

**Die Entwicklung neuer Lewis- und Brønsted-Säure-  
katalysierter Friedel-Crafts-Alkylierungen**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
in Frankfurt am Main

von  
Boris Johannes Nachtsheim  
aus Andernach am Rhein

Frankfurt am Main, 2009

vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der Johann Wolfgang  
Goethe-Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. D. Steinhilber

Gutachter: (1) Prof. Dr. M. Rüping

(2) Prof. Dr. J. W. Engels

Datum der Disputation: 17.04.2009

*für Magdalena*



Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. M. Rüping in der Zeit von Januar 2006 bis Juli 2008 durchgeführt.

Mein größter Dank gilt Prof. Dr. Magnus Rüping für die hervorragende Betreuung während der gesamten Doktorarbeit, für die stetige Diskussionsbereitschaft und die großen Freiheiten die mir beim Erstellen dieser Arbeit gewährt wurden.

Bei Herrn Winai Ieawsuwan, Herrn Alexander Künkel, Herrn Andrey Antonchick, Herrn Stefan Moreth und Herrn Rene Koenigs möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit innerhalb der in dieser Disseration diskutierten Projekte bedanken. Ferner möchte ich mich bei Frau Fenja Schöpke für die Korrektur dieser Arbeit bedanken.

Dem gesamten Arbeitskreis Rüping möchte ich für das freundliche Arbeitsklima bedanken.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für die Gewährung eines Promotionsstipendiums

Besonderer Dank gilt meiner Frau Magdalena, die mich während der gesamten Doktorarbeit tatkräftig unterstützt hat und stets für den nötigen Ausgleich sorgte.



„Einer neuen Wahrheit ist  
nichts schädlicher als ein alter Irrtum“

Johann Wolfgang Goethe





Die vorliegende Arbeit ist kumulativ verfasst. Der größte Teil der hier vorgestellten Ergebnisse ist bereits veröffentlicht oder zur Publikation eingereicht. Die experimentellen Daten sind Bestandteil der in Kapitel 9 aufgeführten Publikationen und werden nicht mehr gesondert diskutiert.

Folgende Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

**Efficient Metal-catalyzed Hydroarylation of Styrenes**

M. Rueping, B. J. Nachtsheim, T. Scheidt, *Organic Letters* **2006**, 8, 3717.

**An Efficient Metal-catalyzed Hydroarylation**

M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Synlett* **2007**, 1391.

**Efficient Metal-catalyzed Direct Benzylolation and Allylic Alkylation of 2,4-Pentanediones**

M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Organic Letters* **2007**, 9, 825.

**Chiral Brønsted Acids in the Catalytic Asymmetric Nazarov Cyclization - The First Enantioselective Organocatalytic Electrocyclic Reaction**

M. Rueping, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angewandte Chemie-International Edition* **2007**, 46, 2097.

**Asymmetric Brønsted Acid Catalysis: Enantioselective Nucleophilic Substitutions and 1,4-Additions**

M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. A. Moreth, M. Bolte, *Angewandte Chemie-International Edition* **2008**, 47, 593.

**Pseudosymmetric (E)-methyl 2-oxo-4-phenylbut-3-enoate**

B. J. Nachtsheim, M. Bolte, *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online* **2007**, *63*, O2947.

Folgende Manuskripte wurden zur Veröffentlichung eingereicht:

**An Efficient Synthesis of Novel Warfarin Derivatives**

M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Organic Letters*, manuscript submitted.

**A Brønsted-Acid Catalyzed Nucleophilic Substitution Procedure for  $\gamma$ -Hydroxylactams**

M. Rueping, B. J. Nachtsheim, manuscript submitted.

**Synthesis and Structural Investigations of H<sub>8</sub>-BINOL-derived N-triflylphosphoramides**

M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, manuscript submitted.

Weitere Veröffentlichungen:

**Von der Natur lernen – Enzyme als Vorbild für die moderne Katalysatorforschung**

M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Forschung Frankfurt*, **2007**, *1*, 43.

**Enzyme als Vorbild für die Katalysatorforschung**

M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *ChemiePlus*, **2007**, *9*, 2.

