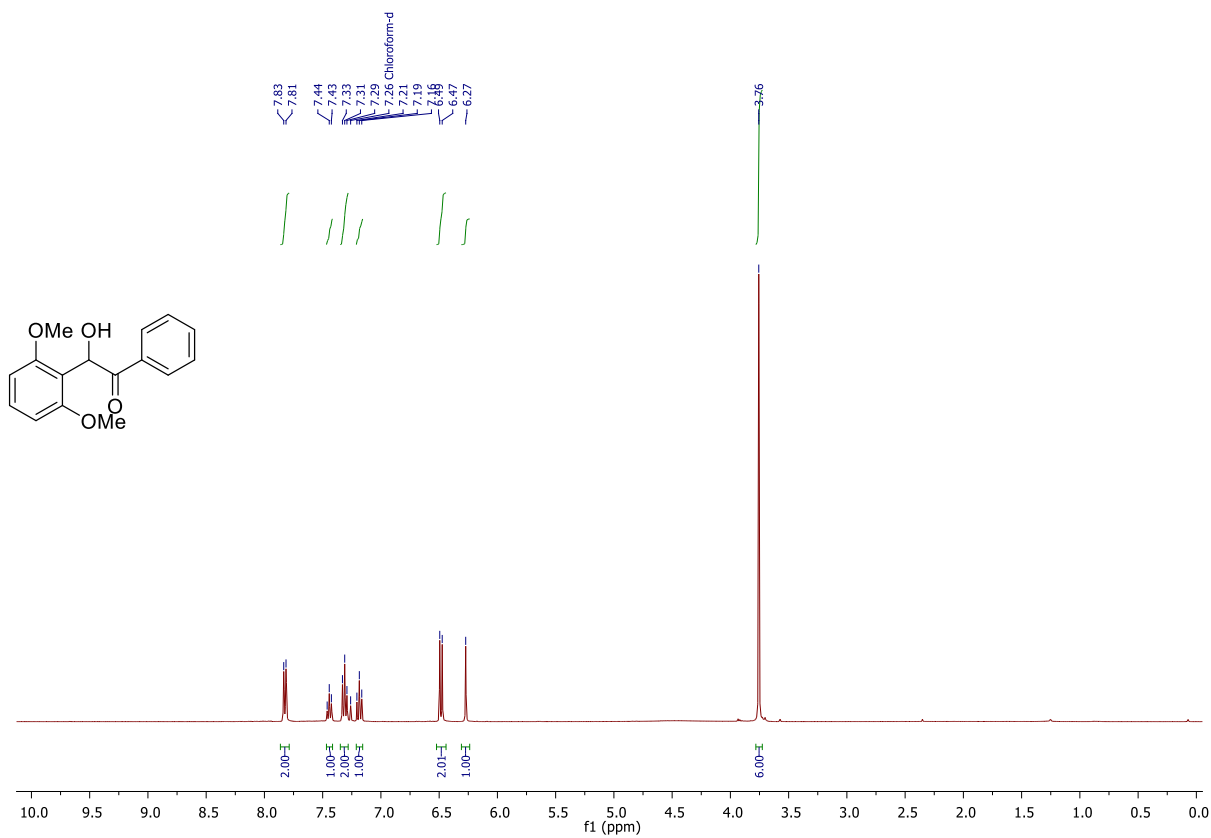


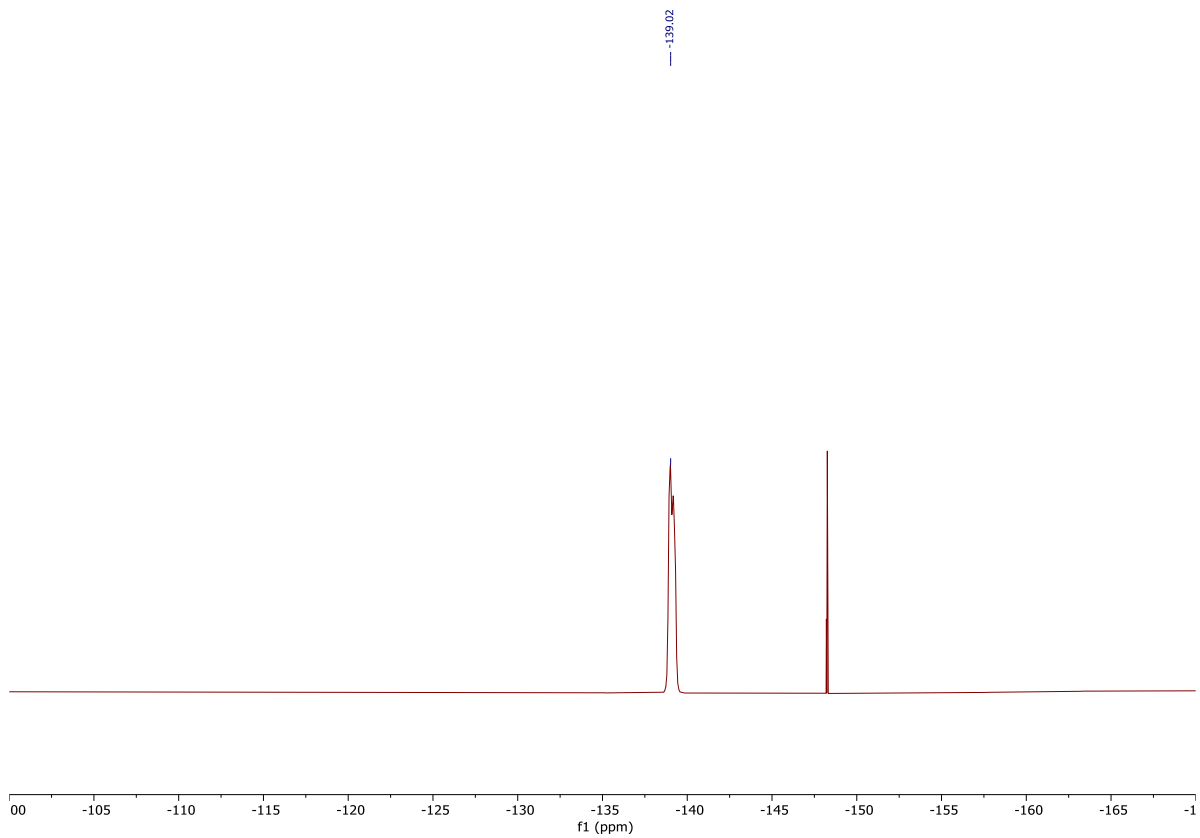
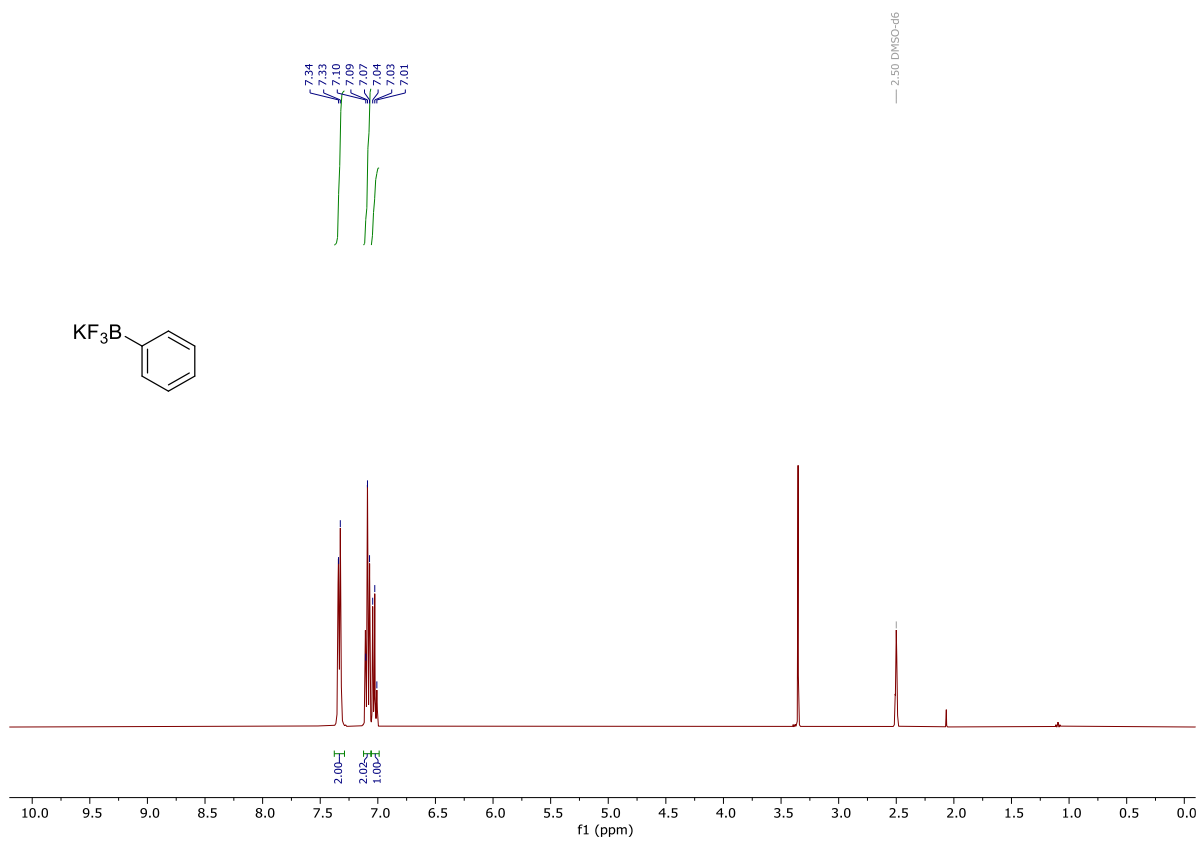


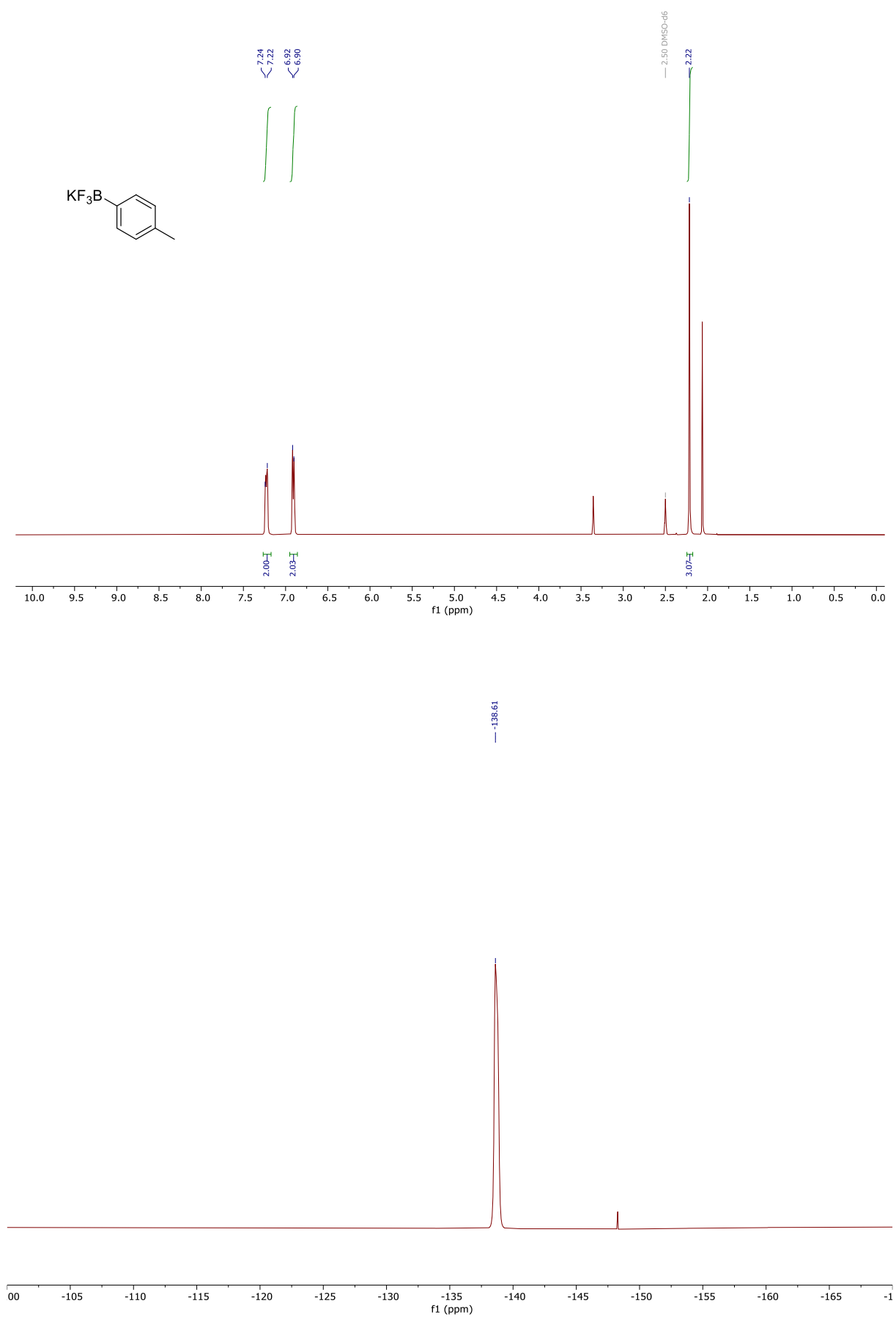


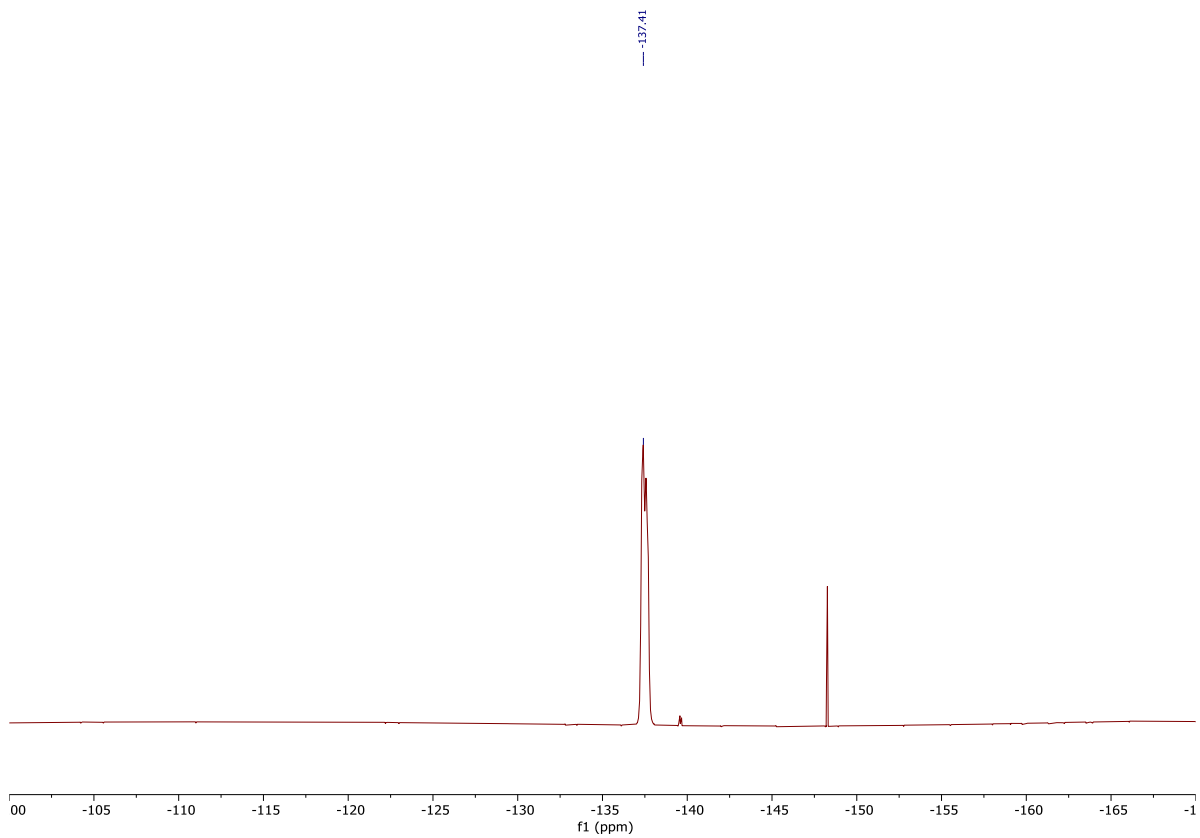
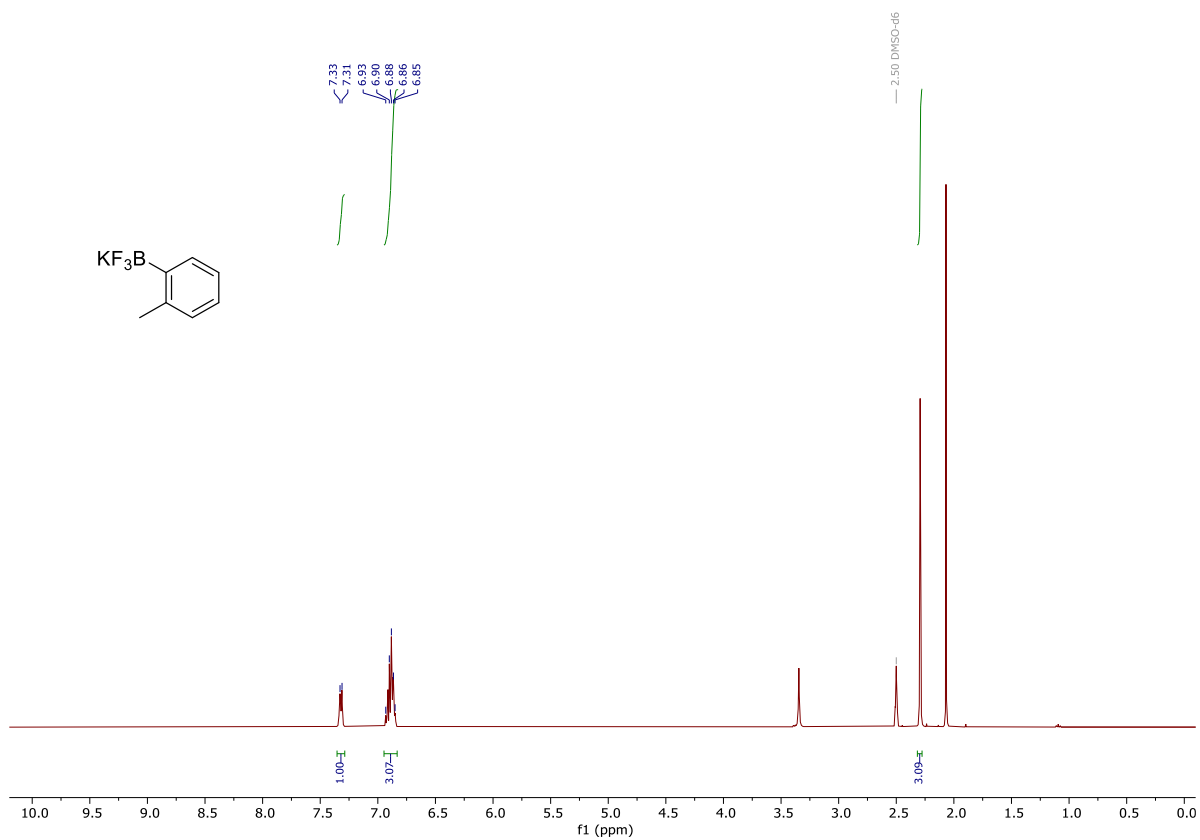




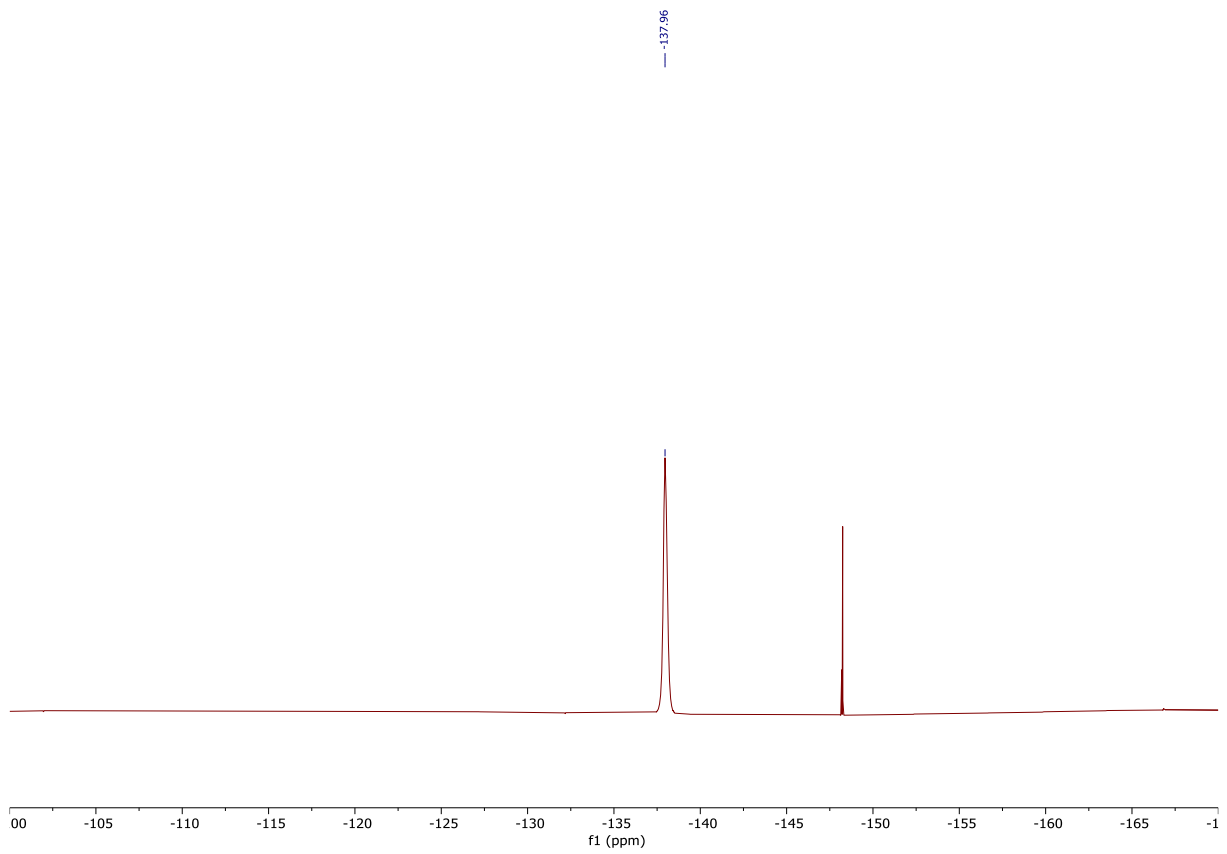
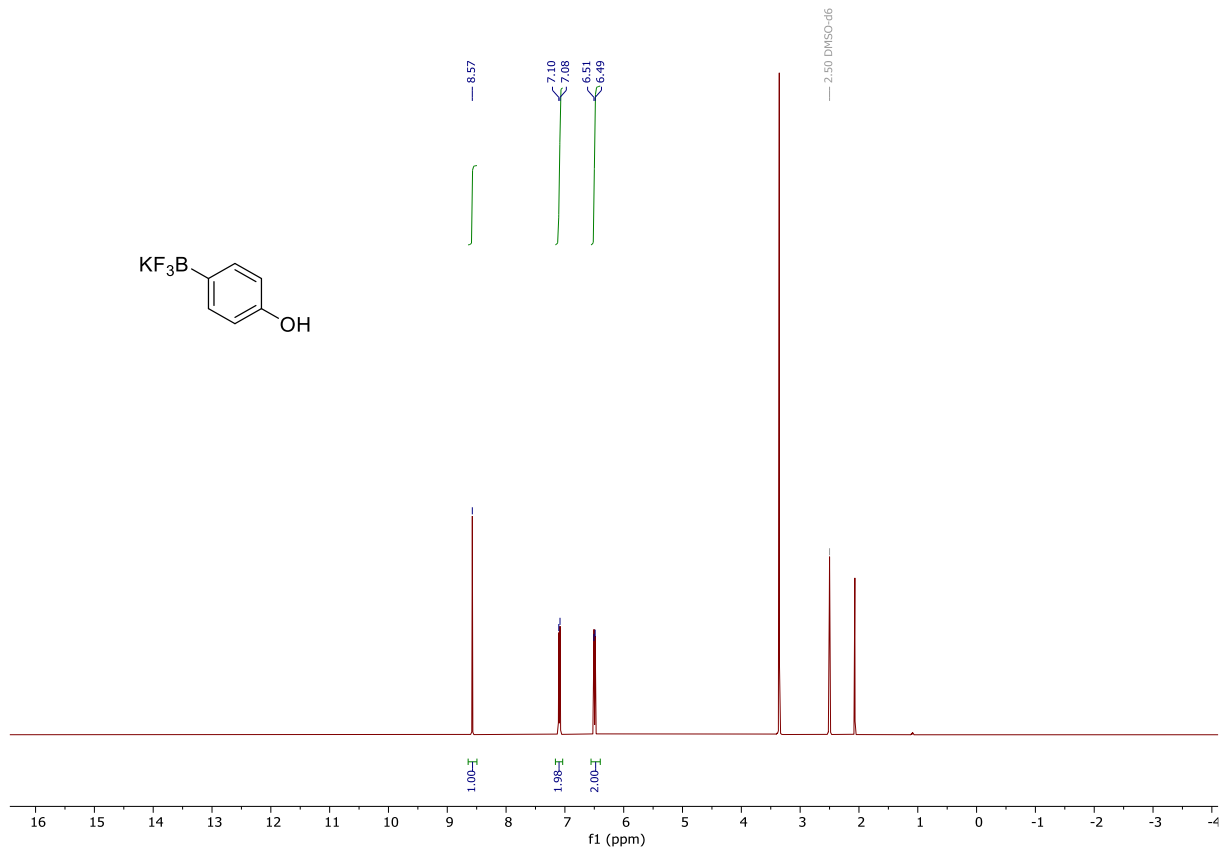