Folgende Teile dieser Arbeit wurden in Vorträgen auf internationalen Konferenzen vorgetragen:

**An Effective Metal-Catalyzed Hydroarylation of Styrenes**

B. J. Nachtsheim, IUPAC Conference for Green-Sustainable Chemistry, Dresden, September 2006.

**Novel Developments in Brønsted-Acid Catalysis – Enantioselective Nucleophilic Substitutions and 1,4-Additions**

B. J. Nachtsheim, JCF-Frühjahrssymposium, Rostock, März 2008.

Folgende Teile dieser Arbeit wurden als Posterpräsentationen auf internationalen Konferenzen vorgetragen:

**A New Bismuth(III)triflate Catalyzed Approach to 1,1-Diaryllkanes**

B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, M. Rueping, 14. Vortragstagung der GDCh-Fachgruppe Liebig-Vereinigung für Organische Chemie (OrChem), September 2006.

**An Efficient Bismuth(III)triflate Catalyzed Arylation of Benzyl Alcohols**

W. Ieawsuwan, B. J. Nachtsheim, Magnus Rueping, IUPAC Conference for Green-Sustainable Chemistry, Dresden, September 2006.

**Novel Developments in Bismuth-Catalysis: Effective Functionalization of 1,3-Dicarbonyl Compounds**

B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, A. Kuenkel, M. Rueping, JCF-Frühjahrssymposium, Chemnitz, März 2007.

**Bismuth-Catalyzed C-H Activation – Development of an Efficient Hydroarylation and Hydroalkylation Procedure**

B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, A. Kuenkel, M. Rueping, Tetrahedron Symposium, Berlin, 2007.

**The First Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Nazarov Reaction**

W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, M. Rueping, Tetrahedron Symposium, Berlin, Juni 2007.

**Expanding the Scope of Brønsted Acid Catalysis – Non-Covalent Activation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds**

B. J. Nachtsheim, S. A. Moreth, M. Rueping, GDCh Wissenschaftsforum Chemie, September 2007.

**The First Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Nazarov Reaction**

W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, M. Rueping, GDCh Wissenschaftsforum Chemie, September 2007.

**Effective Direct Catalytic C-C Bond Forming Reactions via Bismuth(III)triflate**

A. Kuenkel, B. J. Nachtsheim, M. Rueping, GDCh Wissenschaftsforum Chemie, September 2007.

**Brønsted Acid Catalyzed Carbonyl Activation: The First Highly Enantioselective Acid Catalyzed Nazarov Cyclization and FC-alkylation**

B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, S. A. Moreth, M. Rueping, Hochschule trifft Industrie (HtI), Potsdam, September 2007.

**An Efficient Metal-Catalyzed Synthesis of 1,1-Diaryllkanes**

B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, M. Rueping, Dream Reactions - Synthesis and Processes for Sustainable Chemistry, Aachen, April 2008.

**Effective Catalytic Benzylolation and Hydroalkylation of 1,3-Dicarbonyl Compounds**

A. Kuenkel, B. J. Nachtsheim, M. Rueping, Dream Reactions - Synthesis and Processes for Sustainable Chemistry, Aachen, April 2008.

**Novel Developments in Bismuth-Catalysis: Effective Functionalization of Arenes and 1,3-Dicarbonyl Compounds**

A. Kuenkel, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, M. Rueping, NOS, Durham, Juni 2007.

**Development of Novel Brønsted Acid Catalysts for Enantioselective Substitutions of Tertiary Alcohols**

B. J. Nachtsheim, M. Rueping, BASF 115<sup>th</sup> International Summer Course, Juli 2008.

## **Brønsted Acid Catalyzed Nucleophilic Substitutions of Tertiary Alcohols**

B. J. Nachtsheim, M. Rueping, 15. Vortragstagung der GDCh-Fachgruppe Liebig-Vereinigung für Organische Chemie (OrChem), Weimar, September 2008.