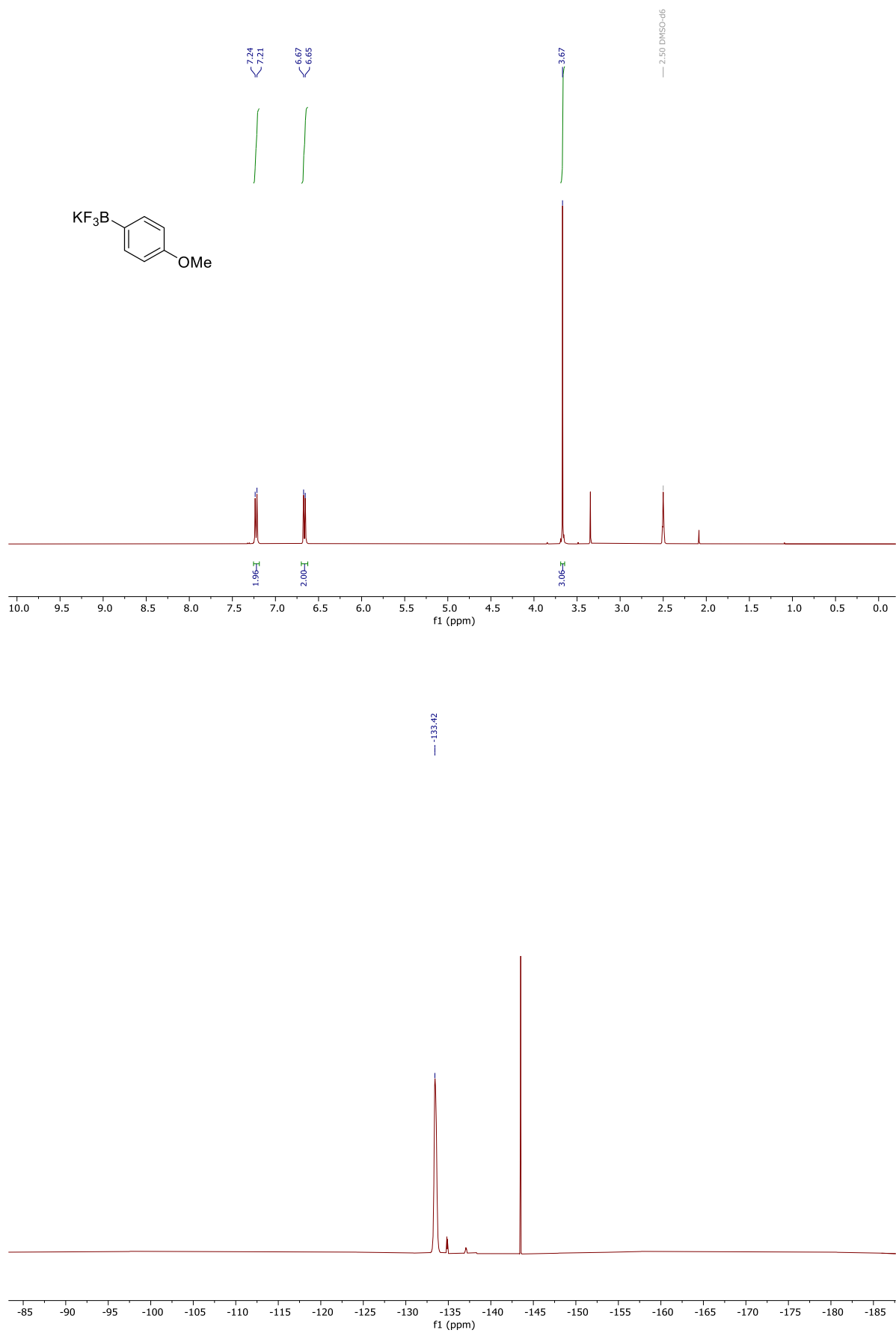


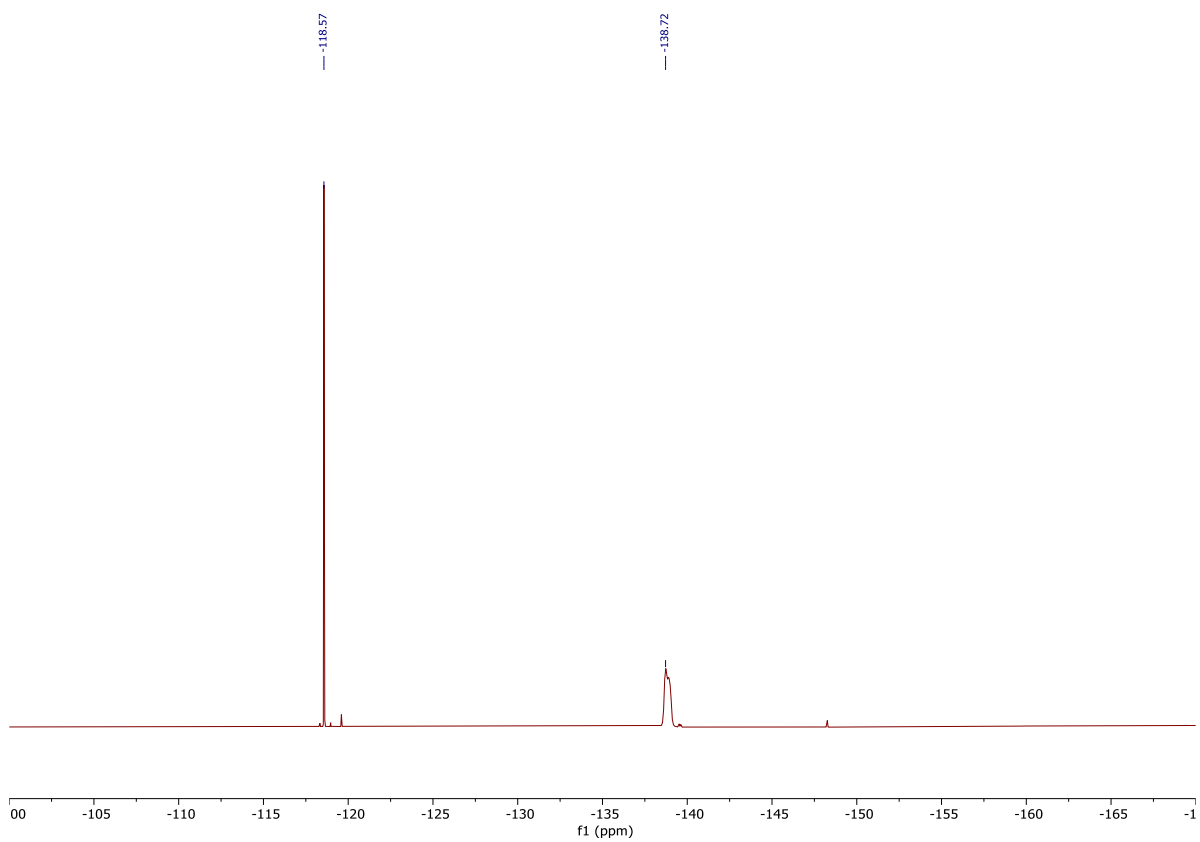
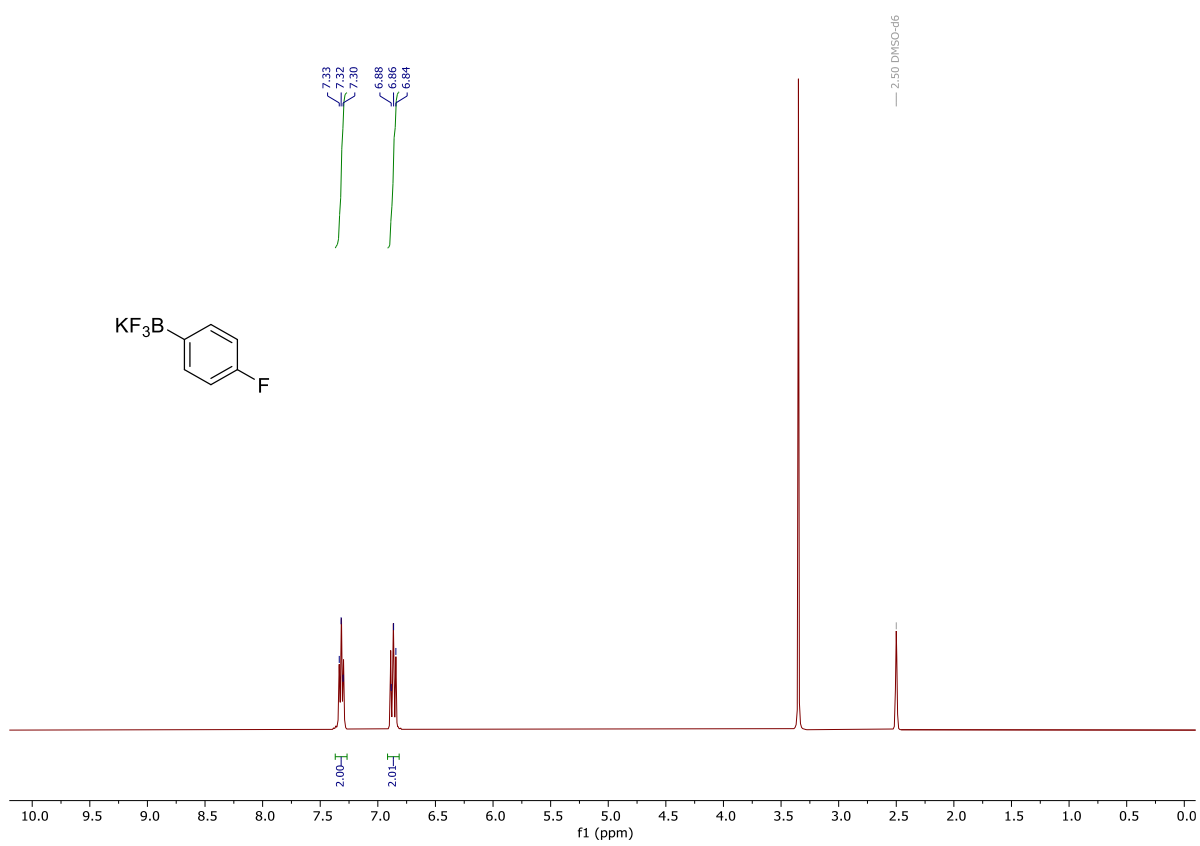


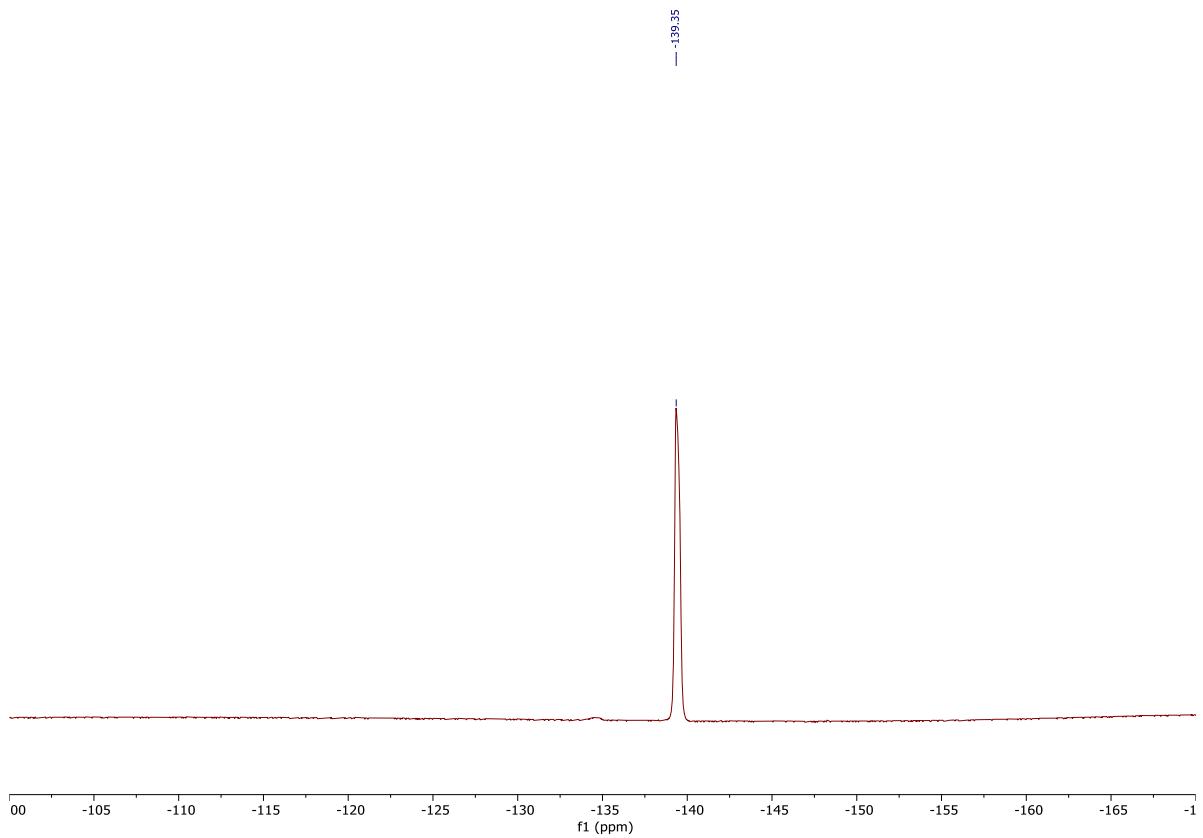
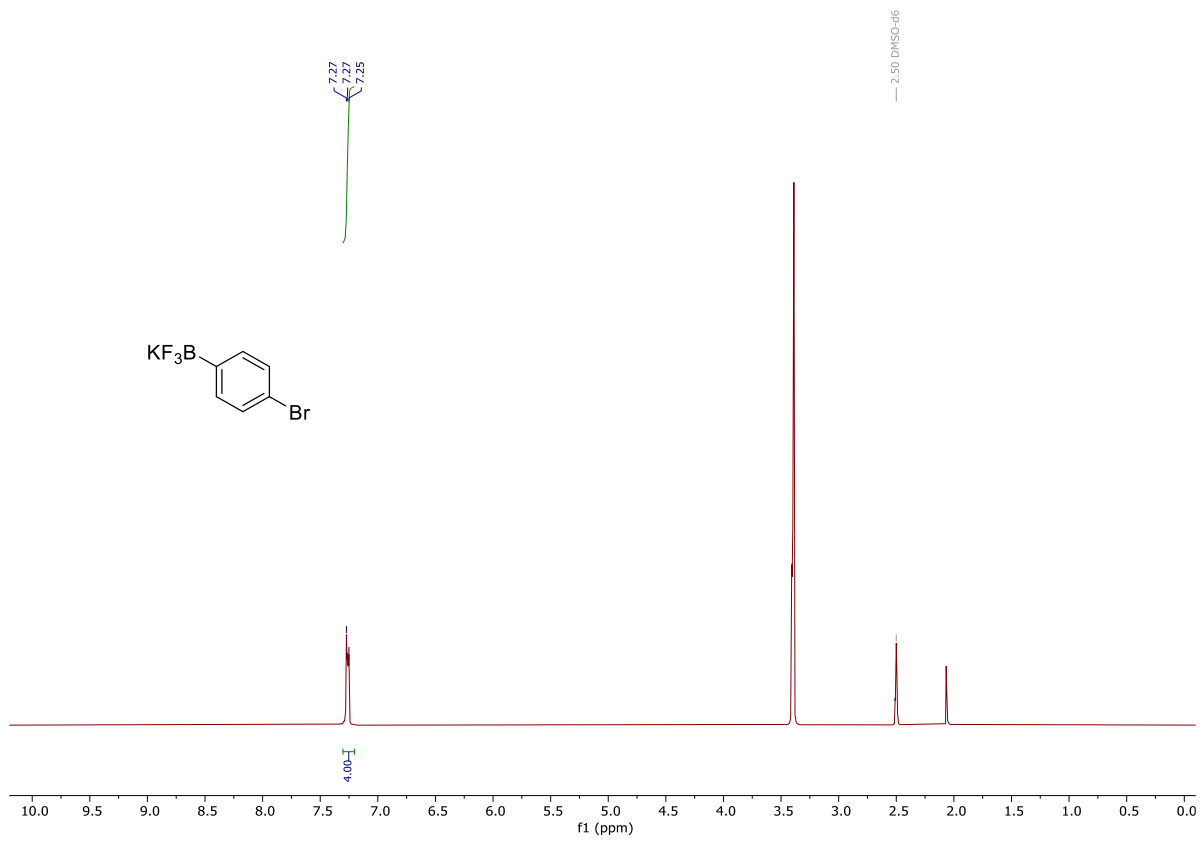


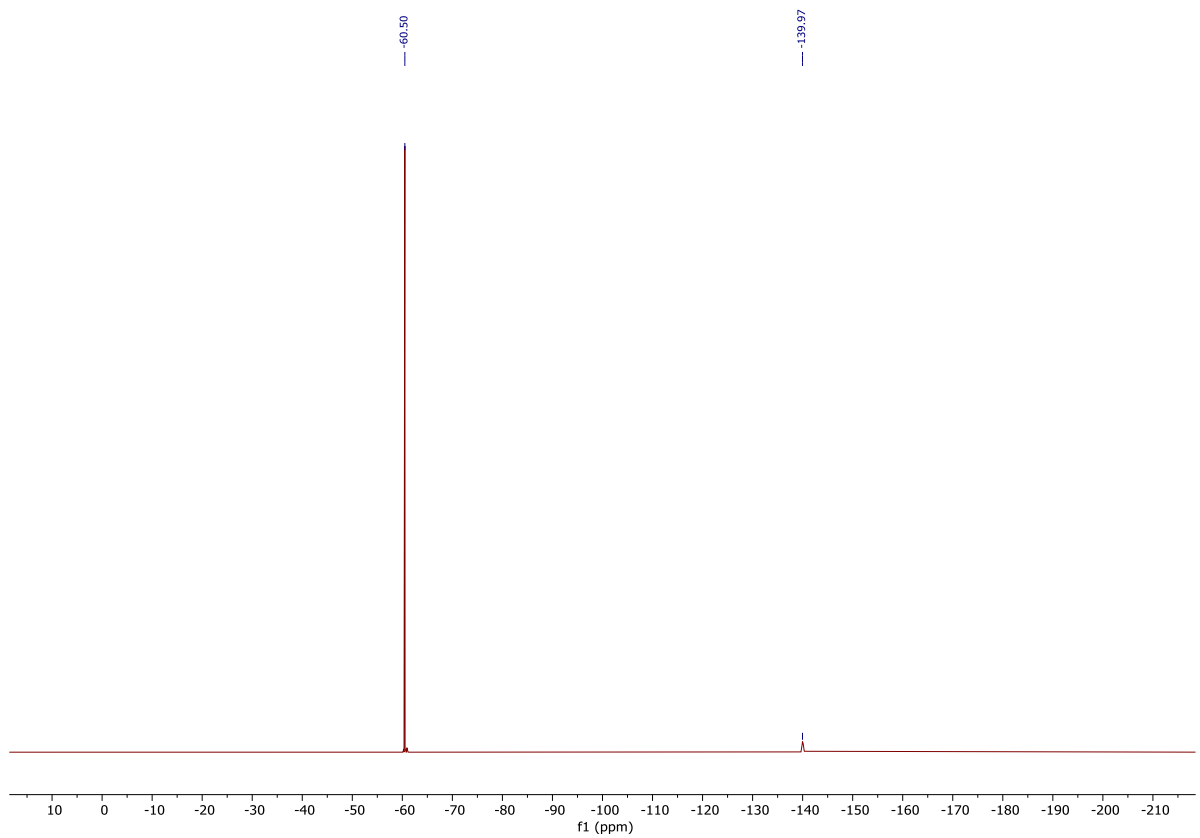
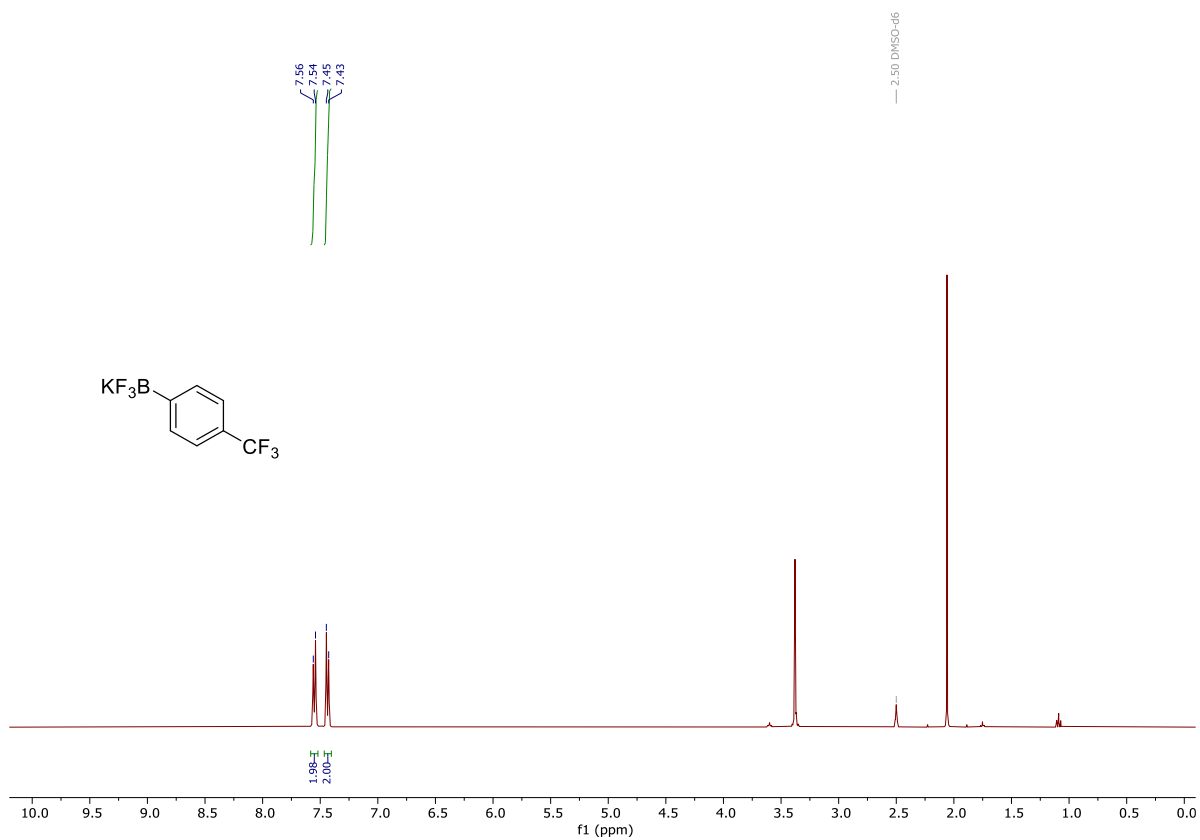