# INHALT

<b>1 ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>2 EINLEITUNG.....</b>	<b>5</b>
2.1 Carbokationen - Eine kurze Einführung .....	5
2.2 Die klassische Friedel-Crafts-Alkylierung.....	15
2.3 Enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierungen .....	20
<b>3 AUFGABENSTELLUNG.....</b>	<b>27</b>
<b>4 BISMUT(III)-KATALYSIERTE C-C-KNÜPFUNGSREAKTIONEN ...</b>	<b>29</b>
4.1 Bismut(III)-Salze in der Organischen Synthese - Ein Überblick .....	29
4.2 Eine effiziente Metall-katalysierte Hydroalkylierung von Styrenen .....	30
4.3 Die direkte Metall-katalysierte Benzylierung und Allylierung von 2,4-Pentandionen.....	36
4.4 Eine Bismut(III)-katalysierte Hydroalkylierung von 2,4-Pentandionen.....	43
4.5 Eine effiziente Synthese neuer Warfarinderivate .....	46
<b>5 N-TRIFLYLPHOSPHORAMIDE - STARKE BRØNSTED-SÄUREN ..</b>	<b>51</b>
5.1 Die Synthese von <i>N</i> -Triflylphosphoramiden .....	56
5.2 Die Struktur BINOL-basierter <i>N</i> -Triflylphosphoramide .....	60

<b>5.3</b>	<b>Brønsted-Säure-katalysierte nucleophile Substitution von ungesättigten Carbonylverbindungen.....</b>	<b>64</b>
<b>5.4</b>	<b>Brønsted-Säure-katalysierte nucleophile Substitution von <math>\gamma</math>-Hydroxylactamen.....</b>	<b>71</b>
<b>6</b>	<b>AUSBLICK .....</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>81</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>83</b>
<b>9</b>	<b>PUBLIKATIONEN.....</b>	<b>89</b>
<b>9.1</b>	<b>“Efficient Metal-Catalyzed Hydroarylation of Styrenes” .....</b>	<b>89</b>
<b>9.2</b>	<b>“An Efficient Metal-Catalyzed Hydroalkylation“.....</b>	<b>103</b>
<b>9.3</b>	<b>“Efficient Metal-Catalyzed Direct Benzylation and Allylic Alkylation of 2,4-Pentanediones”.....</b>	<b>115</b>
<b>9.4</b>	<b>“An Efficient Synthesis of Novel Warfarin Derivatives”.....</b>	<b>131</b>
<b>9.5</b>	<b>“Chiral Brønsted Acids in the Catalytic Asymmetric Nazarov Cyclization – The First Enantioselective Organocatalytic Electrocyclic Reaction” .....</b>	<b>147</b>
<b>9.6</b>	<b>“Asymmetric Brønsted Acid Catalysis: Enantioselective Nucleophilic Substitutions and 1,4-Additions” .....</b>	<b>175</b>
<b>9.7</b>	<b>“Pseudosymmetric (E)-methyl 2-oxo-4-phenylbut-3-enoate” .....</b>	<b>201</b>
<b>9.8</b>	<b>“A Brønsted-Acid Catalyzed Nucleophilic Substitution Procedure for <math>\gamma</math>-Hydroxylactams” .....</b>	<b>213</b>



<b>9.9</b>	<b>“Synthesis and Structural Investigations of H<sub>8</sub>-BINOL-derived <i>N</i>-Triflylphosphoramides” .....</b>	<b>237</b>
<b>10</b>	<b>LEBENSLAUF .....</b>	<b>247</b>



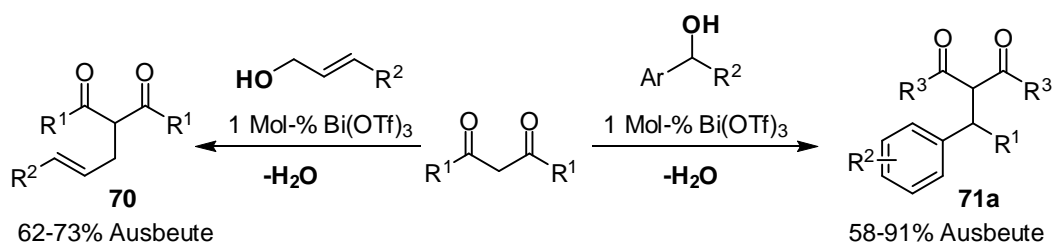
---

## Zusammenfassung

---

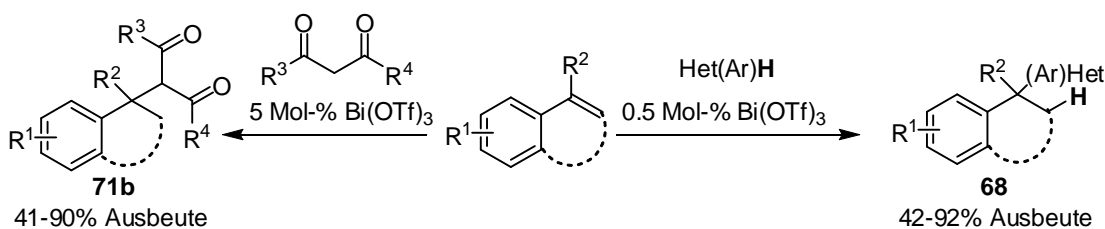
Im ersten Teil dieser Arbeit wurden Lewis-Säure-katalysierte Friedel-Crafts-Alkylierungen unter Verwendung von Bismut(III)-Salzen als Katalysator untersucht. Bismut(III)-Salze haben gegenüber vielen anderen Metallsalzen den Vorteil, dass sie weitgehend ungiftig, luftstabil und preiswert sind. In der Regel werden bei der Friedel-Crafts-Alkylierung überstöchiometrische Mengen einer Lewis-Säure wie  $\text{AlCl}_3$  benötigt und insbesondere Alkylchloride als Reaktionspartner eingesetzt, was eine hohe Menge unerwünschter Abfallprodukte zur Folge hat. Der Einsatz katalytischer Mengen  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  und die Verwendung von Benzylalkoholen als elektrophile Reaktionspartner beheben diesen gravierenden Nachteil, da hier lediglich Wasser als Nebenprodukt gebildet wird.

So konnte innerhalb der vorliegenden Arbeit zunächst eine effiziente  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -katalysierte Alkylierungen von 1,3-Diketonen, unter Verwendung von Benzyl- und Allylalkoholen als Elektrophile, entwickelt werden (Abbildung 1). Mit lediglich 1 Mol-%  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  konnten die gewünschten 3-alkylierten 1,3-Diketone **70** und **71a** in guten Ausbeuten isoliert werden. Im Gegensatz zu bereits beschriebenen Prozeduren, trat hier keinerlei Mehrfachalkylierung des Diketons auf.



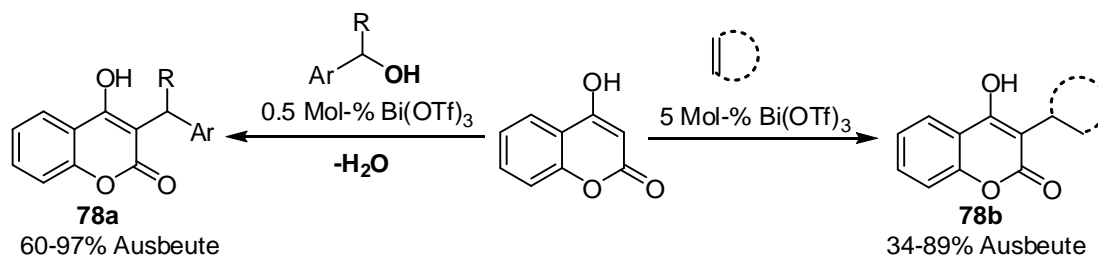
**Abbildung 1 -  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -katalysierte Aktivierung von Benzyl- und Allylalkoholen.**

Weiterhin konnten neben Allyl- und Benzylalkoholen auch Styrene als Elektrophile genutzt werden (Abbildung 2). Unter Verwendung von 0.5 - 5 Mol-%  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  konnten sowohl Arene, als auch 1,3-Dicarbonylverbindungen, wie z. B. Acetylacetonat als nucleophile Reaktionspartner eingesetzt werden. Die entsprechenden 1,1-Diarylalkane **68** und benzylierten 1,3-Dicarbonyle **71b** konnten nach kurzen Reaktionszeiten in hohen Ausbeuten isoliert werden.



**Abbildung 2 - Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Hydroalkylierung von Arenen und 1,3-Diketonen.**

Um eine Anwendung für die zuvor entwickelten Methoden zu schaffen, wurde die Bismut(III)-katalysierte Benzylierung und Hydroalkylierung von 4-Hydroxycoumarinen untersucht (Abbildung 3). Die so erhaltenen Reaktionsprodukte **78a** und **78b** sind von hohem medizinischen Nutzen, da einige der auf diese Weise dargestellten Warfarinderivate, wie z. B. Phenprocoumon oder Coumatetralyl hoch potente Antikoagulantien darstellen und breite Anwendung in der Thrombosevorbeugung oder als Rodentizide finden.