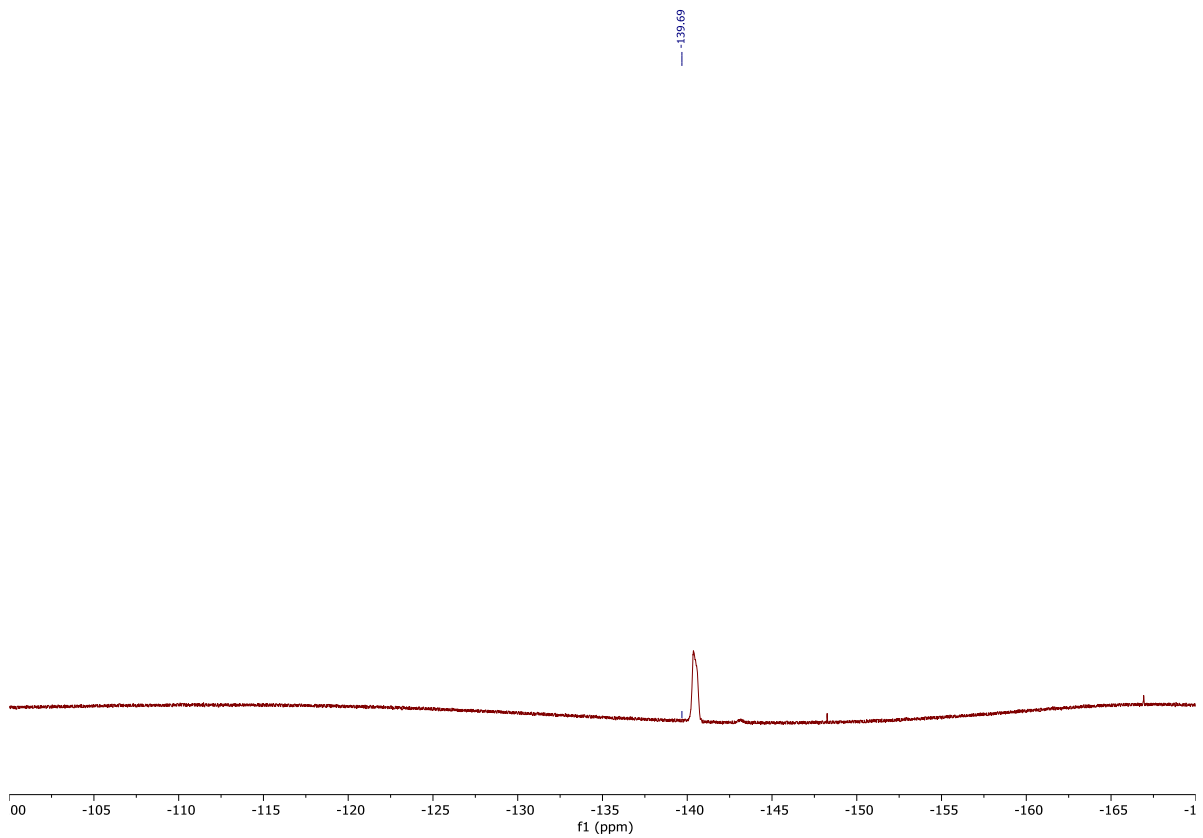
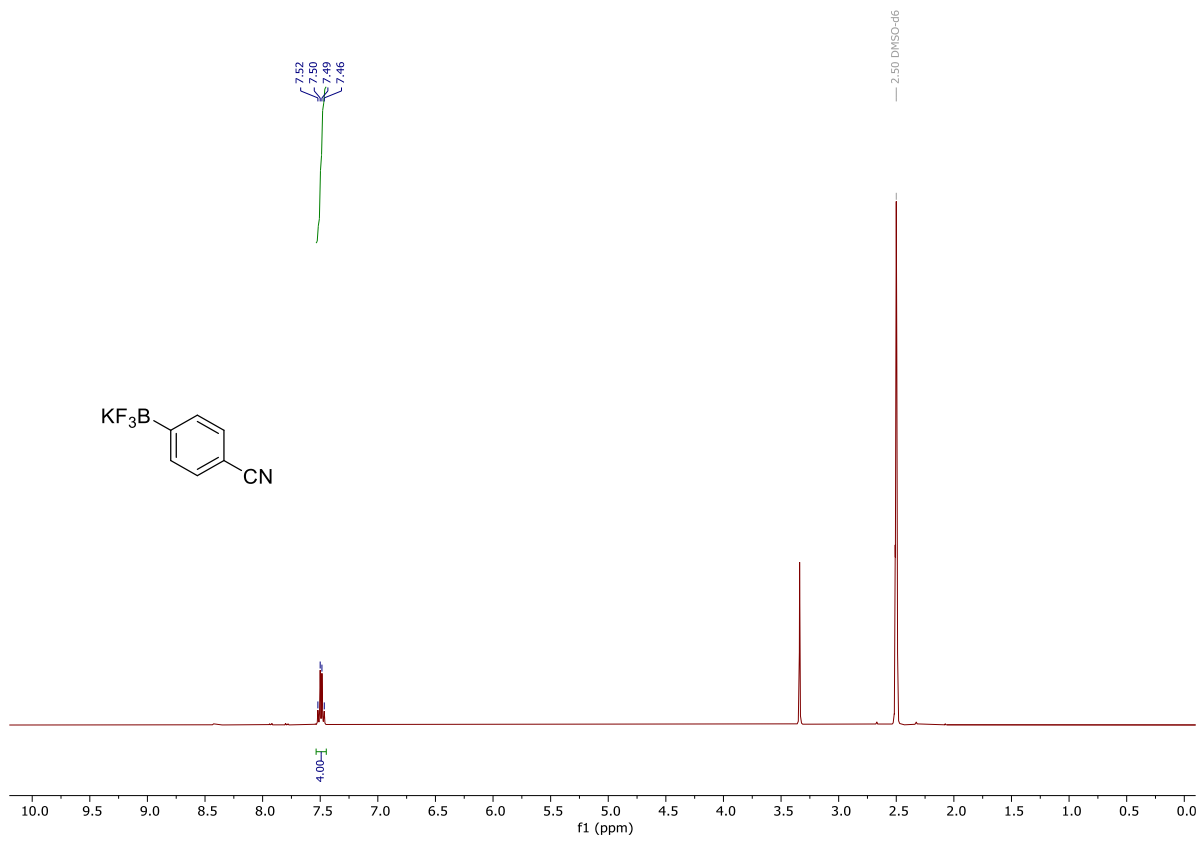


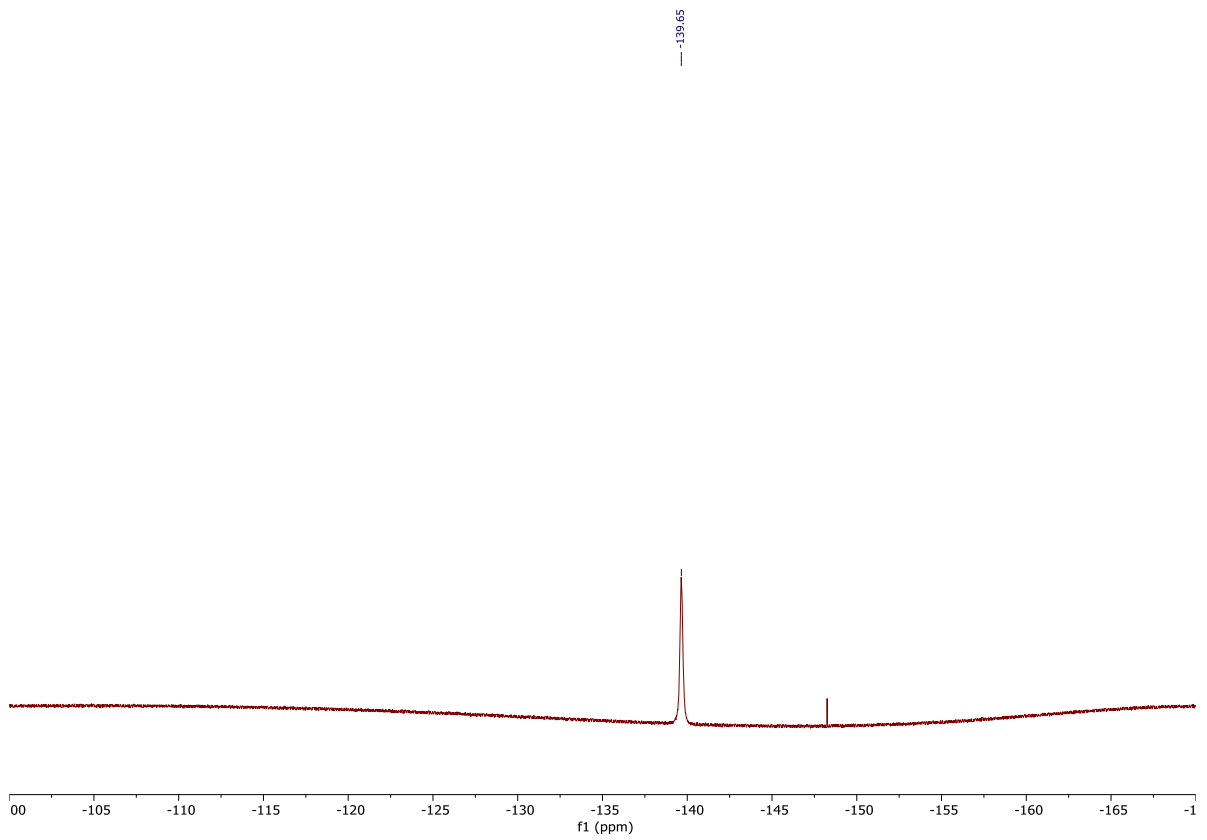
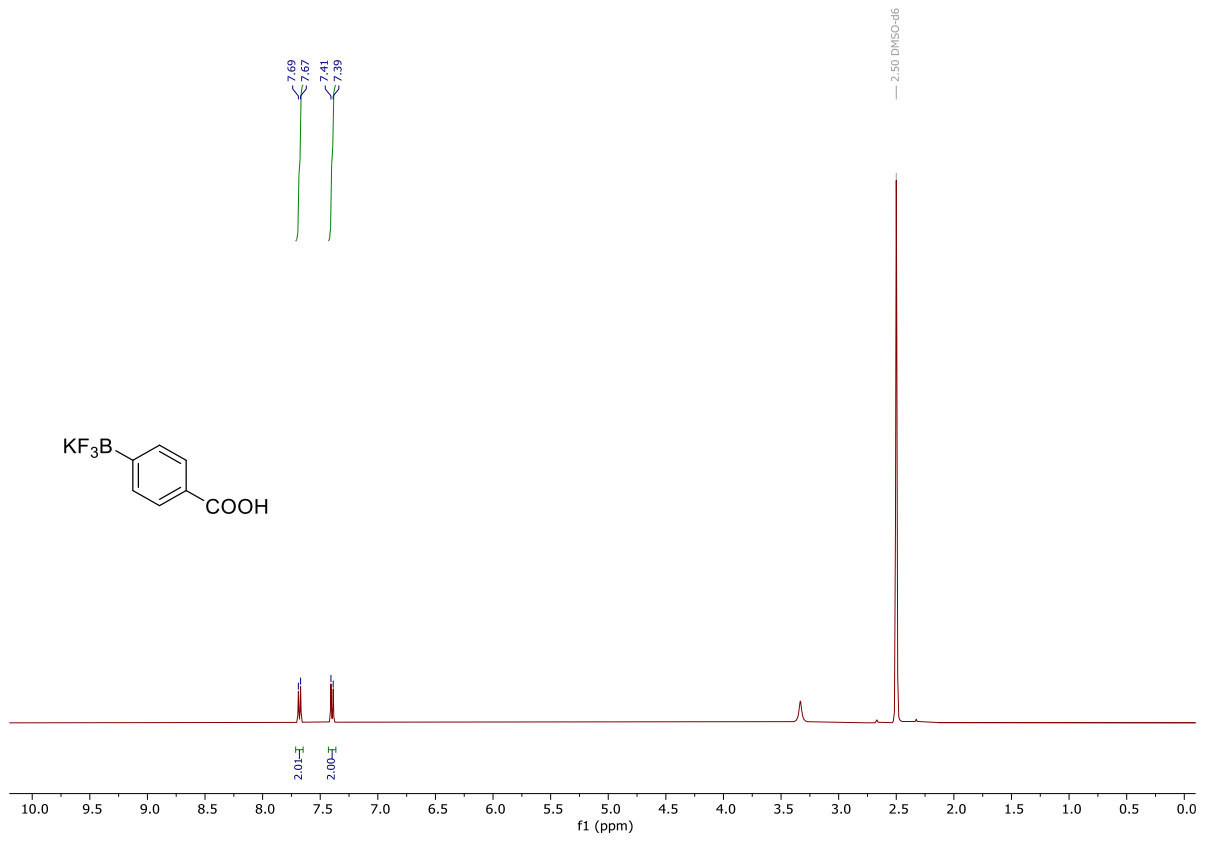


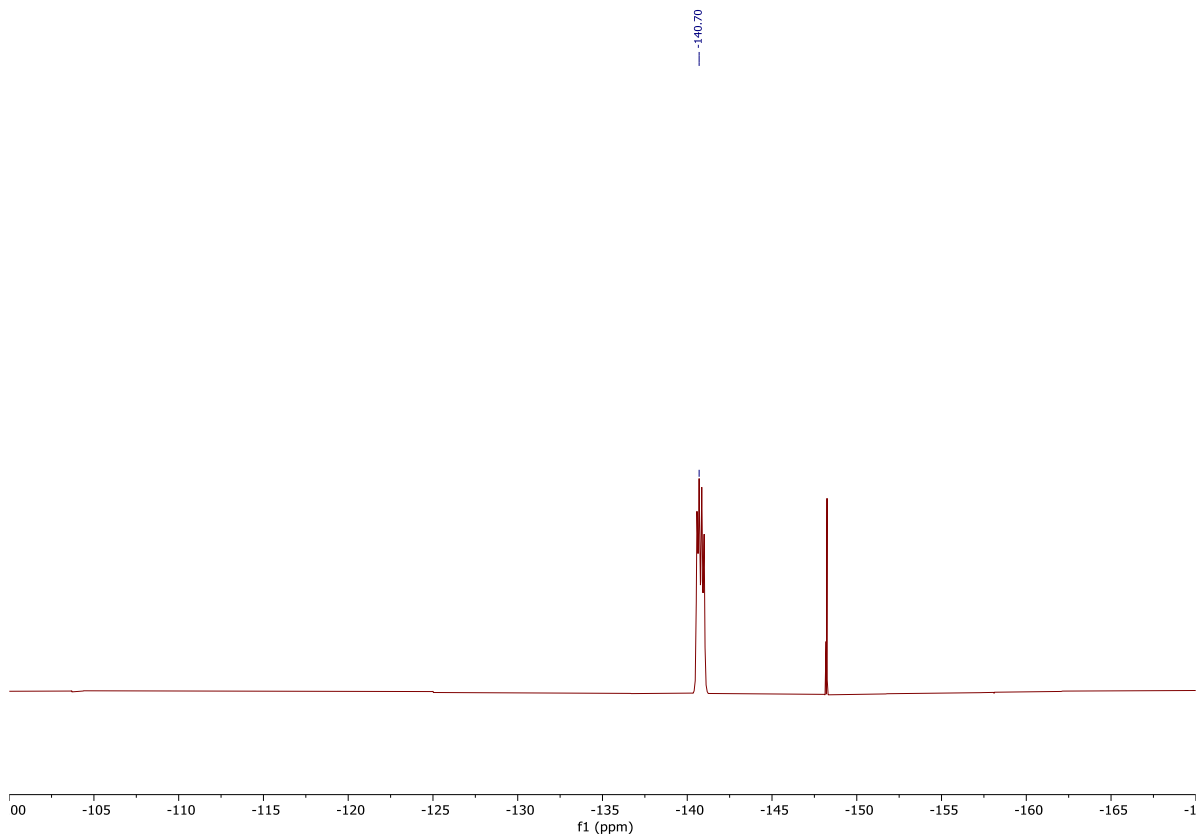
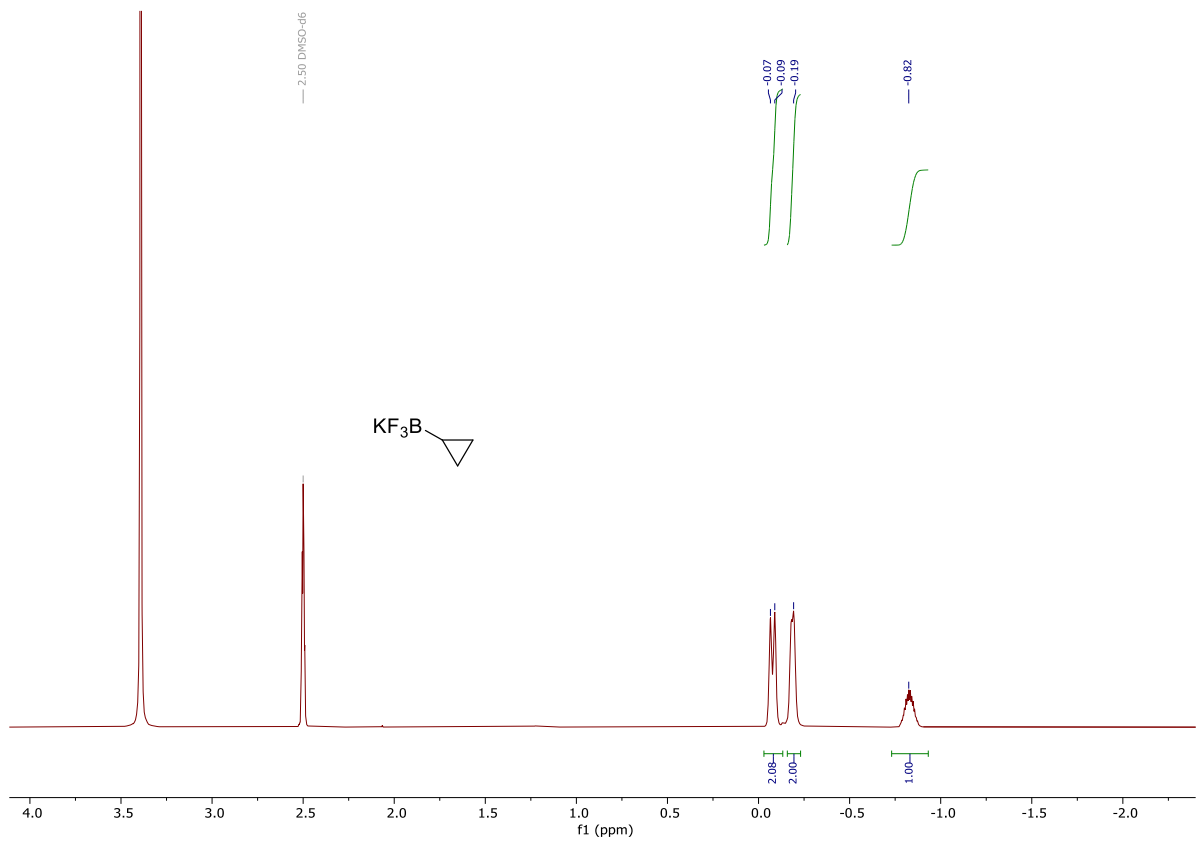




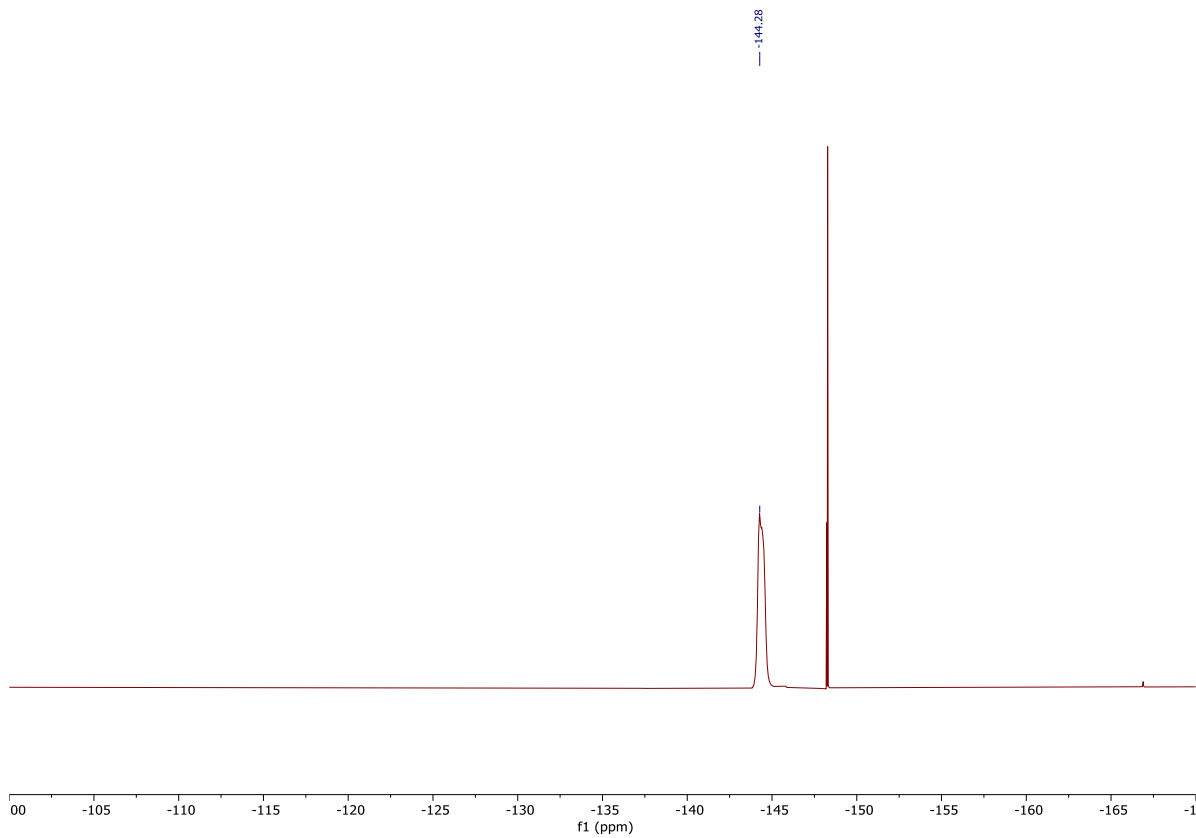
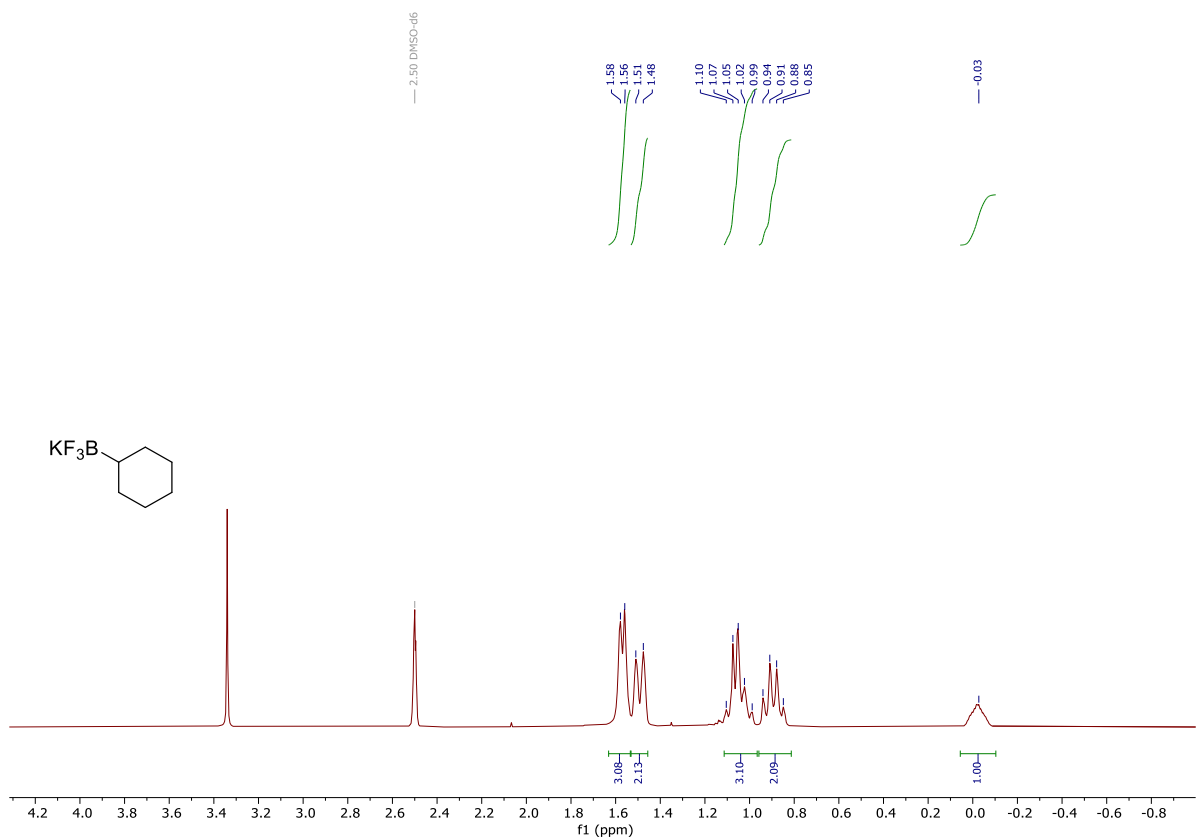