**Abbildung 3 - Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierter Zugang zu Warfarinderivaten.**

Im zweiten Teil dieser Arbeit wird die Entwicklung neuer, chiraler Brønsted-Säure Katalysatoren beschrieben. Die asymmetrische Brønsted-Säure Katalyse ist ein wachsendes Forschungsfeld und es konnten in den letzten Jahren viele enantioselektive Transformationen mit chiralen BINOL-Phosphaten durchgeführt werden. Bis vor kurzem waren BINOL-Phosphate aufgrund ihres pH-Werts auf die Aktivierung von prochiralen Iminen beschränkt. Kürzlich wurden jedoch *N*-triflierte Phosphoramide als eine neue Klasse hoch potenter Brønsted-Säuren beschrieben. Durch den elektronenziehenden Effekt der Triflat-Funktionalität am Phosphorsäureester, erniedrigt sich der pH-Wert des aziden Protons, wodurch die Aktivierung von Carbonylverbindungen ermöglicht wird.

Während dieser Arbeit wurden zunächst verschiedene BINOL-basierte *N*-Triflylphosphoramide **109** und **84** synthetisiert. Ausgehend von H<sub>8</sub>-BINOL **106** konnte hier eine effiziente 3-Schritt Synthese dieser neuen Katalysatorklasse entwickelt werden (Abbildung 4). Dieser Syntheseweg verzichtet auf Schutzgruppen und ist daher in kürzerer Zeit und in besseren Ausbeuten durchführbar, als die zuvor

beschriebenen Synthesewege der ungesättigten BINOL-Phosphate oder *N*-Triflylphosphoramide **84**. Strukturell wurden die auf diese Weise synthetisierten *N*-Triflylphosphoramide durch Röntgenstrukturanalyse, NMR und TXRF untersucht und deren Aktivität gegenüber verschiedenen prochiralen Carbonylverbindungen überprüft.

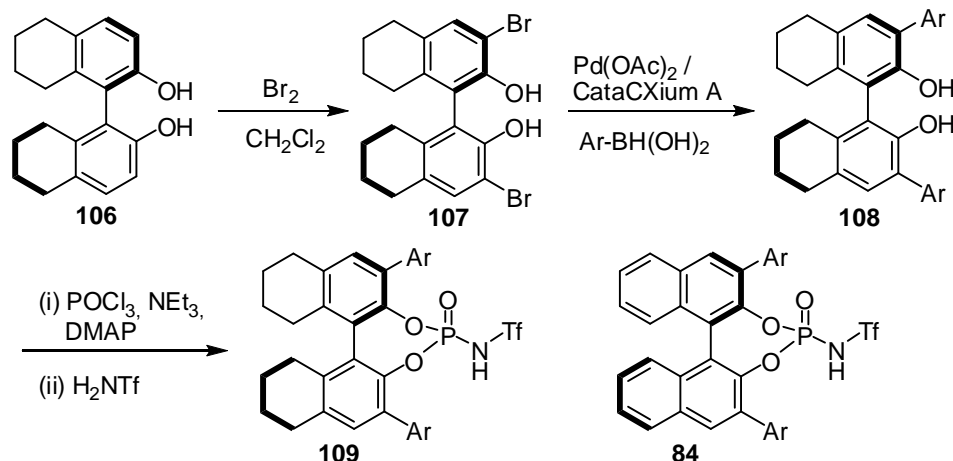


Abbildung 4 - Effizienter Zugang zu  $\text{H}_8$ -BINOL-*N*-Triflylphosphoramiden.

Hierbei wurde festgestellt, dass *N*-Triflylphosphoramide im Vergleich zu BINOL-Phosphaten deutlich besser in der Lage sind, die asymmetrische Nazarov-Cyclisierung von Divinylketonen zu katalysieren. Die gewünschten Cyclopentenone konnten nach sehr kurzen Reaktionszeiten in hohen Ausbeuten und sehr guten Selektivitäten von bis zu 98% ee isoliert werden. Darauf aufbauend wurde in dieser Arbeit die *N*-Triflylphosphoramid-katalysierte Aktivierung von  $\beta,\gamma$ -ungesättigten  $\alpha$ -Ketoestern **116** gegenüber verschiedenen Nucleophilen, wie elektronenreichen Arenen, 1,3-Dicarbonylverbindungen, Enaminen, und Alkylvinylethern untersucht.

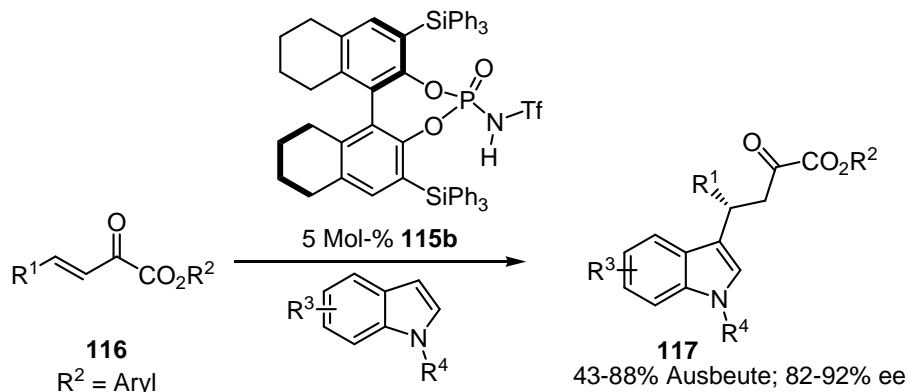


Abbildung 5 - *N*-Triflylphosphoramid-katalysierte FC-Alkylierung von Indolen mit  $\beta,\gamma$ -ungesättigten  $\alpha$ -Ketoestern.

Bei der Verwendung von *N*-Methylindol als Nucleophil konnten die 4-substituierten  $\alpha$ -Ketoester **117** unter Verwendung von 5 Mol-% des 3,3'-silylierten-*N*-riflylphosphoramids **115b** in hohen Ausbeuten und sehr guten Enantioselektivitäten isoliert werden (Abbildung 5).

Neben der erwarteten 1,4-Addition trat, abhängig von der gewählten Brønsted-Säure, eine Doppeladdition des Indols in 2-Position des  $\alpha$ -Ketoesters auf. Das so erhaltene Bisindol **118** zeigte völlig unerwartet atropisomeres Verhalten und wurde zudem CD-spektroskopisch untersucht.

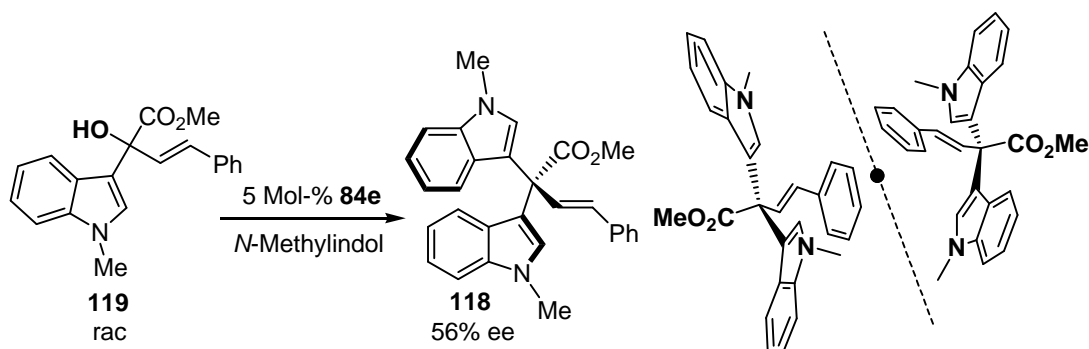


Abbildung 6 - Atropisomeres Bisindol.

Es konnte hierbei durch die Synthese eines putativen Vorläufers gezeigt werden, dass der Mechanismus der Bisindol-Bildung über den tertiären Alkohol **119** und anschließender Säure-katalysierter Bildung eines tertiären Carbokations verlaufen muss (Abbildung 6). Da hier die Bildung des Kations vermutlich über den in Konjugation befindlichen Ringstickstoff des Indols begünstigt wird, wurde darauf aufbauend eine *N*-Triflylphosphoramid-katalysierte Alkylierung von  $\gamma$ -Hydroxylactamen entwickelt. Hier kommt es nach der säurekatalysierten Eliminierung von Wasser zu der Bildung eines *N*-Acyliminium-Ions, welches schließlich durch Indol abgefangen wird. Auf diese Weise konnten verschieden substituierte  $\gamma$ -Hydroxylactame **126** in die entsprechenden Indol-substituierten Analoga **127** in guten Enantioselektivitäten überführt werden (Abbildung 7). Dies ist das erste Beispiel einer enantioselektiven, Brønsted-Säure-katalysierten Substitution von  $\gamma$ -Hydroxylactamen.