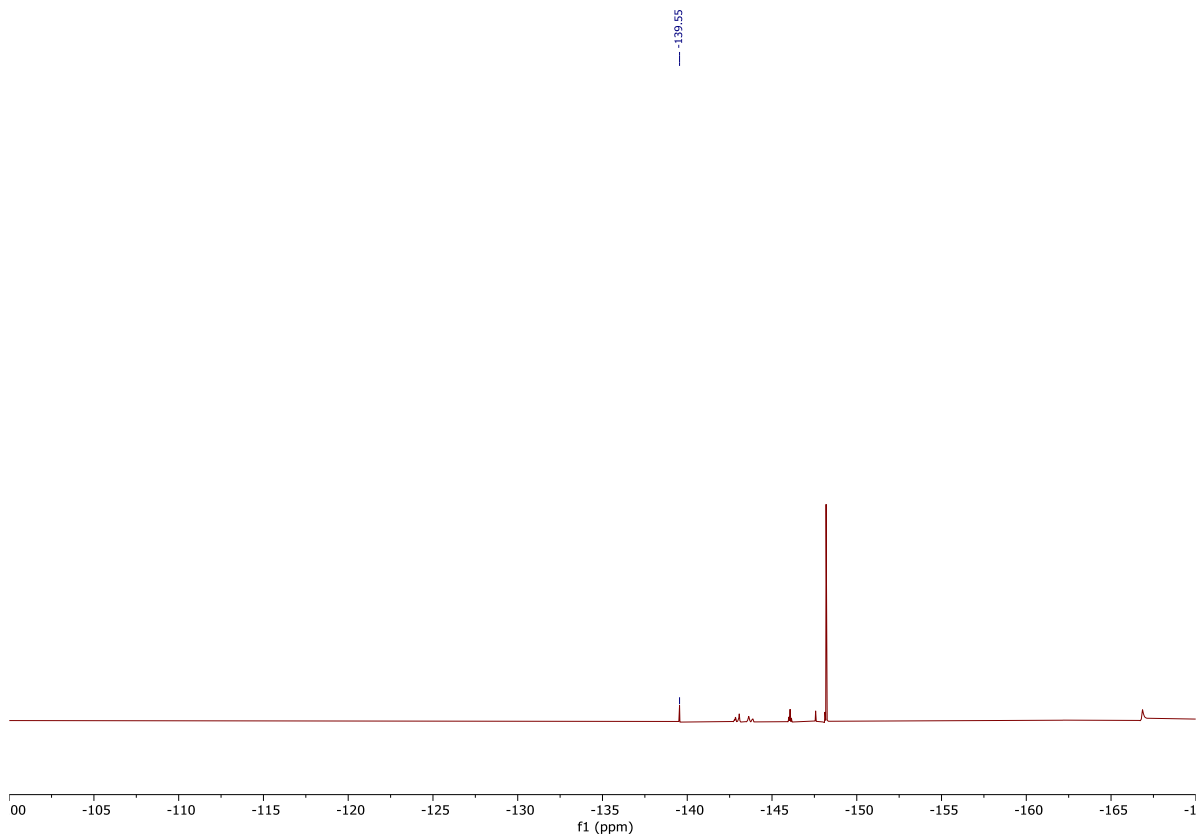
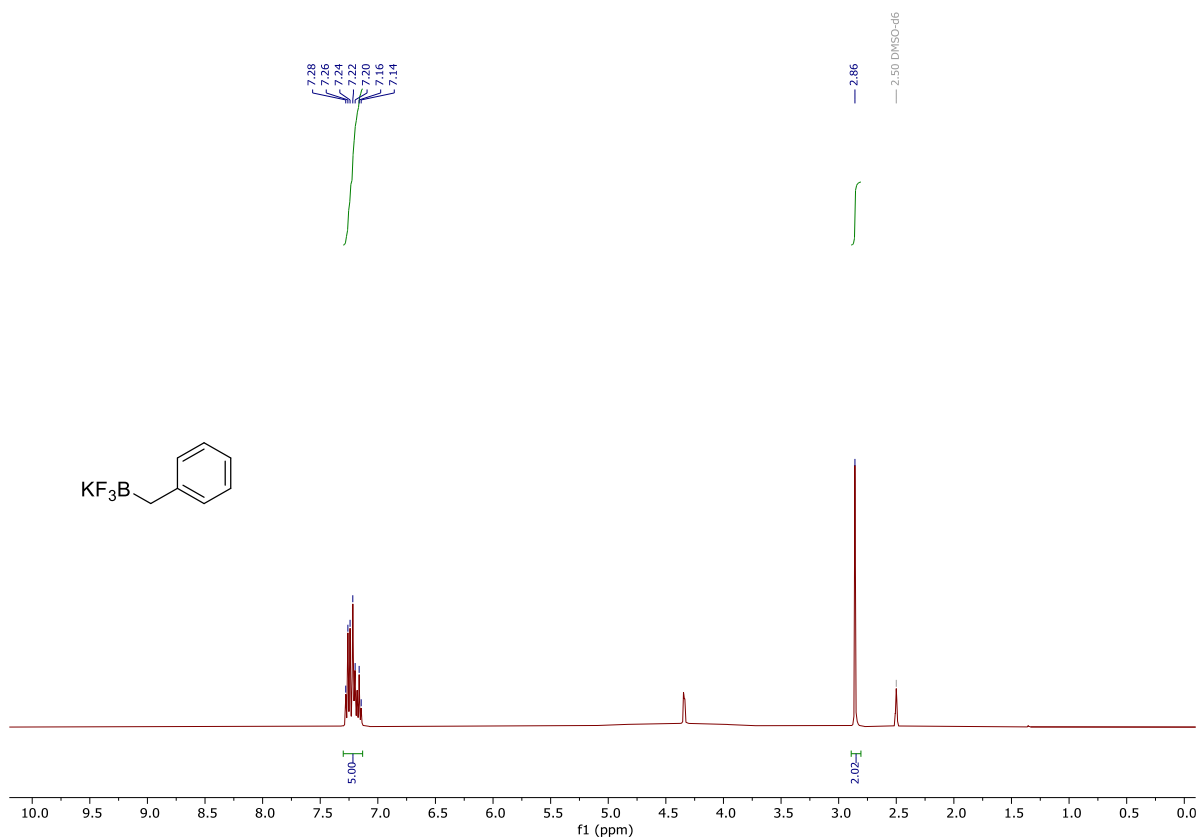


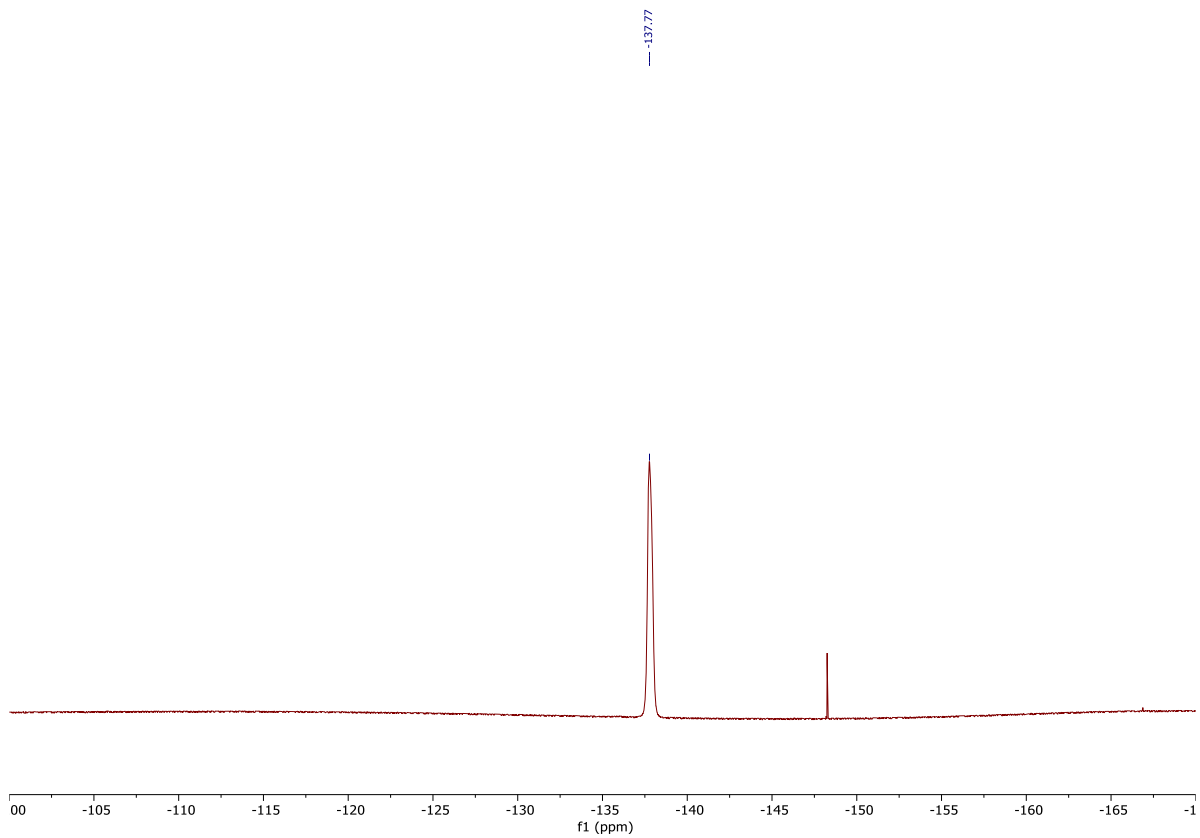
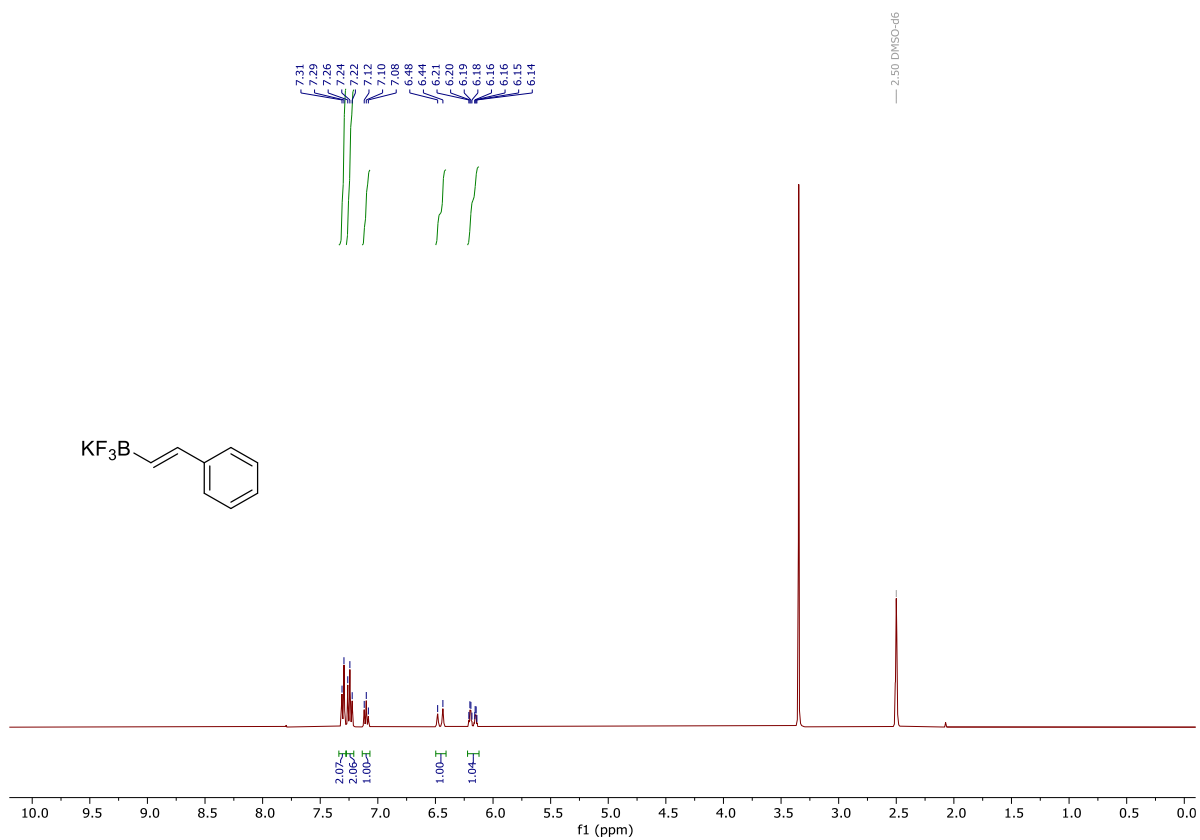


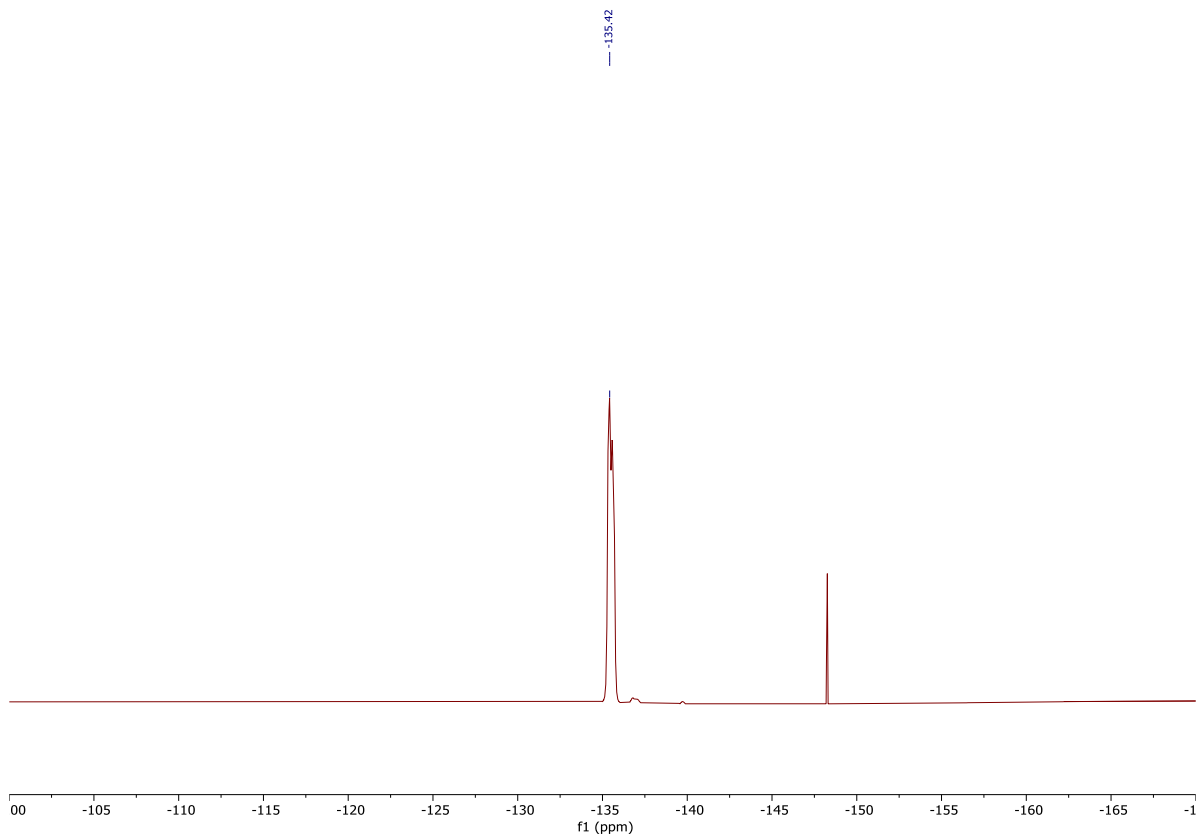
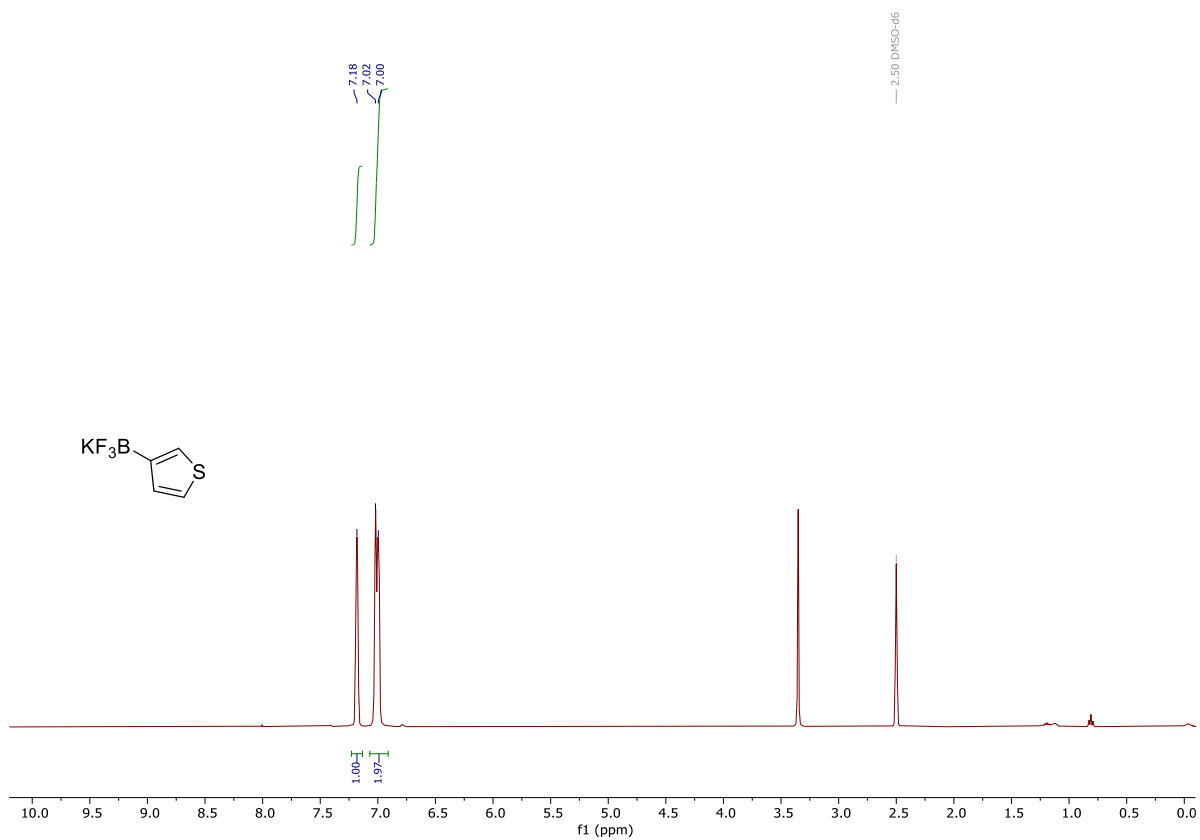


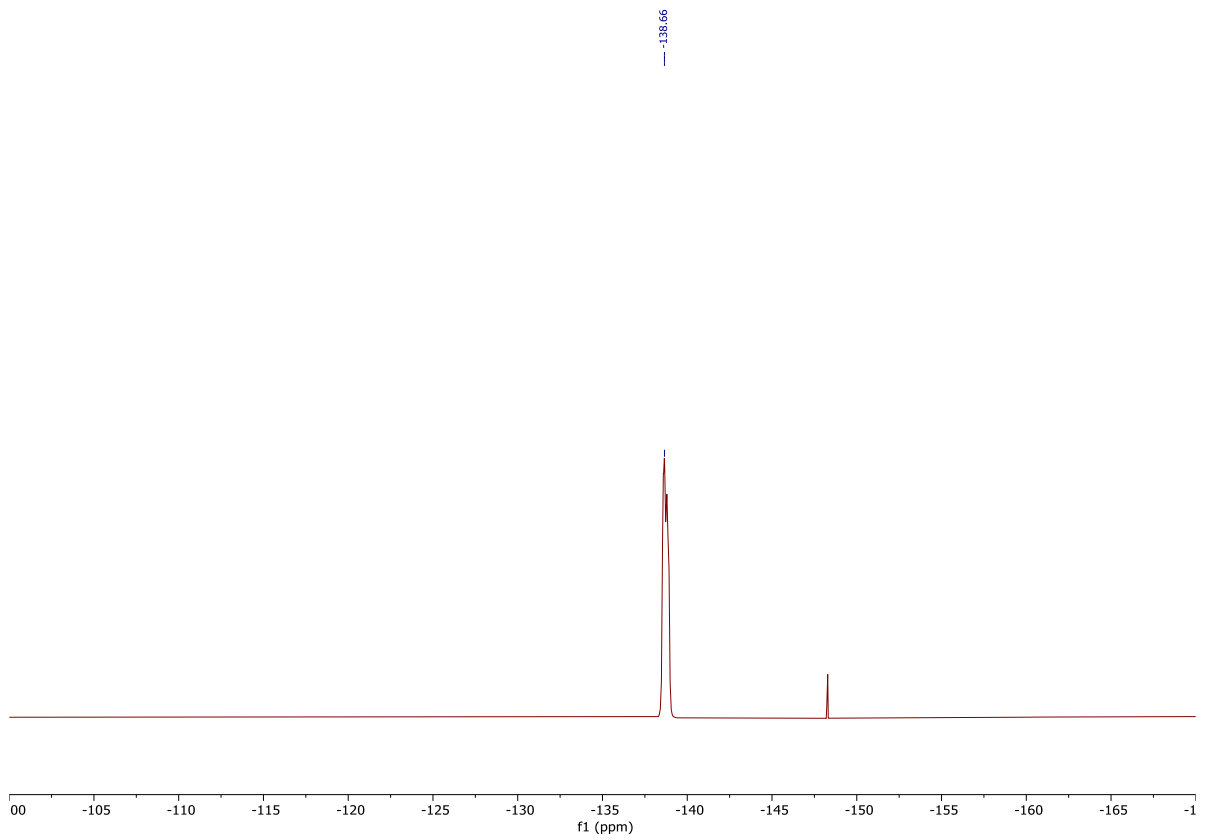
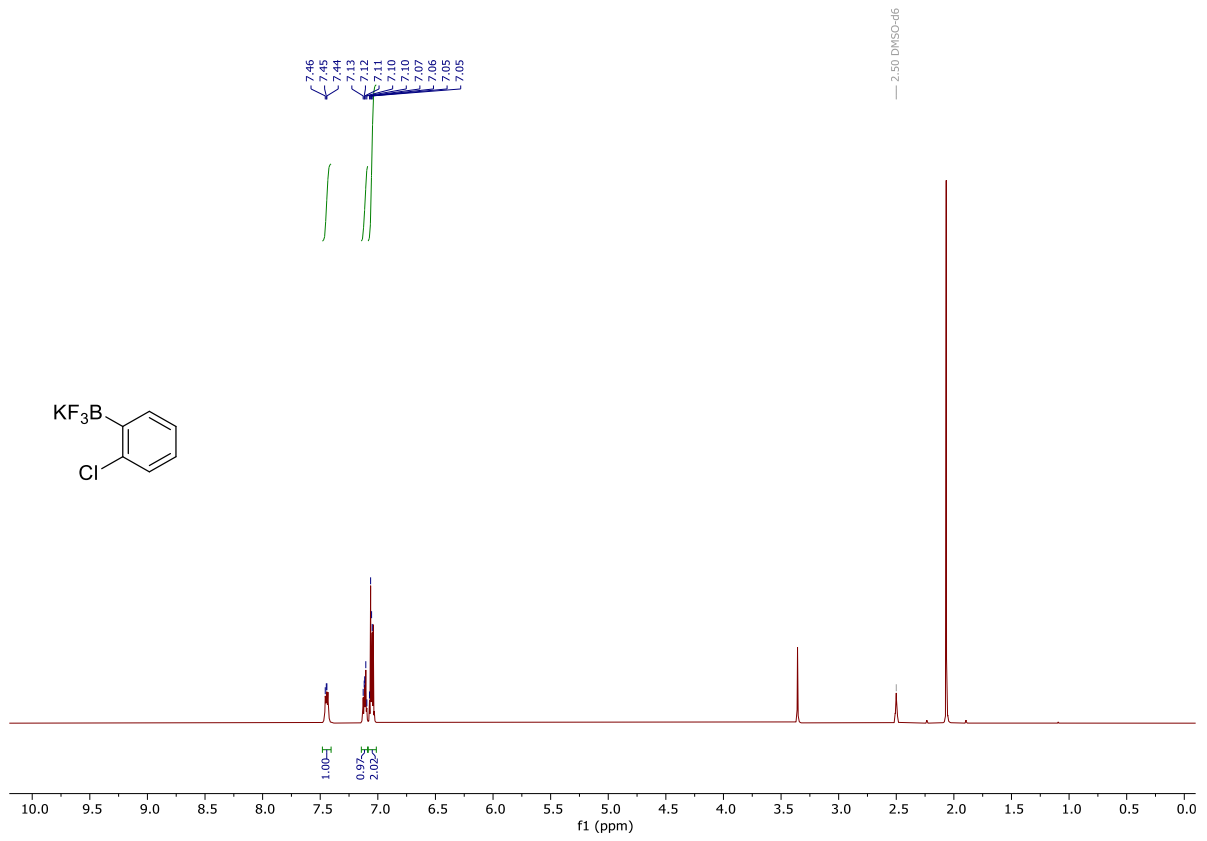


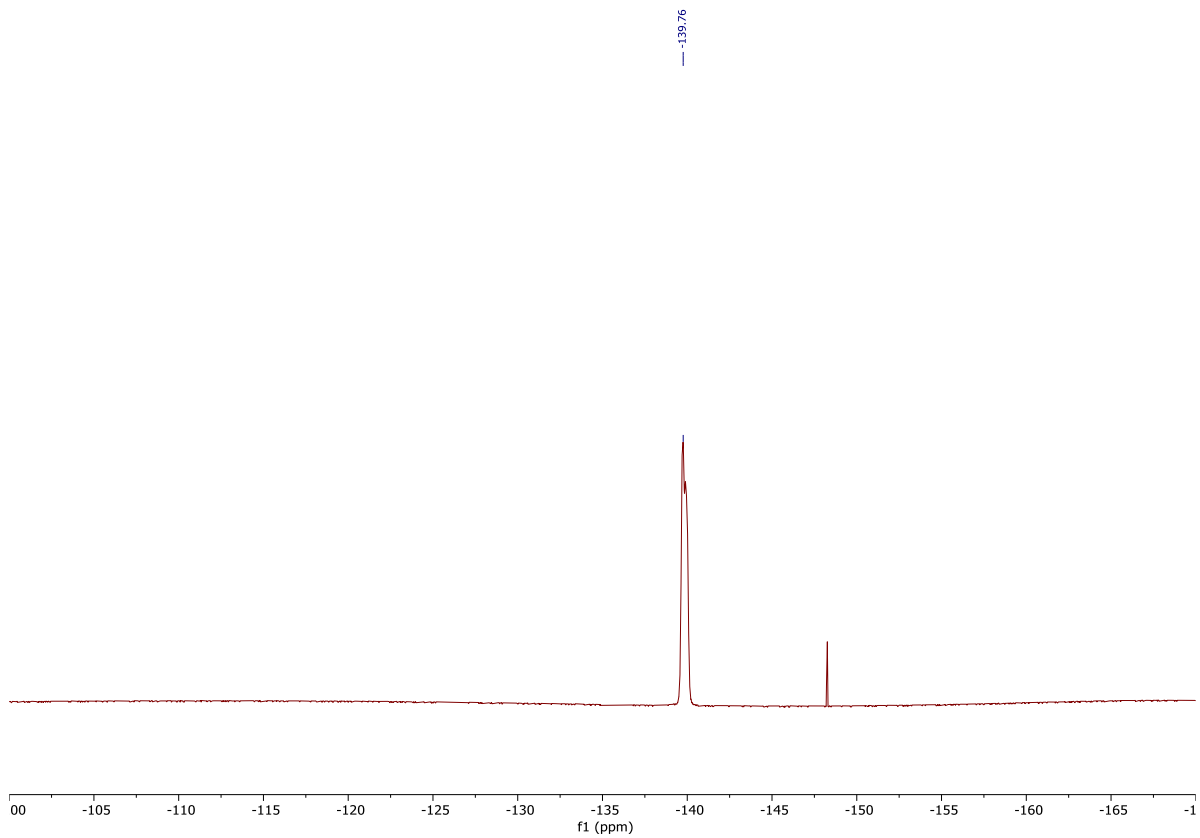
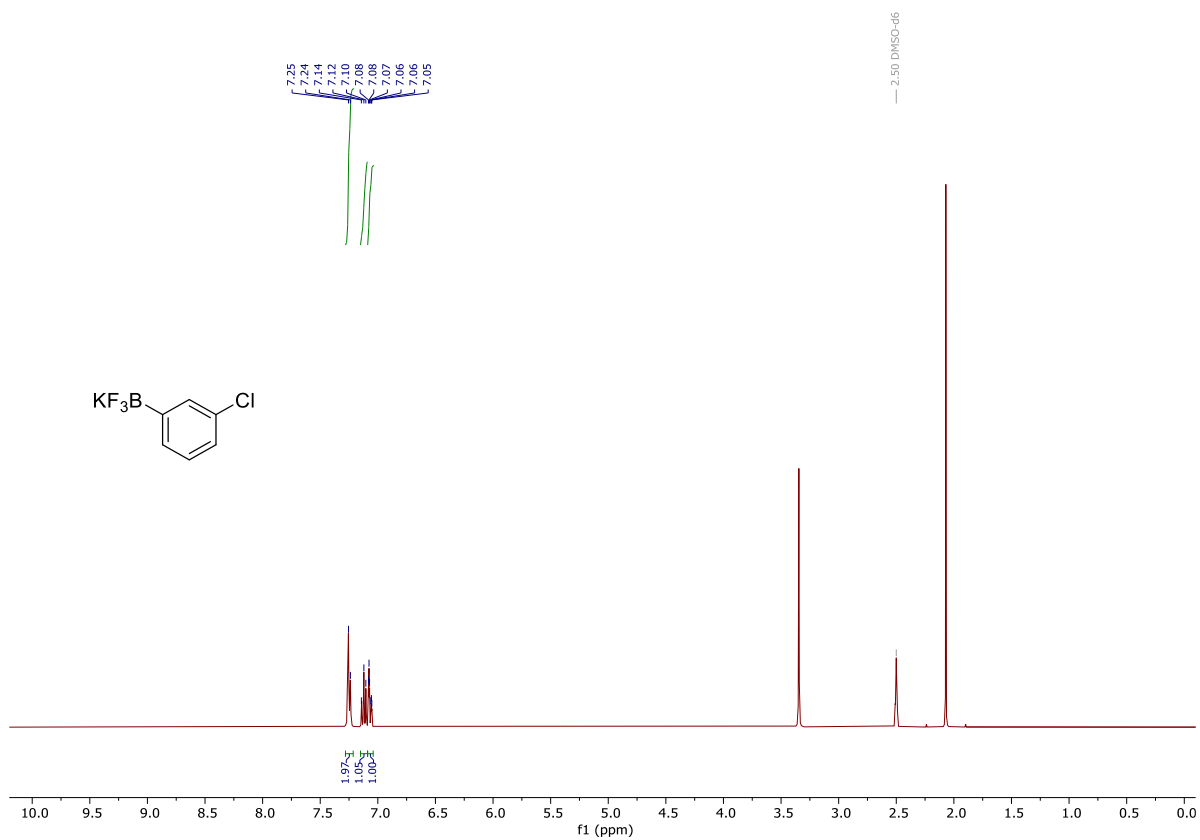


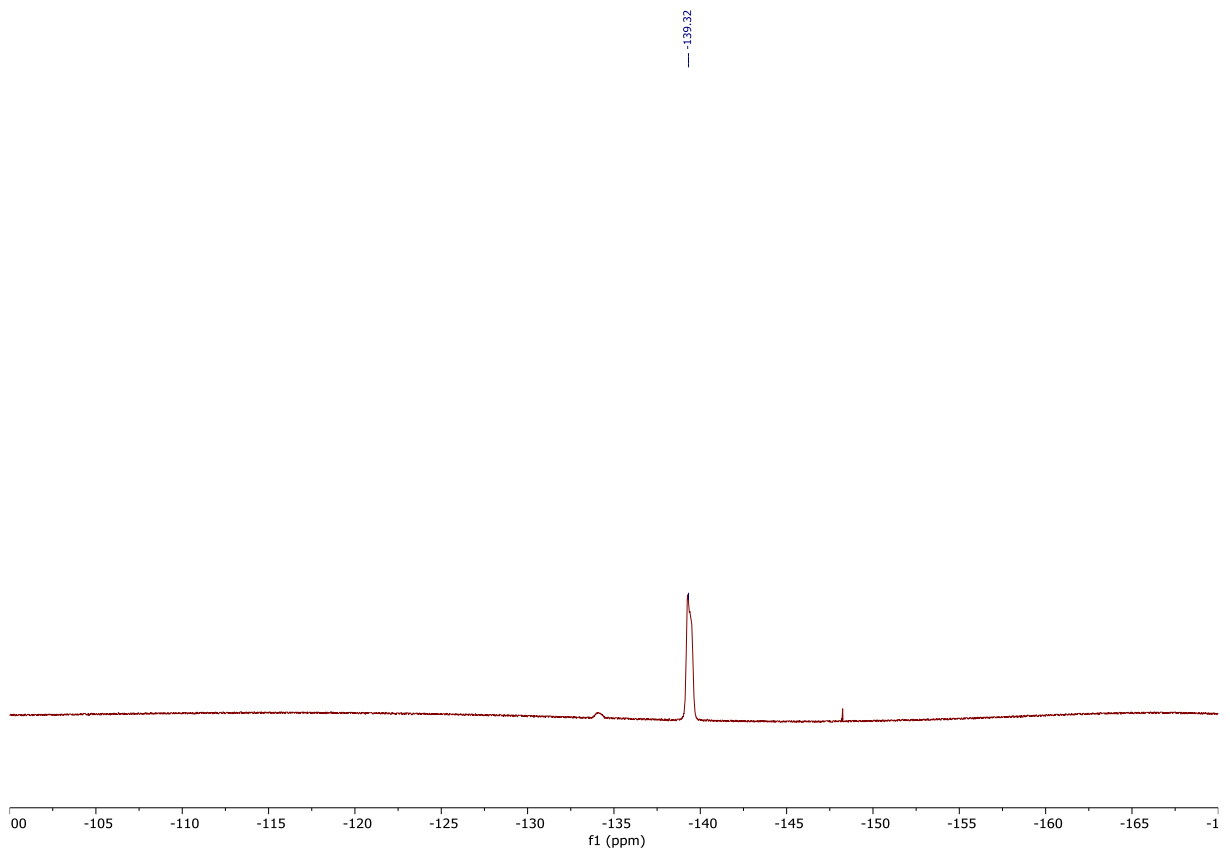
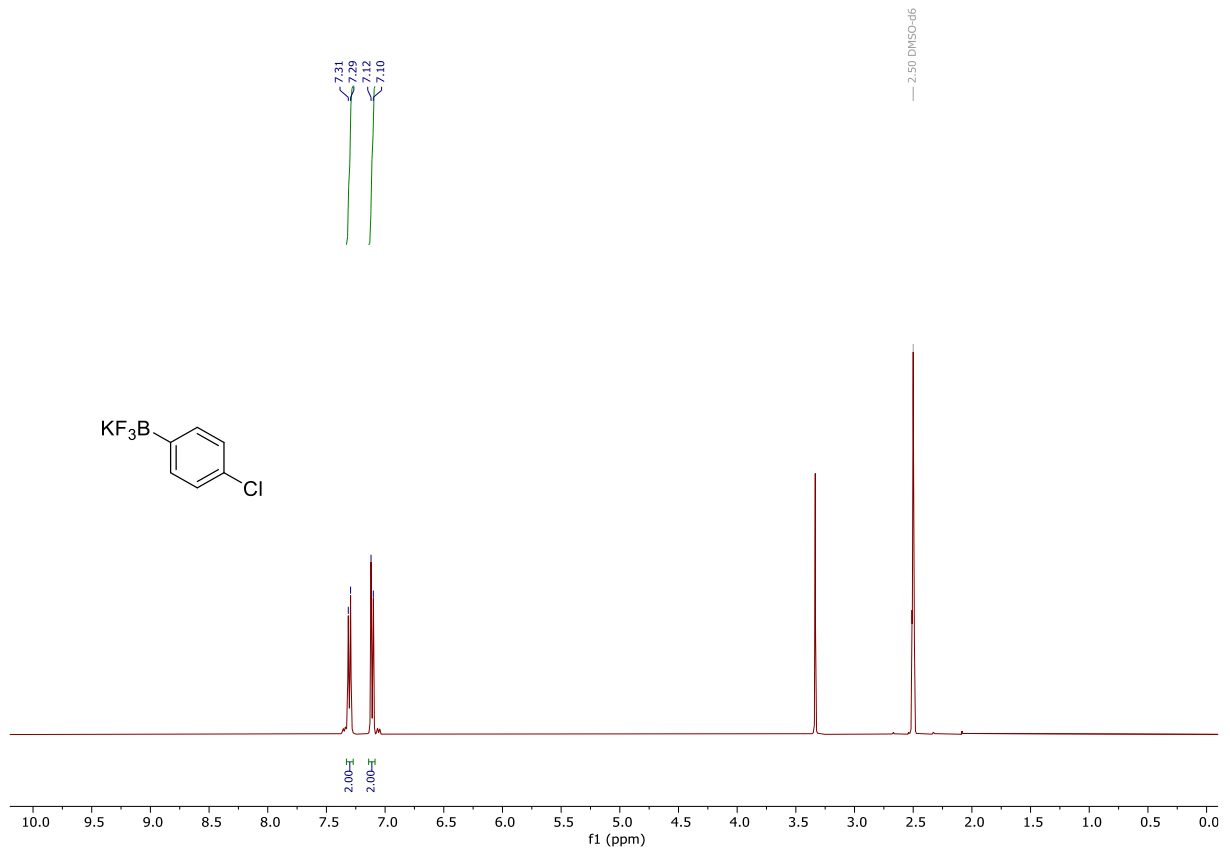


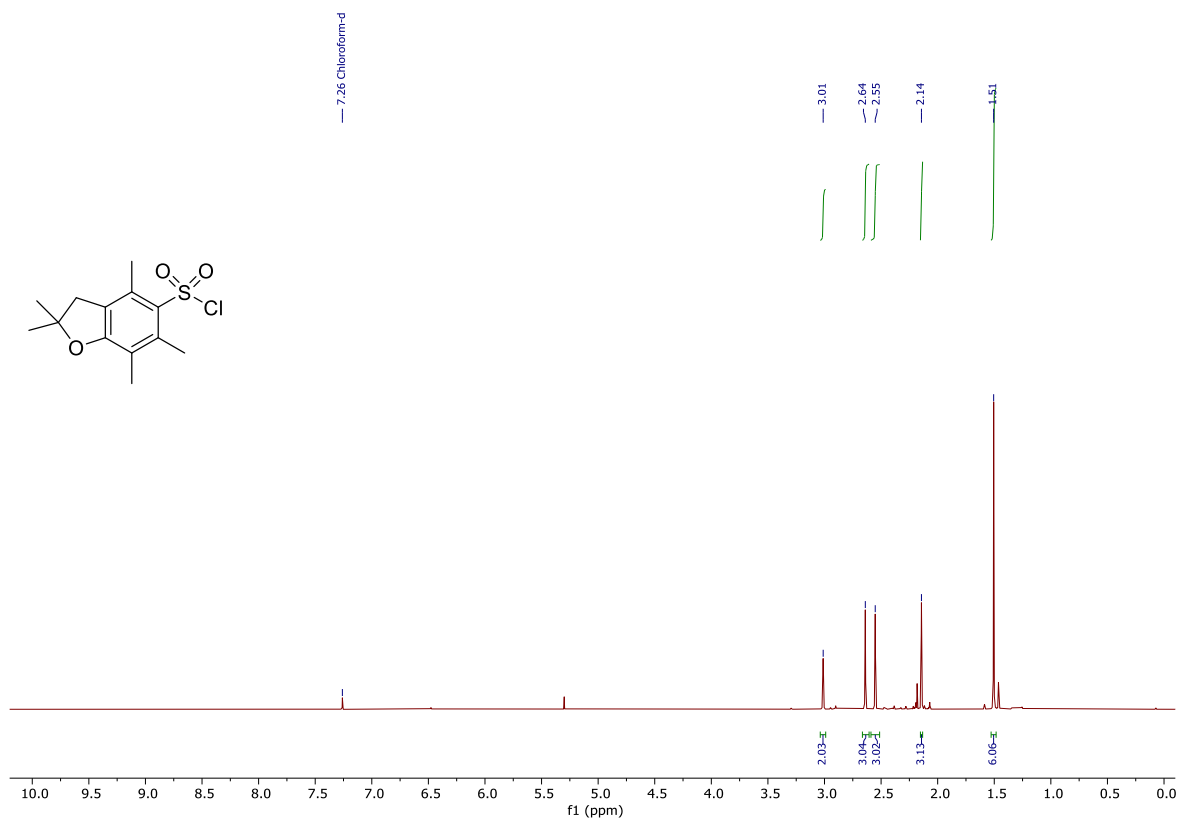
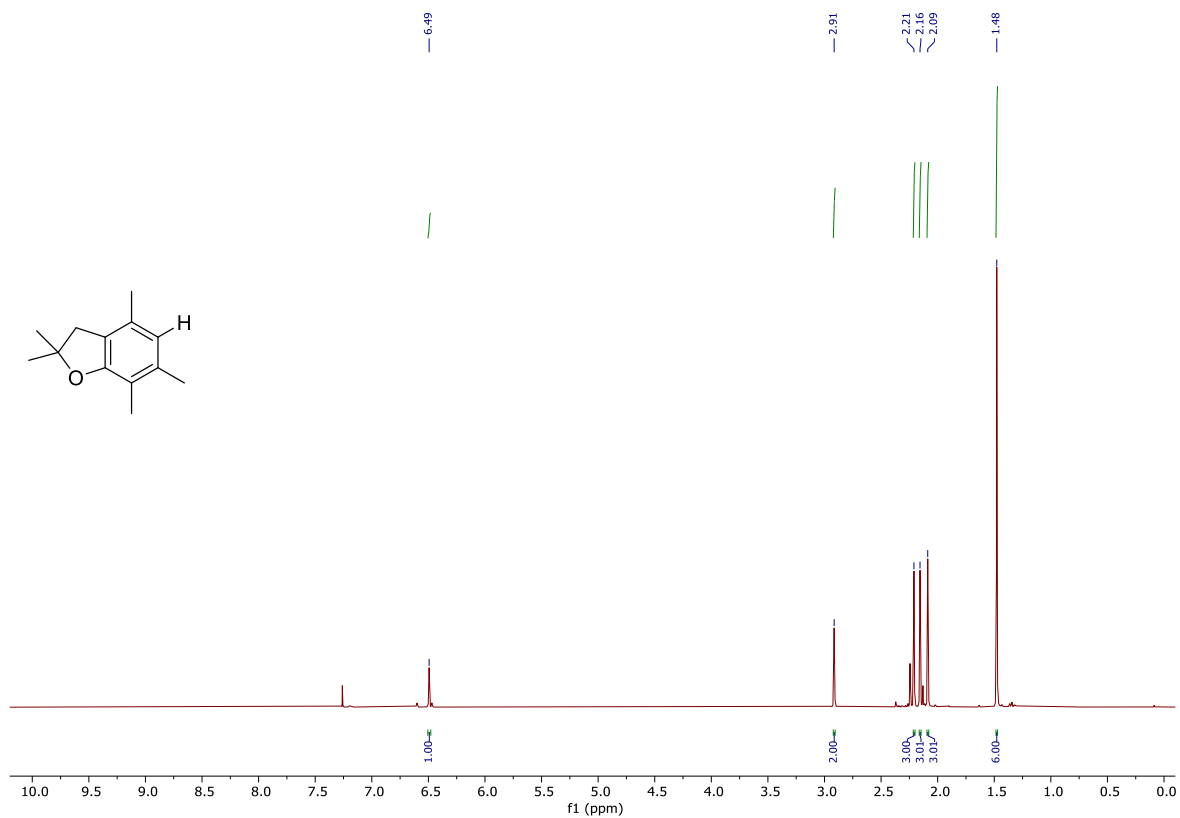




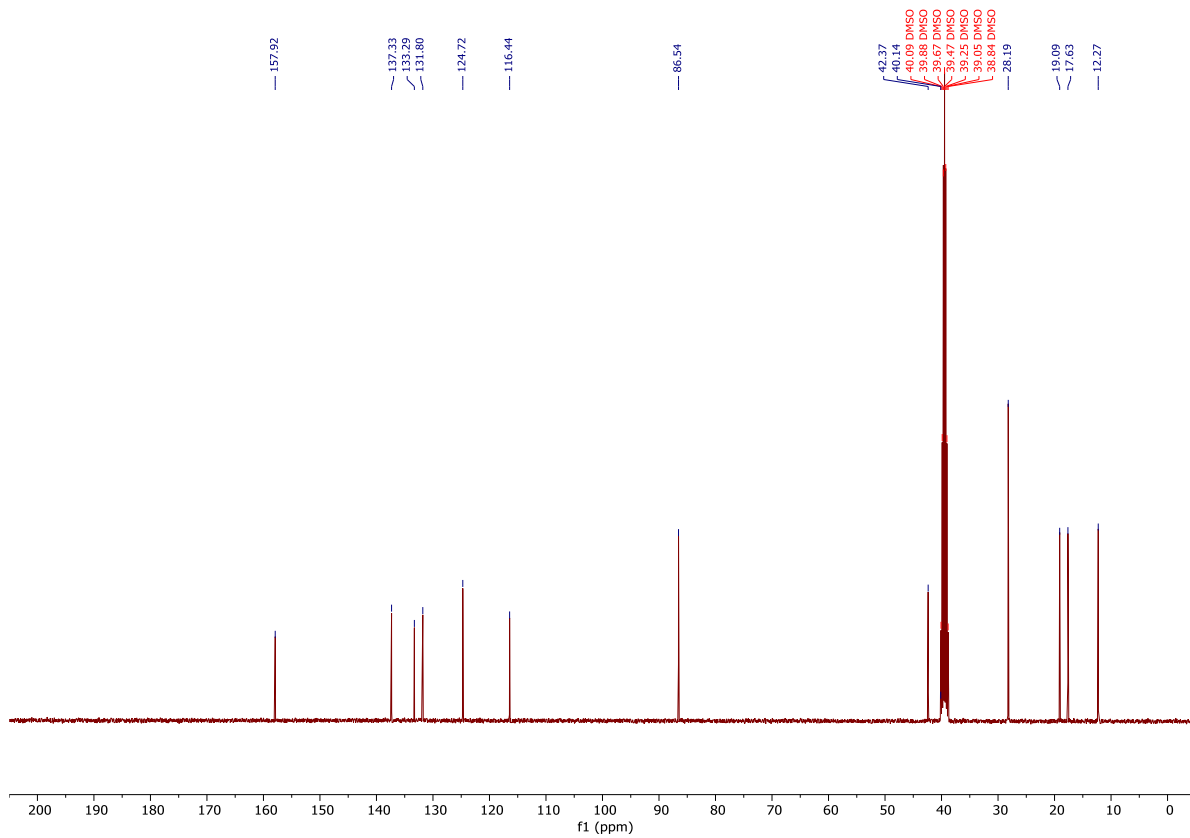
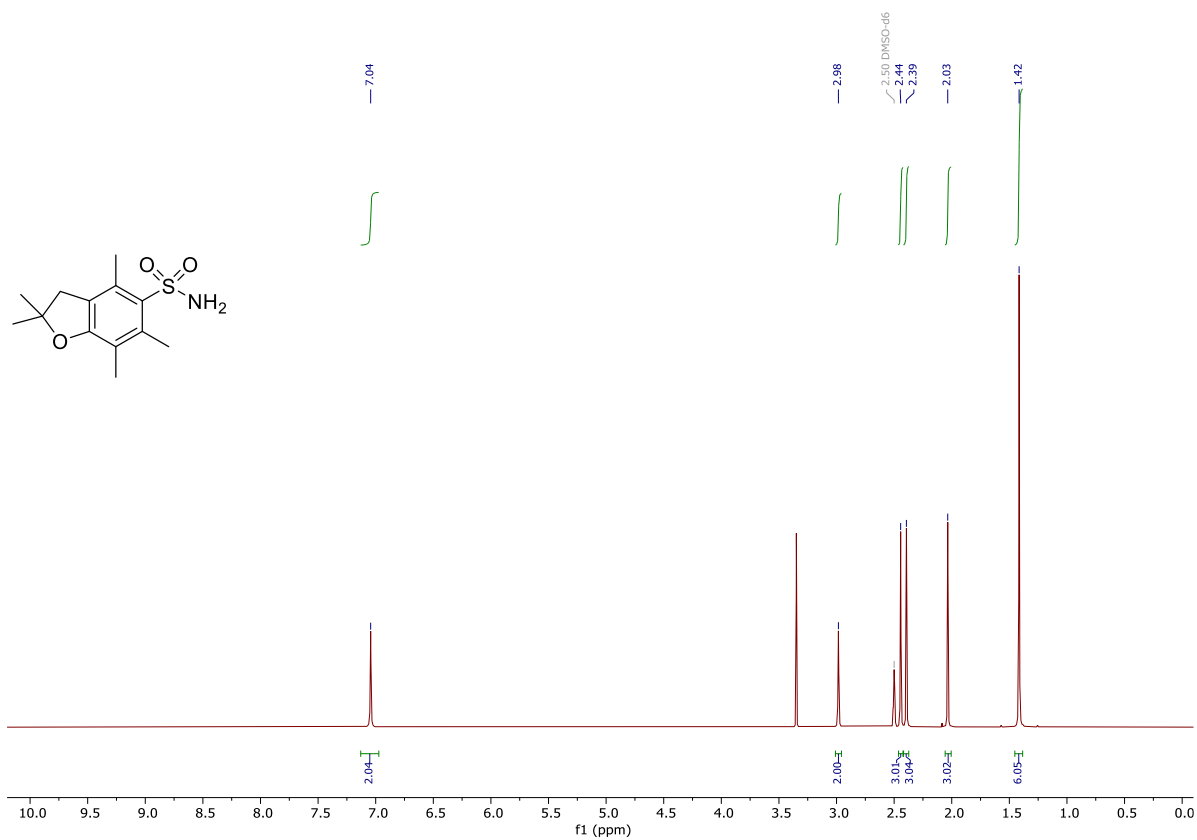


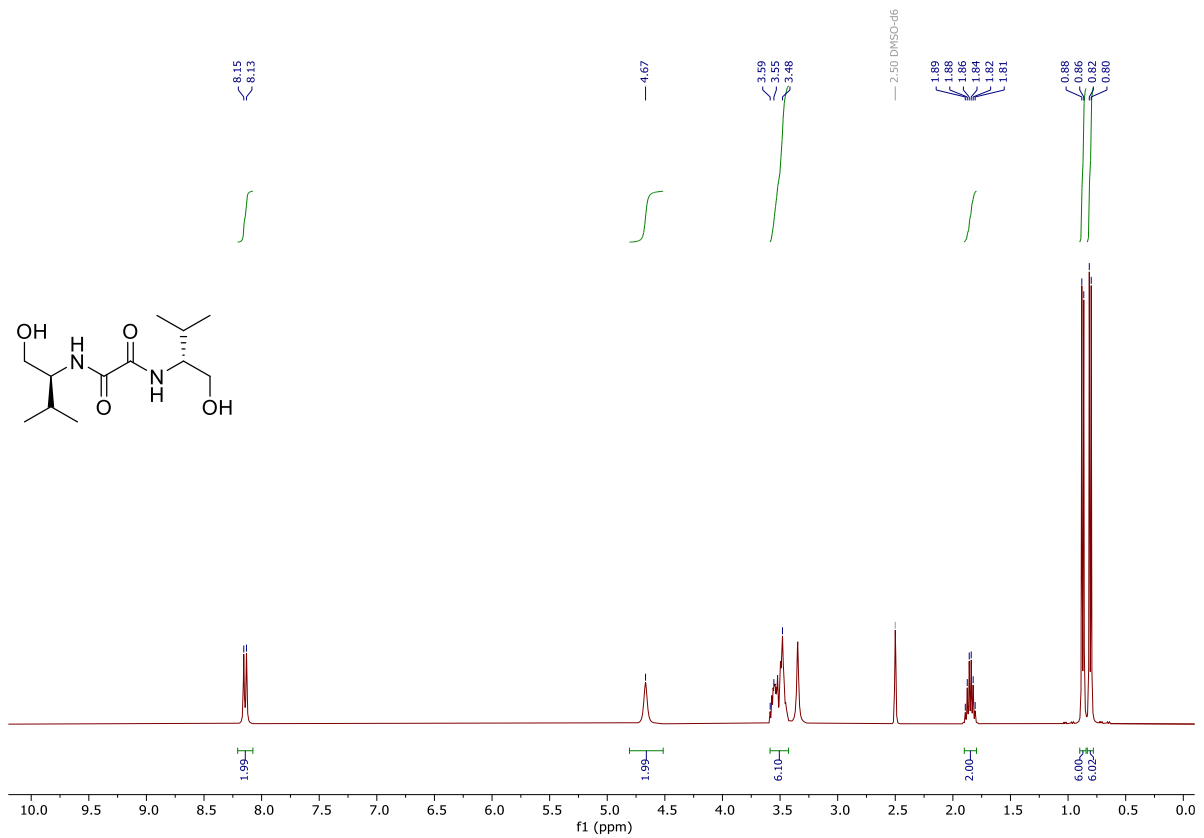
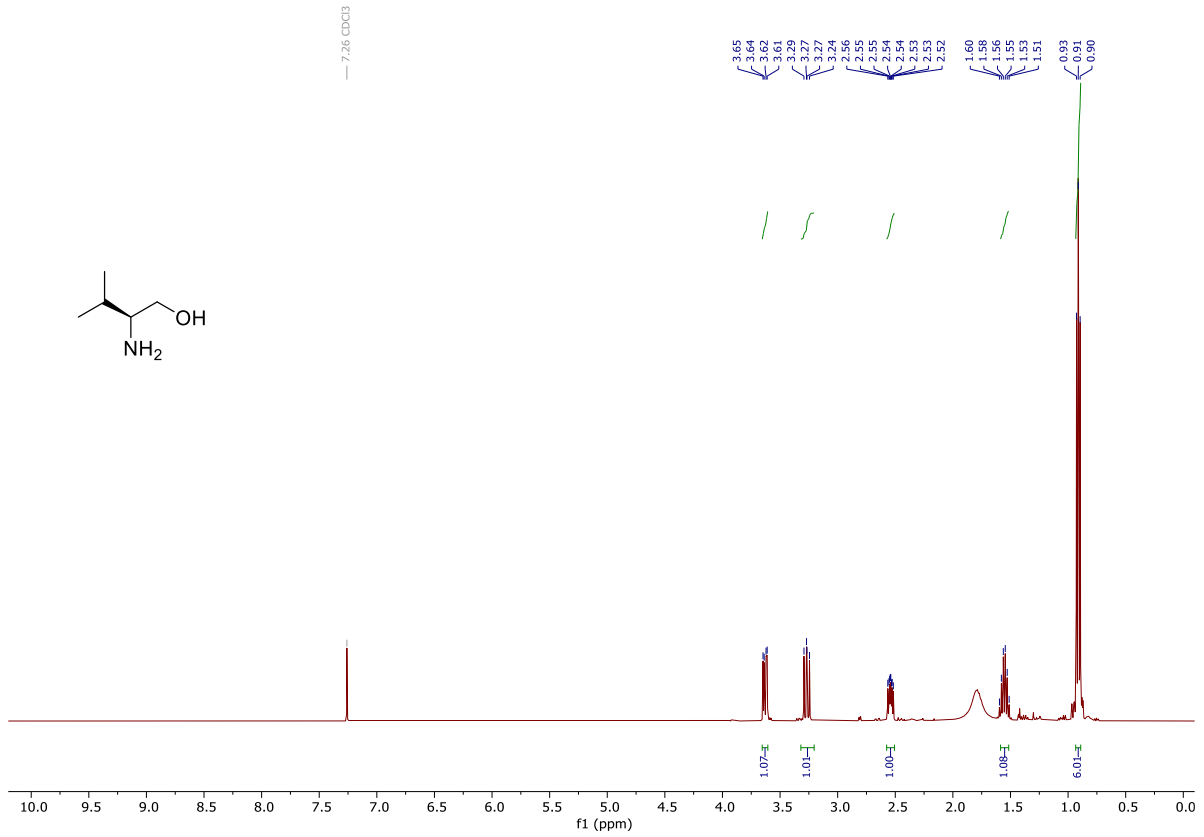


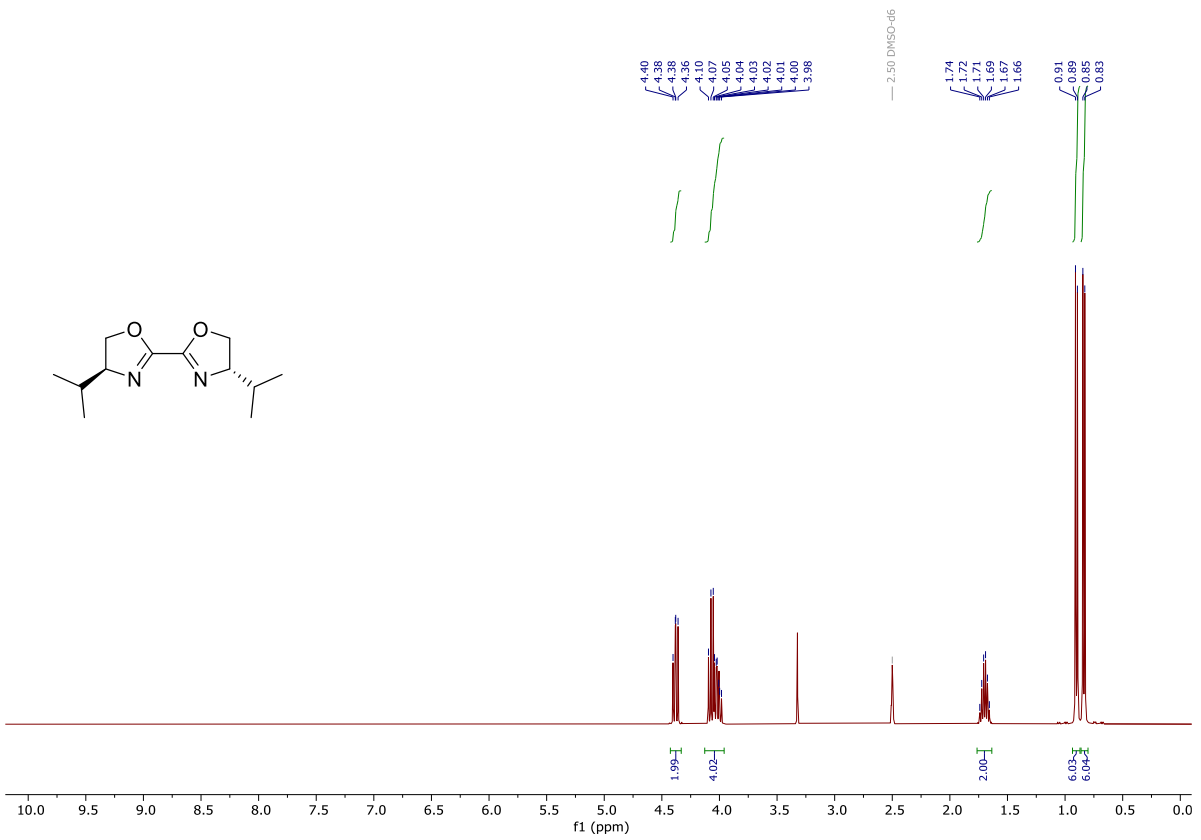
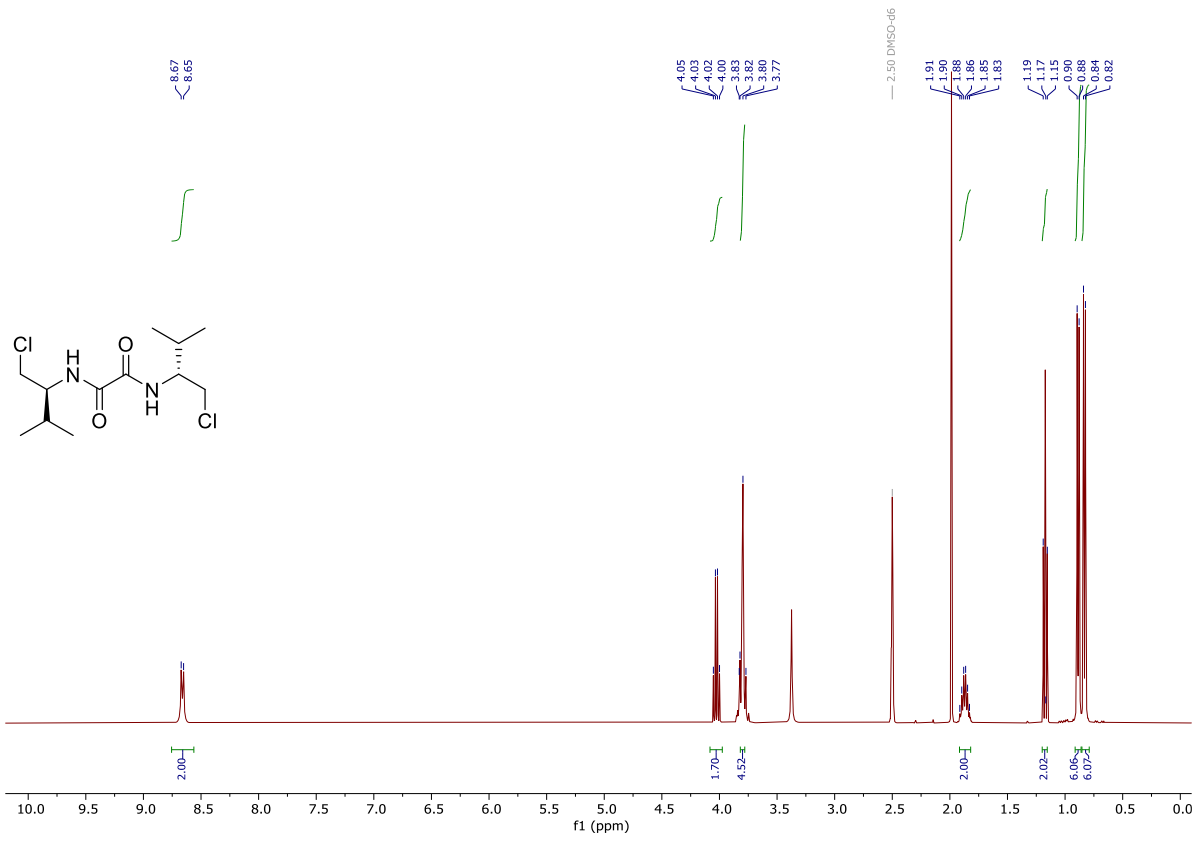






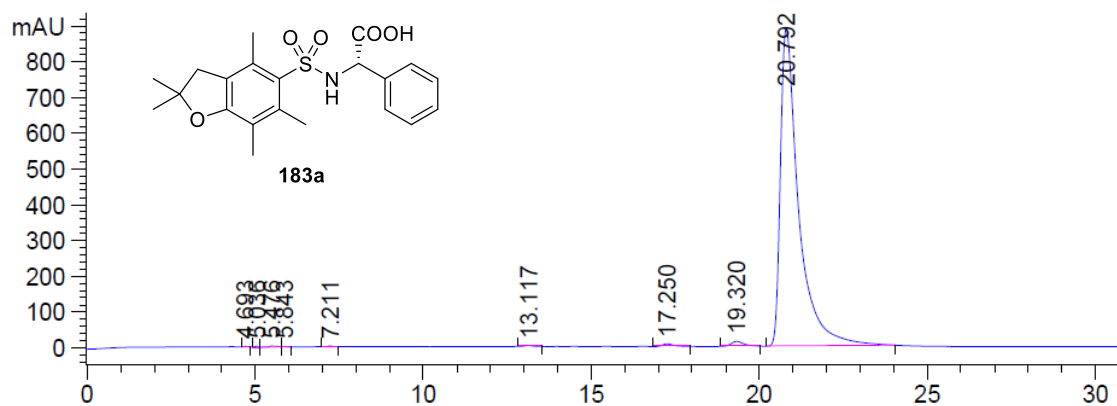






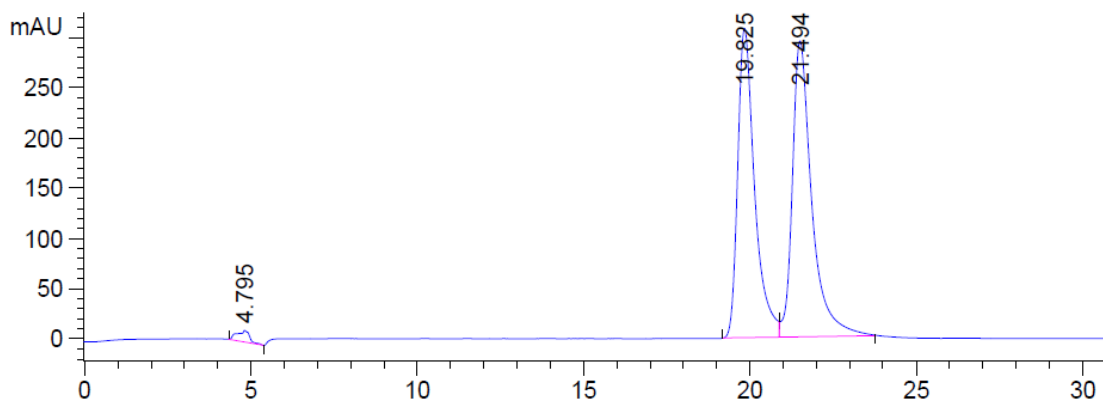
## 7.8 HPLC-Daten

### 7.8.1 Arylboronsäure-Proben

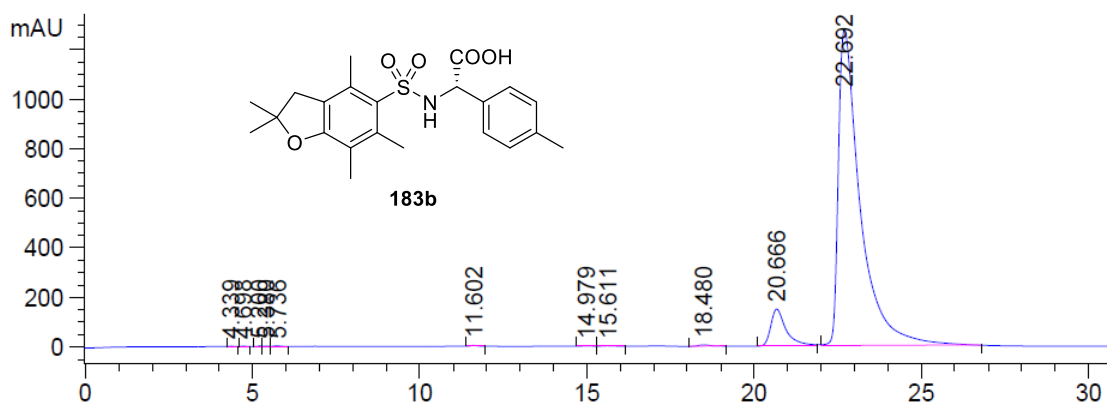


Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

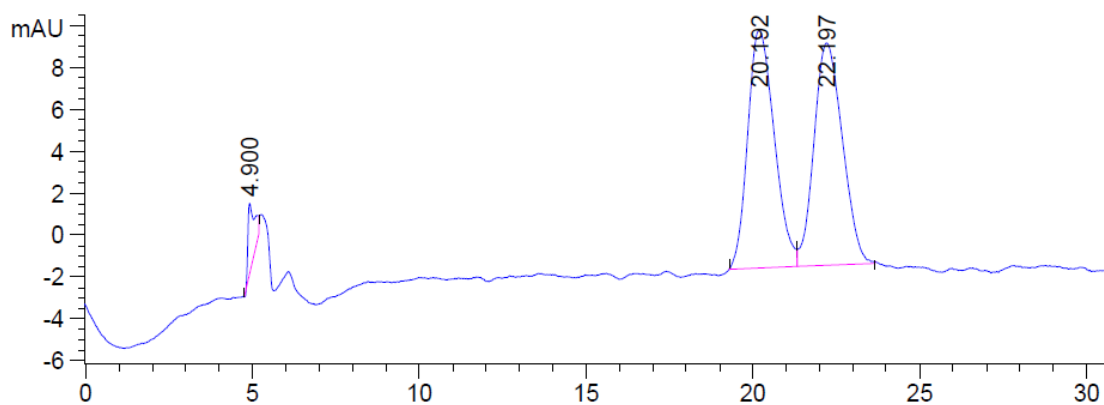
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
4	5.843	VB	0.1483	17.29930	1.57274	0.0503
5	7.211	BB	0.1524	22.21033	2.05078	0.0646
6	13.117	BB	0.2592	51.31150	2.97458	0.1493
7	17.250	BB	0.3492	176.58760	7.53997	0.5137
8	19.320	BB	0.4111	377.58954	13.80683	1.0985
9	20.792	BB	0.5520	3.35900e4	886.52686	97.7186



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.795	BV	0.3316	307.34262	11.65567	1.3259
2	19.825	BV	0.5289	1.09077e4	308.19196	47.0582
3	21.494	VB	0.6017	1.19642e4	294.68765	51.6158

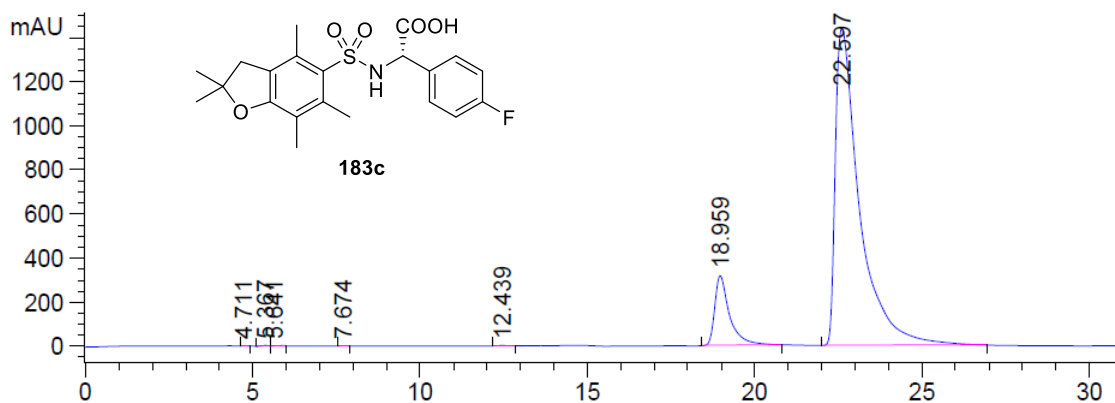


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.339	BB	0.1652	18.08113	1.51578	0.0280
2	4.698	BB	0.1311	20.25197	2.12594	0.0313
3	5.200	BV	0.0903	19.42182	3.13390	0.0301
4	5.380	VV	0.1801	18.58668	1.64187	0.0288
5	5.736	VB	0.1736	40.73038	3.17617	0.0630
6	11.602	BB	0.2215	52.06084	3.46156	0.0806
7	14.979	BV	0.2611	33.93132	1.80674	0.0525
8	15.611	VB	0.3131	46.09687	1.98392	0.0713
9	18.480	BB	0.3866	157.09587	5.82499	0.2431
10	20.666	BB	0.4691	4806.25488	149.48354	7.4382
11	22.692	BB	0.6609	5.84696e4	1275.24658	90.4880
12	35.806	BB	0.5325	933.75098	24.28960	1.4451



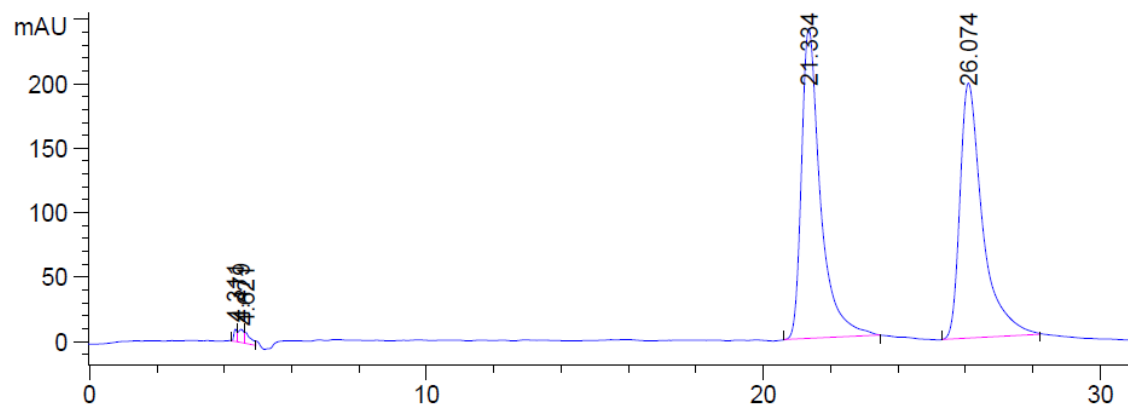
Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.900	BB	0.1789	44.67887	3.40936	3.4088
2	20.192	BV	0.6723	633.50110	11.36460	48.3327
3	22.197	VB	0.7197	632.53033	10.63719	48.2586



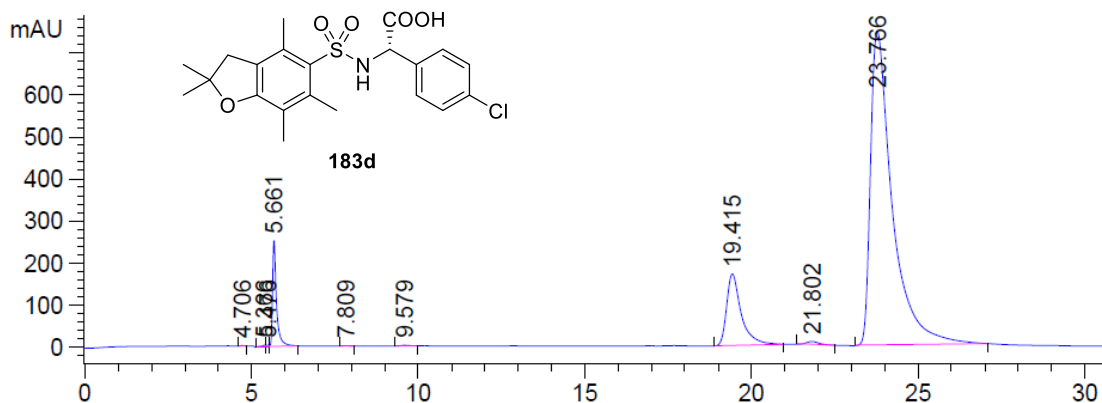
Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
3	5.641	VB	0.2017	44.87453	2.88103	0.0544
4	7.674	BB	0.1471	9.87983	1.00185	0.0120
5	12.439	BB	0.2354	31.18032	1.92092	0.0378
6	18.959	BB	0.4547	9845.96387	316.70044	11.9325
7	22.597	BB	0.7366	7.25036e4	1437.13098	87.8683

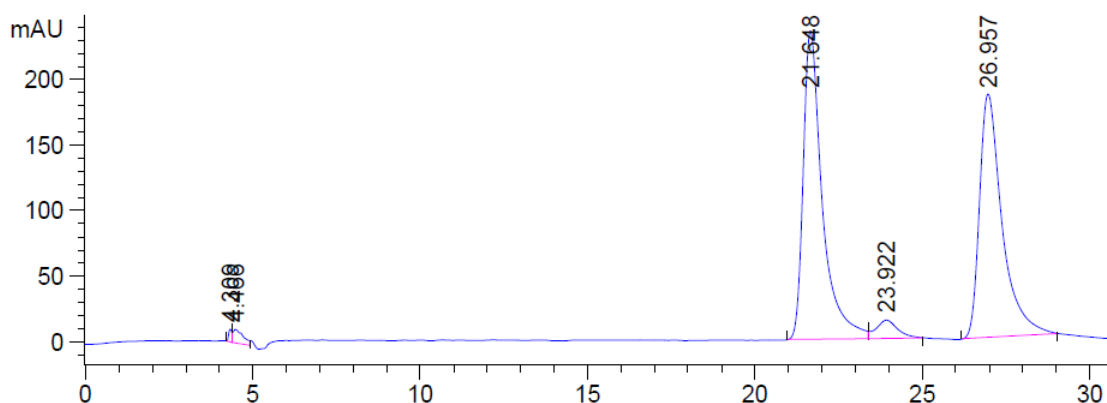


Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.311	BV	0.1077	69.33904	9.89981	0.3646
2	4.479	VV	0.1678	119.82873	10.60920	0.6301
3	4.621	VB	0.1634	107.53255	8.74918	0.5654
4	21.334	BB	0.5805	9498.18066	240.64174	49.9418
5	26.074	BB	0.6964	9223.63574	197.66888	48.4982

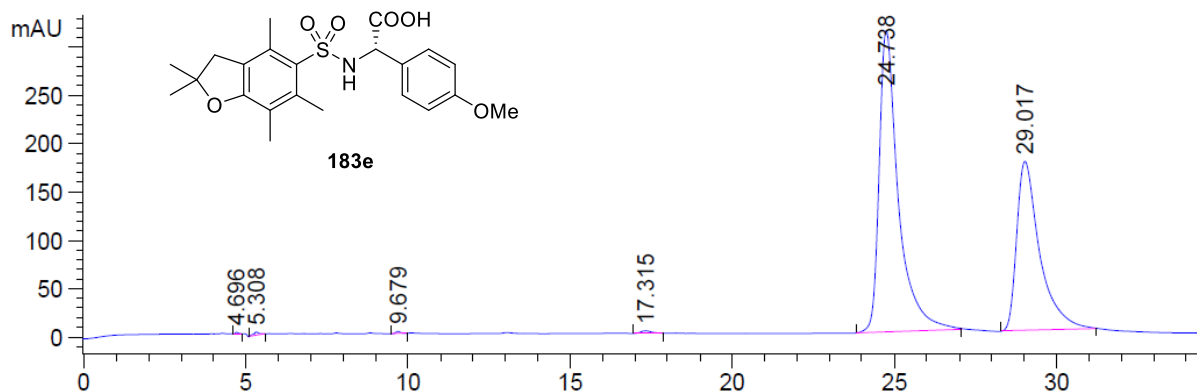


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.706	BB	0.0934	9.04155	1.47813	0.0217
2	5.366	BV	0.1389	40.88613	4.01086	0.0982
3	5.476	VV	0.0852	23.45727	3.95210	0.0563
4	5.661	VB	0.1186	2094.95142	253.00662	5.0299
5	7.809	BB	0.1500	10.77649	1.06554	0.0259
6	9.579	BB	0.2678	30.13076	1.65984	0.0723
7	19.415	BB	0.4496	5189.18408	170.23573	12.4590
8	21.802	BB	0.4055	206.49976	7.63524	0.4958
9	23.766	BB	0.6715	3.40452e4	747.26428	81.7409



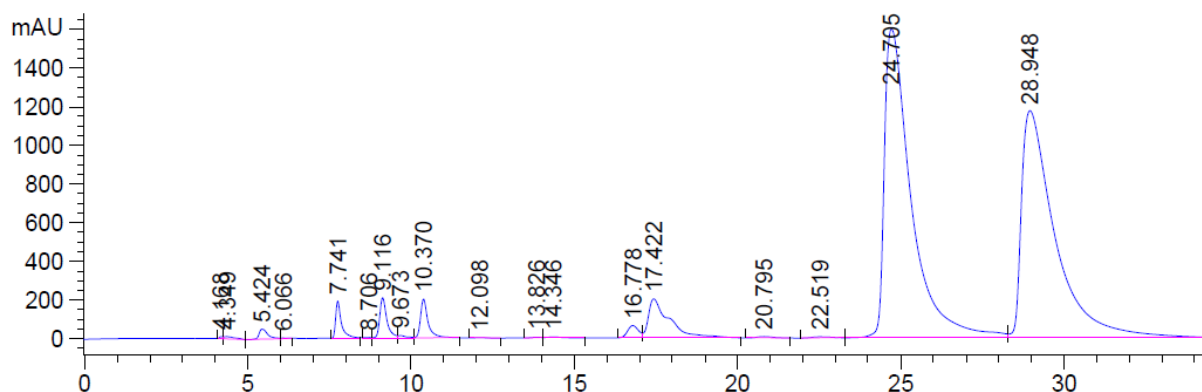
Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.309	BV	0.1083	68.42589	9.70096	0.3593
2	4.466	VB	0.2637	215.05797	10.29743	1.1294
3	21.648	BB	0.5898	9361.87988	235.47879	49.1641
4	23.922	BB	0.6231	633.47345	14.07428	3.3267
5	26.957	BB	0.7057	8763.26855	186.00394	46.0205



Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

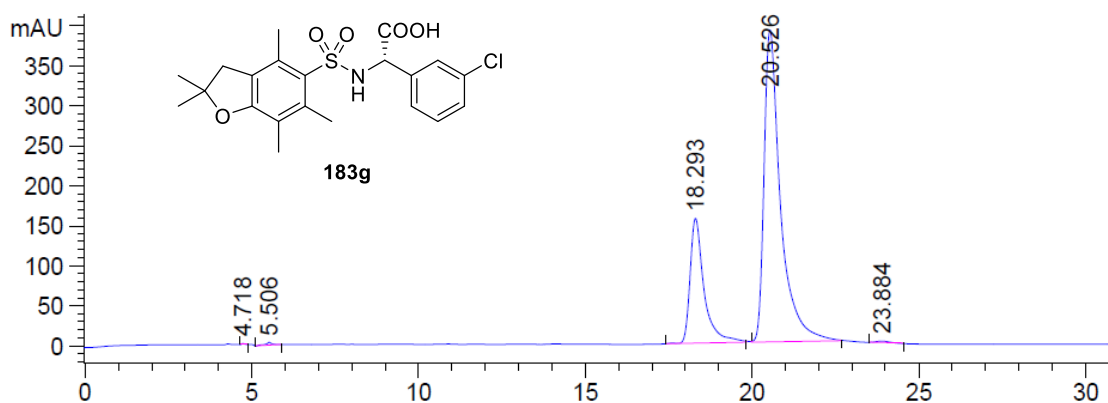
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.696	BB	0.0935	10.55730	1.63154	0.0486
2	5.308	BB	0.1923	54.25526	3.80694	0.2497
3	9.679	BB	0.1673	26.48218	2.35345	0.1219
4	17.315	BB	0.3237	60.08017	2.65793	0.2765
5	24.738	BB	0.6062	1.29057e4	312.22900	59.3872
6	29.017	BB	0.7333	8674.36230	175.30928	39.9163



Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

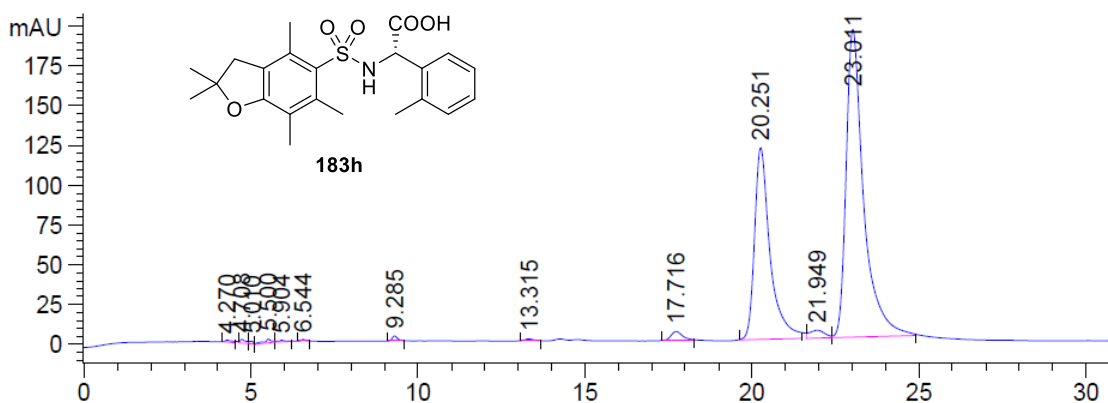
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.168	BV	0.1132	82.02338	11.23207	0.0415
2	4.349	VV	0.3077	305.31033	12.92062	0.1547
3	5.424	VB	0.2885	992.92761	52.53289	0.5030
4	6.066	BB	0.1972	55.68750	3.75167	0.0282
5	7.741	BB	0.1814	2395.23901	192.18964	1.2133
6	8.706	BV	0.2108	58.75045	3.92189	0.0298
7	9.116	VV	0.2266	3200.89844	209.14458	1.6214
8	9.673	VV	0.2479	232.84340	13.06846	0.1179
9	10.370	VB	0.2382	3289.87109	201.78976	1.6665
10	12.098	BB	0.2589	46.99249	2.60005	0.0238
11	13.826	BV	0.3355	92.35009	3.80041	0.0468
12	14.346	VB	0.4744	196.36867	5.75023	0.0995
13	16.778	BV	0.3580	1479.89856	63.95156	0.7497
14	17.422	VB	0.6206	9127.63574	202.22566	4.6237
15	20.795	BB	0.5354	270.13916	7.47817	0.1368
16	22.519	BV	0.5264	277.62607	6.32148	0.1406
17	24.705	VV	0.8434	9.15133e4	1599.83997	46.3570
18	28.948	VB	1.0315	8.37920e4	1175.74207	42.4457



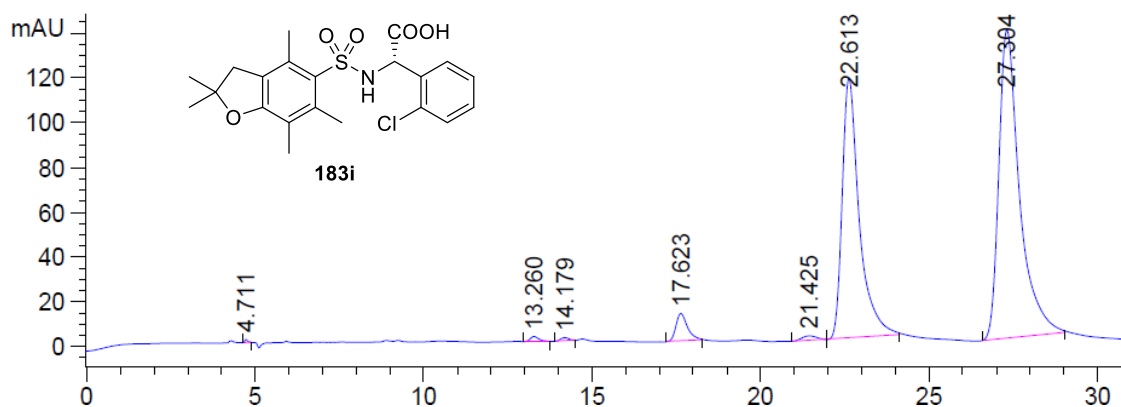


Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

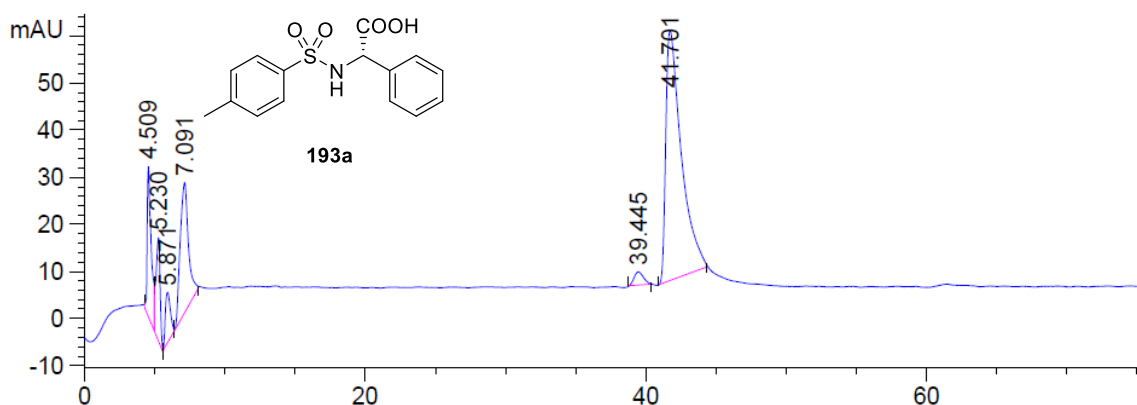
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.718	BB	0.0927	9.25484	1.48470	0.0511
2	5.506	BB	0.2204	69.81905	4.10569	0.3853
3	18.293	BB	0.4310	4589.45166	156.08591	25.3302
4	20.526	BB	0.5071	1.33879e4	389.38815	73.8906
5	23.884	BB	0.3618	62.11916	2.07170	0.3428



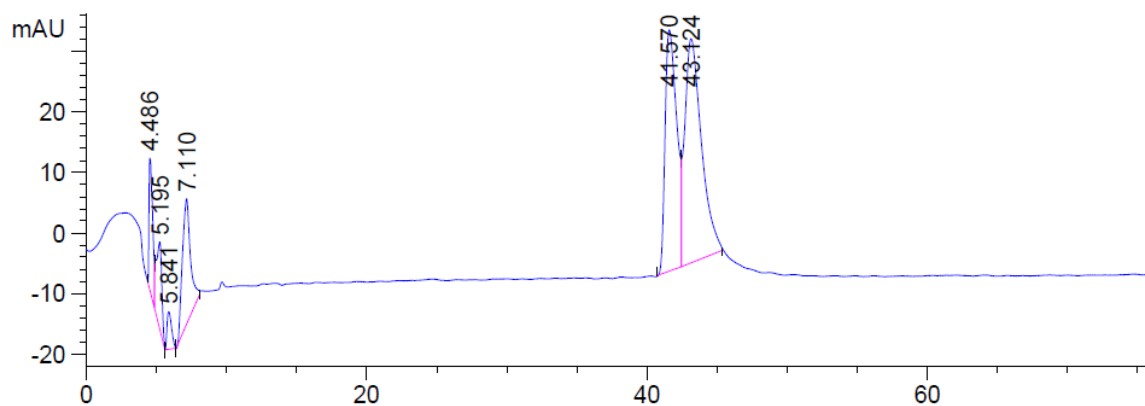
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.270	BB	0.2064	20.98210	1.38756	0.1824
2	4.708	BB	0.1700	34.09470	2.68765	0.2963
3	5.010	BV	0.1017	13.36413	1.95661	0.1162
4	5.500	VV	0.2362	50.51608	2.75144	0.4391
5	5.904	VB	0.2294	23.05769	1.30968	0.2004
6	6.544	BB	0.1183	8.74047	1.10429	0.0760
7	9.285	BB	0.1807	37.61091	3.16251	0.3269
8	13.315	BB	0.2430	21.85636	1.25619	0.1900
9	17.716	BB	0.3618	137.96373	5.71077	1.1991
10	20.251	BB	0.4766	3916.44604	120.69061	34.0402
11	21.949	BV	0.4234	161.38660	5.04302	1.4027
12	23.011	VB	0.5387	7079.34717	193.54718	61.5308



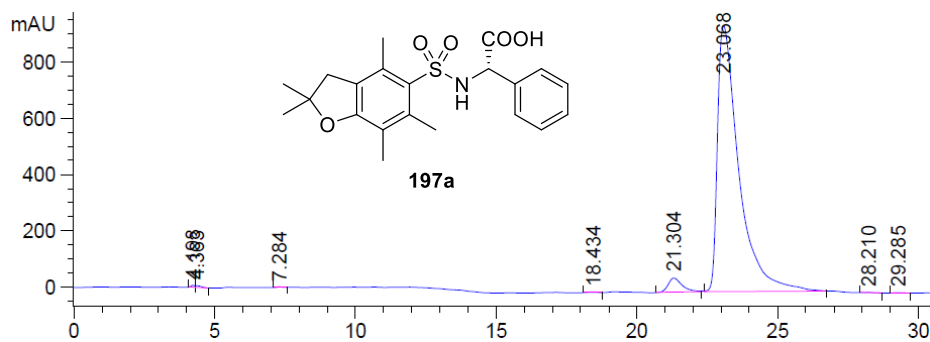
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.711	BB	0.0916	8.90109	1.45072	0.0854
2	13.260	BB	0.2575	39.63025	2.25028	0.3802
3	14.179	BV	0.2386	25.51202	1.49885	0.2447
4	17.623	BB	0.3661	298.35864	12.33883	2.8622
5	21.425	BV	0.3790	64.51175	2.07320	0.6189
6	22.613	VB	0.5212	4093.14819	116.12399	39.2657
7	27.304	BB	0.6334	5894.18213	137.68275	56.5430



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.509	BV	0.2864	644.39343	31.80770	9.5639
2	5.230	VV	0.2982	426.10321	21.78304	6.3241
3	5.871	VV	0.3936	275.98572	10.89264	4.0961
4	7.091	VB	0.5993	1165.17419	27.89482	17.2931
5	39.445	BB	0.5606	137.07889	2.91539	2.0345
6	41.701	BB	1.0575	4089.05273	53.15480	60.6884

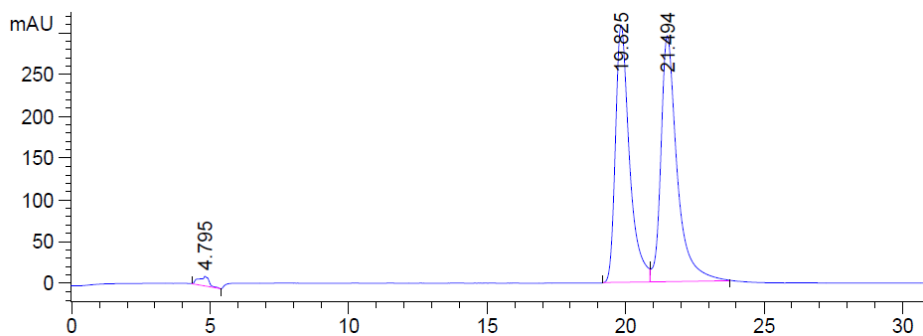


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.486	BV	0.2426	402.74329	21.69717	5.6407
2	5.195	VV	0.3660	379.99963	14.30268	5.3222
3	5.841	VV	0.3353	141.89893	6.24093	1.9874
4	7.110	VB	0.6000	846.10620	20.82493	11.8504
5	41.570	BV	0.8156	2287.25317	39.85336	32.0348
6	43.124	VB	1.1196	3081.89429	37.00745	43.1644

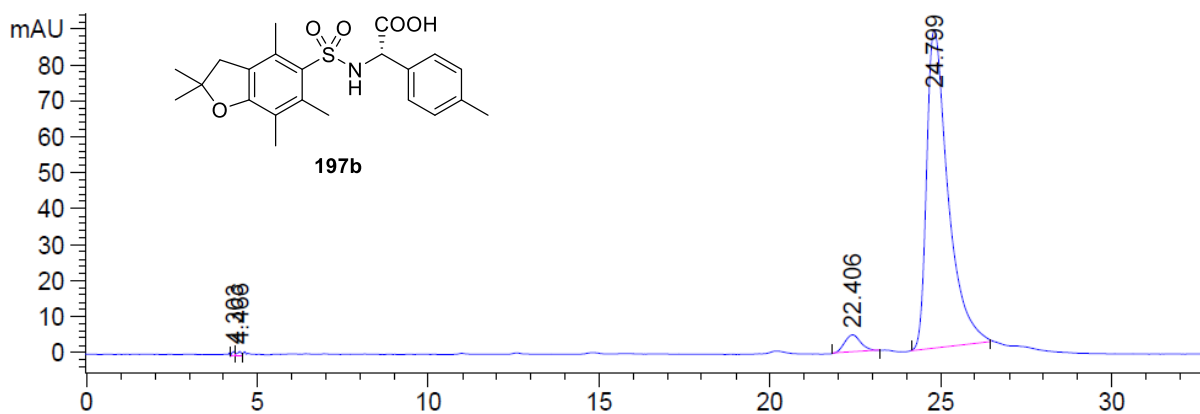
7.8.2 ArylBF<sub>3</sub>K-Salz-Proben

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.198	BV	0.1411	72.41557	7.74436	0.1376
2	4.363	VV	0.1953	99.94223	6.65119	0.1899
3	7.284	BB	0.1635	25.78566	2.32256	0.0490
4	18.434	BV	0.2799	33.17374	1.54863	0.0630
5	21.304	BB	0.5308	1845.60498	51.40861	3.5073
6	23.068	BB	0.7884	5.02396e4	947.75934	95.4717
7	28.210	BB	0.2292	23.31352	1.27601	0.0443
8	29.285	BB	0.2751	25.42038	1.26126	0.0483
9	31.432	BB	0.2938	27.37650	1.33170	0.0520
10	32.604	BB	0.3343	37.34045	1.68655	0.0710
11	33.924	BB	0.3303	39.58357	1.64728	0.0752
12	35.147	BB	0.2903	31.96850	1.48986	0.0608
13	37.327	BB	0.2994	27.08632	1.30920	0.0515
14	38.545	BB	0.3028	35.43021	1.59707	0.0673
15	46.007	BB	0.2718	29.43589	1.33230	0.0559
16	47.168	BB	0.3023	29.01262	1.36311	0.0551

Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

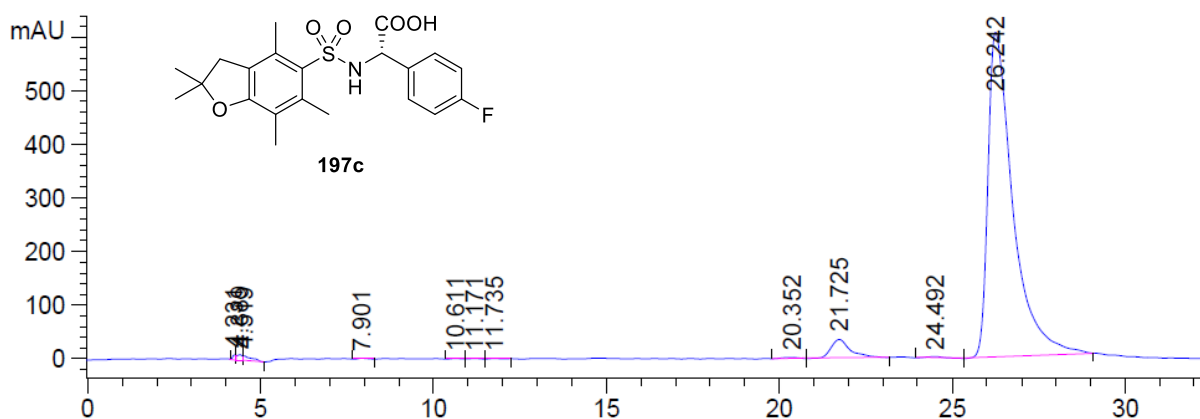


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.795	BV	0.3316	307.34262	11.65567	1.3259
2	19.825	BV	0.5289	1.09077e4	308.19196	47.0582
3	21.494	VB	0.6017	1.19642e4	294.68765	51.6158



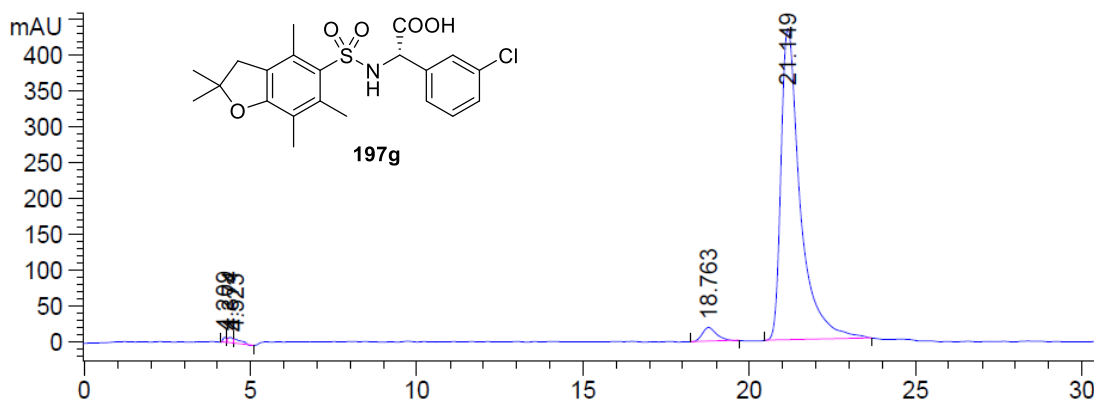
Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.232	BV	0.1646	118.84599	10.14943	0.4887
2	4.403	VV	0.1452	113.20203	10.89388	0.4655
3	4.532	VV	0.2362	165.12392	8.99320	0.6790
4	14.791	BB	0.2280	17.13867	1.06362	0.0705
5	20.199	BB	0.4332	199.94890	6.64255	0.8221
6	22.405	BB	0.5502	965.18524	26.54658	3.9686
7	24.798	MM	0.8031	2.27409e4	471.92319	93.5057



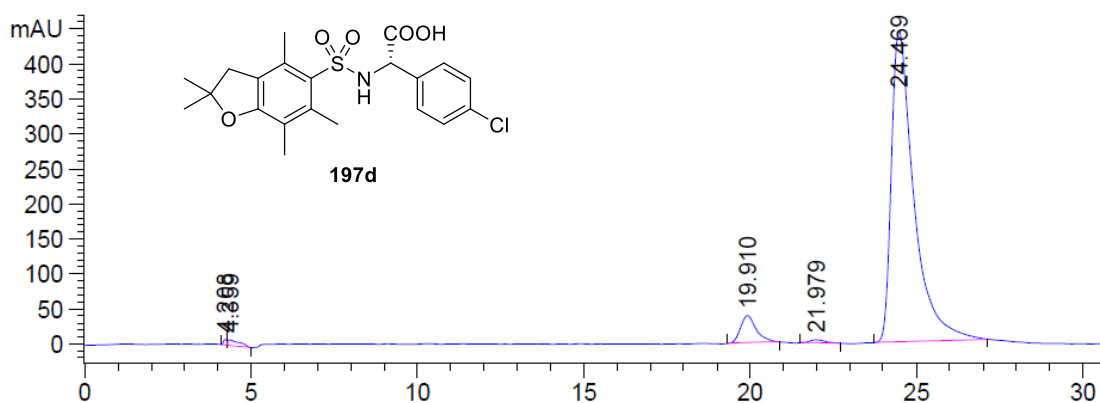
Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.231	BV	0.1172	79.68301	9.97425	0.2451
2	4.389	VV	0.1425	111.25517	11.14017	0.3422
3	4.519	VV	0.2307	172.14340	9.44154	0.5294
4	7.901	EV	0.2327	25.82013	1.61337	0.0794
5	10.611	BV	0.2170	19.46048	1.16426	0.0599
6	11.171	VV	0.2349	19.71332	1.04123	0.0606
7	11.735	VB	0.2481	20.39672	1.02523	0.0627
8	20.352	BV	0.4181	74.25783	2.17641	0.2284
9	21.725	VB	0.5779	1354.17615	34.80343	4.1648
10	24.492	BV	0.4176	98.18373	2.78273	0.3020
11	26.242	VB	0.7664	3.05395e4	607.59558	93.9255



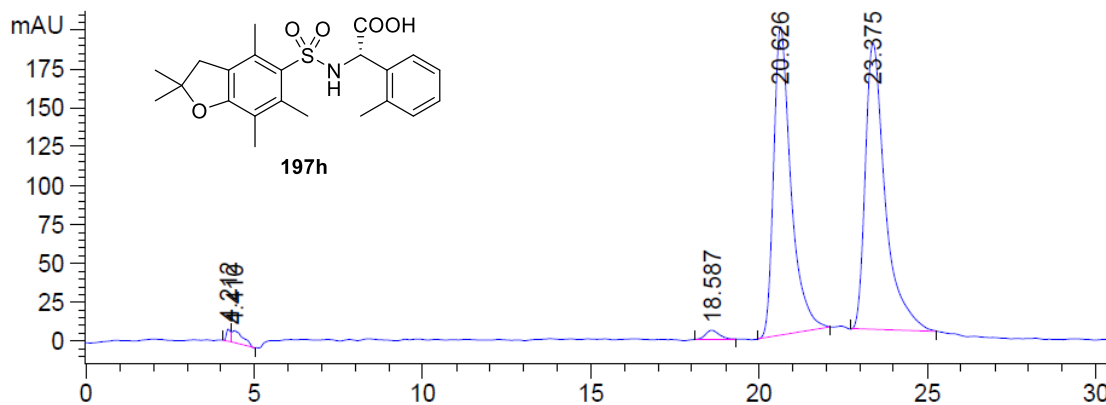
Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.209	BV	0.1244	57.63720	7.27653	0.3117
2	4.374	VV	0.1421	81.93240	8.09693	0.4431
3	4.523	VB	0.2099	103.18200	6.40591	0.5581
4	18.763	BB	0.4527	607.88788	19.66129	3.2878
5	21.149	BB	0.6005	1.76387e4	435.54517	95.3993



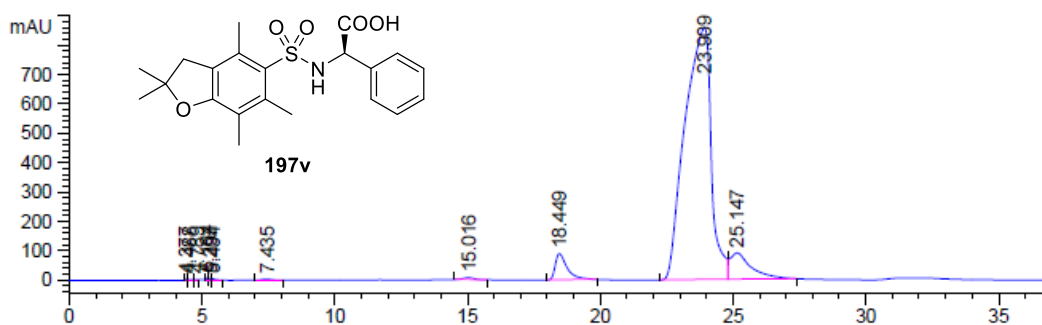
Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.208	BV	0.1227	62.44593	7.85594	0.2750
2	4.359	VV	0.3127	203.58652	8.05958	0.8965
3	19.910	BB	0.5085	1320.59668	39.25277	5.8151
4	21.979	BB	0.4526	163.75943	4.86591	0.7211
5	24.469	BB	0.6823	2.09594e4	444.35391	92.2924



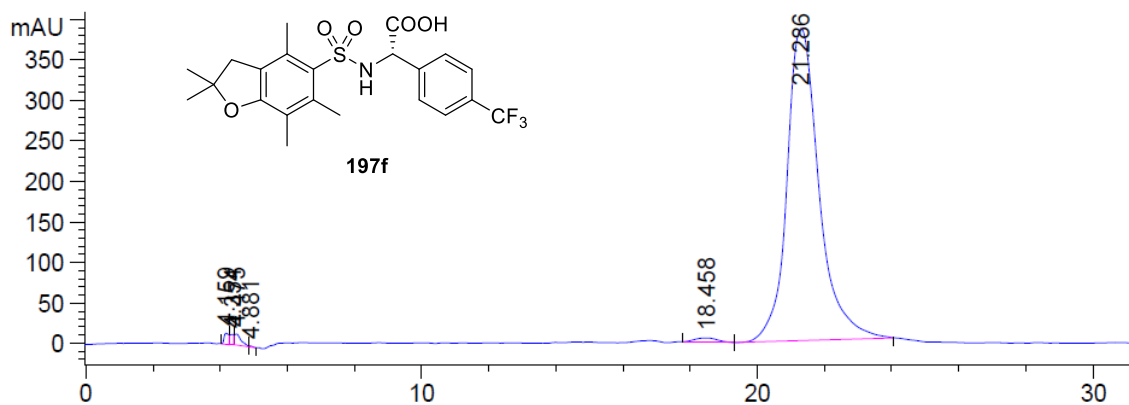
Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.212	BV	0.1383	74.45555	8.17406	0.4898	3	18.587	BB	0.4087	161.91408	5.81760	1.0651
2	4.410	VB	0.2830	188.11340	8.09794	1.2375	4	20.626	BB	0.5399	7134.26709	198.22079	46.9318
							5	23.375	BB	0.6177	7642.60449	184.32230	50.2758



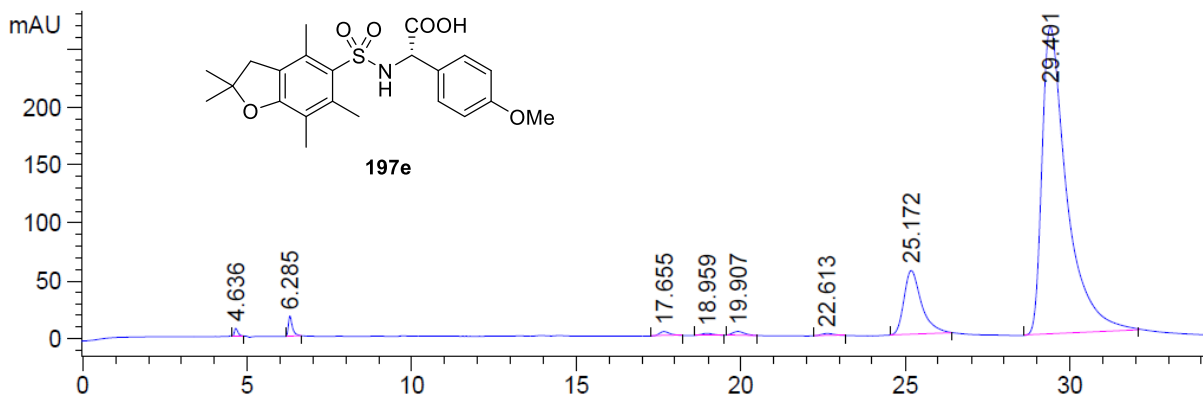
Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.377	BV	0.0536	12.84638	3.60468	0.0190
2	4.488	VB	0.1717	28.70492	2.20766	0.0424
3	4.789	BV	0.1516	25.18557	2.33997	0.0372
4	5.164	BV	0.0649	35.59653	8.16573	0.0526
5	5.297	VV	0.0978	45.04184	6.93466	0.0666
6	5.404	VB	0.1365	52.15943	4.88777	0.0771
7	7.435	BB	0.3359	88.47503	3.53629	0.1308
8	15.016	BB	0.4292	215.49164	7.03748	0.3185
9	18.449	BB	0.4731	2858.76587	89.87547	4.2254
10	23.309	BV	0.9817	5.91991e4	859.32935	87.4985
11	25.147	VB	0.7723	5095.93994	90.86672	7.5320



Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

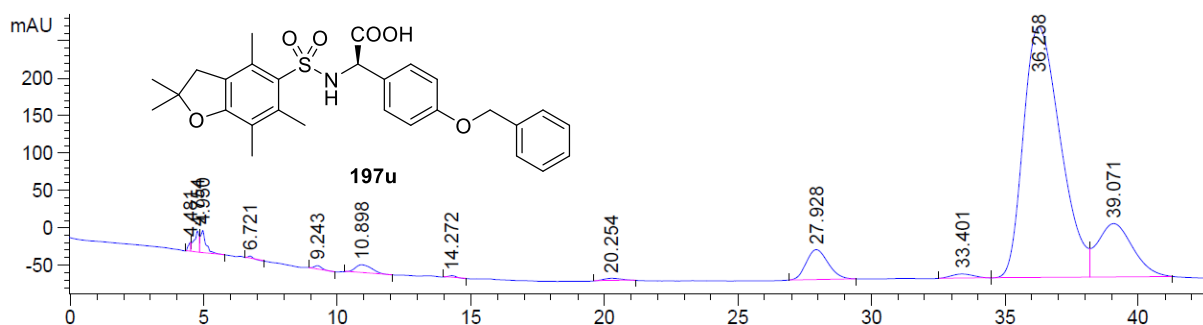
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.159	BV	0.1515	140.75821	13.74558	0.5310
2	4.354	VV	0.1154	101.30814	13.21413	0.3822
3	4.475	VV	0.2041	201.56927	14.32734	0.7604
4	4.881	VV	0.0858	9.75013	1.50088	0.0368
5	18.458	BV	0.5898	284.43170	5.68395	1.0730
6	21.286	VB	1.0267	2.57491e4	385.75967	97.1407
7	41.724	BB	0.2556	20.08384	1.06715	0.0758



Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

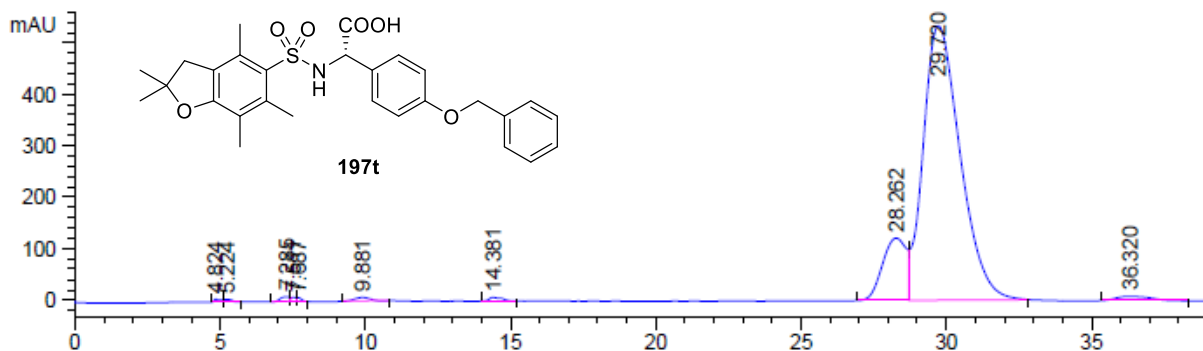
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.636	VB	0.1183	53.06461	6.85620	0.3217
2	6.285	BB	0.1288	153.99100	17.48238	0.9334
3	17.655	BB	0.3266	87.18548	3.73143	0.5285
4	18.959	BB	0.3481	50.30979	1.83377	0.3050
5	19.907	BB	0.3805	96.15298	3.52167	0.5828
6	22.613	BB	0.3465	54.84767	1.93602	0.3325
7	25.172	BB	0.5533	2058.32520	55.16533	12.4765
8	29.401	BB	0.7693	1.39437e4	265.26846	84.5197





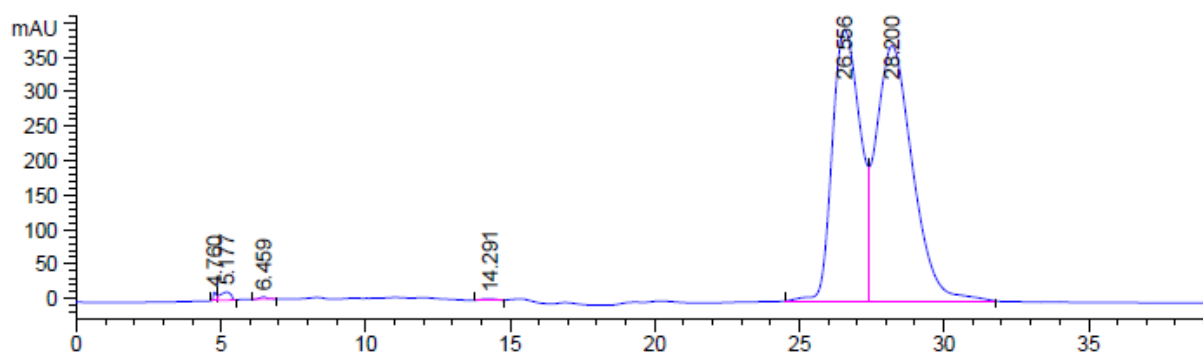
Signal 2: DAD1 B, sig=254,16 Ref=380,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.481	BV	0.1040	89.46231	11.86282	0.1917
2	4.754	VV	0.1757	365.67953	28.12002	0.7836
3	4.950	VB	0.1855	416.09567	29.68783	0.8916
4	6.721	BB	0.1756	36.30733	3.12397	0.0778
5	9.243	BB	0.2927	83.51518	4.41555	0.1790
6	10.898	BB	0.5701	472.99051	10.77545	1.0135
7	14.272	BB	0.2958	54.66651	2.61616	0.1171
8	20.254	BB	0.6211	177.05392	3.45969	0.3794
9	27.928	BB	0.8343	2313.87622	40.27053	4.9581
10	33.401	BV	0.7178	339.25293	5.72094	0.7269
11	36.258	VV	1.4817	3.24442e4	335.64297	69.5205
12	39.071	VB	1.2795	6628.05469	71.76246	14.2024
13	48.092	BBA	1.1009	3247.39893	41.05018	6.9584



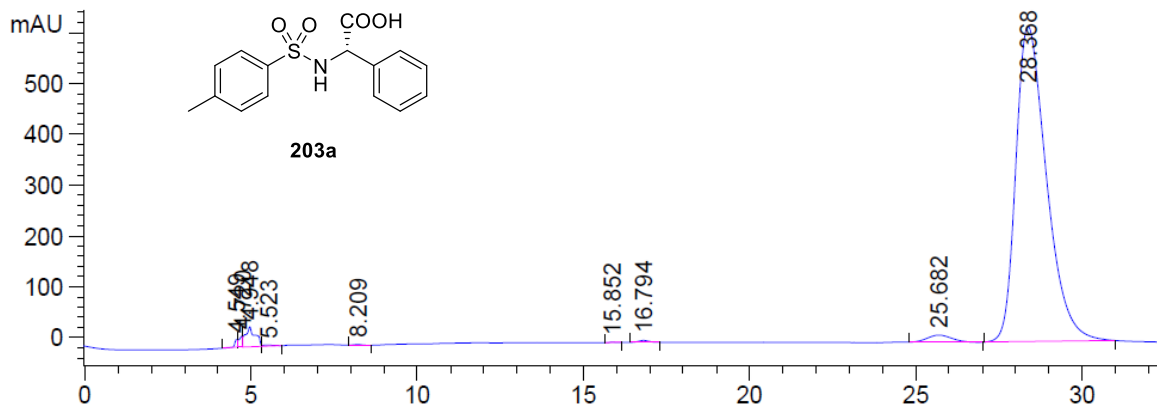
Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.824	BB	0.2130	88.30775	5.56865	0.1581
2	5.224	BB	0.2407	87.76944	4.64068	0.1571
3	7.285	BV	0.3117	217.32234	9.26257	0.3891
4	7.511	VV	0.1506	88.38148	8.40727	0.1582
5	7.687	VB	0.1715	83.58979	7.30491	0.1497
6	9.881	BB	0.4947	257.87762	7.11827	0.4617
7	14.381	BB	0.4149	219.94496	6.99290	0.3938
8	28.262	BV	0.8583	6773.99291	121.15233	12.1277
9	29.720	VB	1.3142	4.73185e4	532.78607	84.7158
10	36.320	BB	0.9930	719.92389	8.61431	1.2889



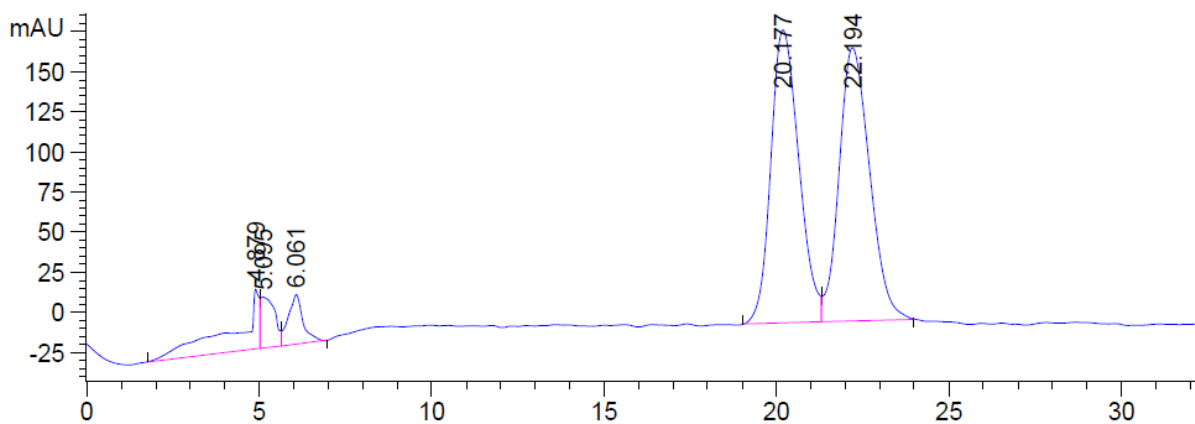
Signal 2: DAD1 B, Sig=254,16 Ref=380,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.760	BV	0.1227	104.16186	12.31539	0.1747
2	5.177	VV	0.3398	295.68472	11.98631	0.4959
3	6.459	BB	0.2743	72.27960	3.66121	0.1212
4	14.291	BV	0.4050	66.03365	2.01140	0.1108
5	26.556	BV	1.0474	2.64803e4	394.34619	44.4150
6	28.200	VB	1.2837	3.26017e4	370.83386	54.6824



Signal 5: DAD1 E, Sig=230,16 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.549	BV	0.1013	113.01262	16.21411	0.2702
2	4.720	VV	0.1135	179.54329	22.40462	0.4292
3	4.948	VV	0.2558	814.79358	40.31612	1.9478
4	5.523	VB	0.3144	65.99629	2.74561	0.1578
5	8.209	BB		0.1956	18.67189	1.31574
6	15.852	BB		0.1694	15.83867	1.34451
7	16.794	BB		0.3261	85.69706	3.90458
8	25.682	BB		0.7094	708.04657	13.91995
9	28.368	BB		0.9807	3.98304e4	620.67181



Signal 5: DAD1 E, Sig=230,16 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.879	BV	0.6602	2027.52429	37.41489	8.1734
2	5.095	VV	0.3508	892.91077	32.06889	3.5995
3	6.061	VB	0.4175	931.43640	30.91805	3.7548
4	20.177	BV	0.8532	1.03967e4	182.90378	41.9114
5	22.194	VB	0.9239	1.05577e4	170.61470	42.5607

## 7.9 Röntgenkristallstruktur-Daten

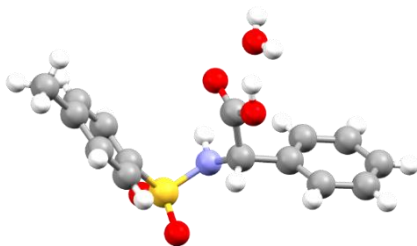


Tabelle 25: Kristalldaten und Strukturverfeinerung von **193a**.

Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Die Kristalldaten stimmen mit der bekannten Literatur überein.<sup>155</sup>

Identification code	TOVXEJ 1022467	
Empirical formula	C15 H17 N O5 S	
Formula weight	323.35	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P 21 21 21	
Unit cell dimensions	a = 5.59560(10) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	b = 15.9422(3) Å	$\beta = 90^\circ$ .
	c = 17.1305(4) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	1528.15(5) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.405 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	2.100 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	680	
Crystal size	0.450 x 0.080 x 0.080 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.788 to 62.601°.	
Index ranges	-6 <= h <= 6, -11 <= k <= 18, -18 <= l <= 19	
Reflections collected	7275	
Independent reflections	2441 [R(int) = 0.0402]	
Completeness to theta = 62.601°	100.1 %	
Absorption correction	Analytical	
Max. and min. transmission	0.837 and 0.436	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	2441 / 3 / 209	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.077	
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0463, wR2 = 0.1219	
R indices (all data)	R1 = 0.0476, wR2 = 0.1233	
Absolute structure parameter	-0.008(19)	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.425 and -0.472 e.Å <sup>-3</sup>	



## 8 ANHANG – LEBENS LAUF

Bastian Klaus Jakob

### AUSBILDUNG



04/2019 – 04/2023

PROMOTION

Rheinland-Pfälzische Technische Universität

Kaiserslautern Landau

„Entwicklung von Palladium-katalysierten 1,2-Additionsreaktionen zur Darstellung von Mandelsäure- und Arylglycinderivaten“

10/2016 – 03/2019

MASTER OF SCIENCE IN CHEMIE

Goethe-Universität Frankfurt am Main

„Entwicklung einer neuen photolabilen Schutzgruppe durch Zweiphotonenanregung über einen FRET-Effekt“

10/2012 – 07/2016

BACHELOR OF SCIENCE CHEMIE

Goethe-Universität Frankfurt am Main

„Synthese und Charakterisierung neuer, photoaktivierbarer, chinonbasierter Cyaninfarbstoffe“

09/2003 – 06/2012

ABITUR

Kopernikusschule Freigericht

### PUBLIKATIONS LISTE

- 
- [1] B. Jakob, I. Slimani, A. Diehl, N. Hamdi, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem* **2021**, 6340-6346
- [2] B. Jakob, A. M. Diehl, K. Horst, H. Kelm, G. Manolikakes, *Front. Chem* **2023**, 11:116518
- [3] B. Jakob, N. Schneider, L. Gengenbach & G. Manolikakes, *Beilstein J. Org. Chem* **2023**,  
Manuskript eingereicht