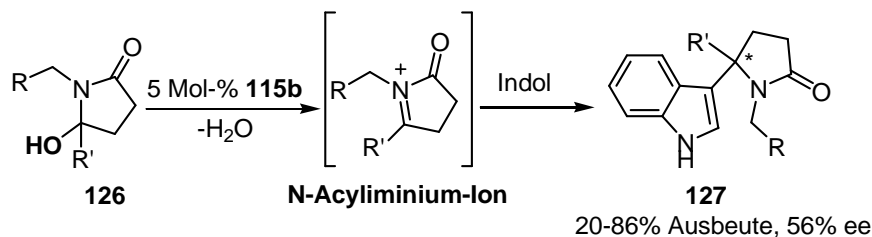


Abbildung 7 - *N*-Triflylphosphoramid-katalysierte Aktivierung von  $\gamma$ -Hydroxylactamen.

### 2.1 Carbokationen - Eine kurze Einführung

Die Friedel-Crafts Alkylierung, die Alkylierung von aromatischen Systemen mit C-Elektrophilen, ist eine der wichtigsten C-C Knüpfungsreaktionen in der organischen Synthese. Als Katalysatoren können hier Lewis- oder Brønsted-Säuren eingesetzt werden, wobei das Aktivierungsprinzip in beiden Fällen das Gleiche ist: Durch den Einsatz einer elektropositiven Lewis-Säure oder eines Protons wird das Elektrophil gegenüber dem nucleophilen Angriff des Aromaten aktiviert (Abbildung 8). Hierbei werden vor allem transient auftretende Carbokationen als reaktive Intermediate diskutiert.

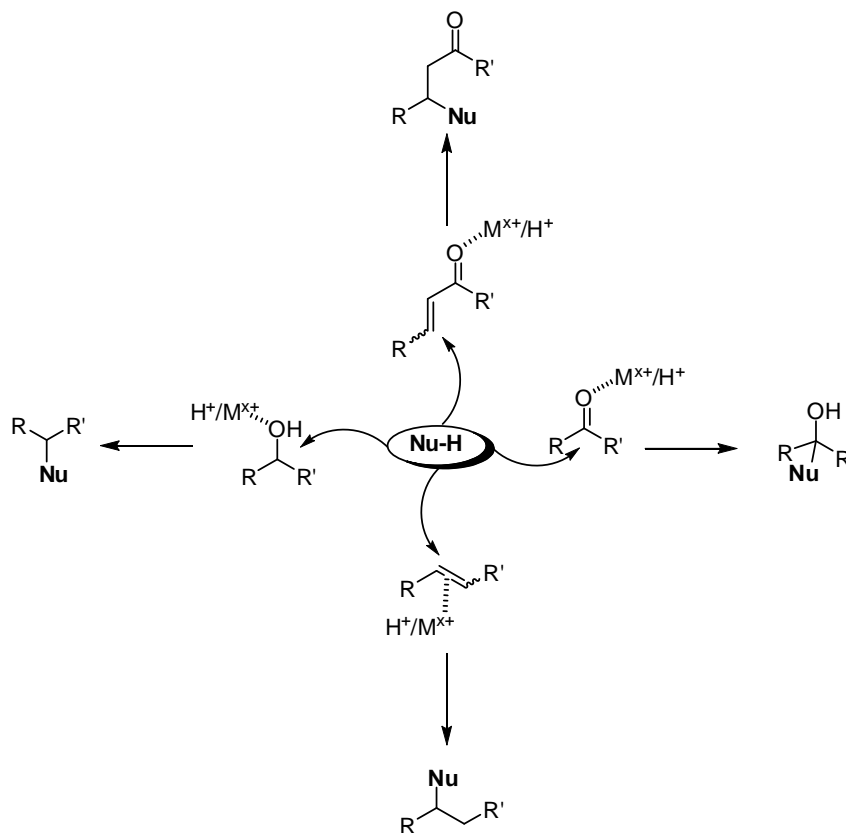
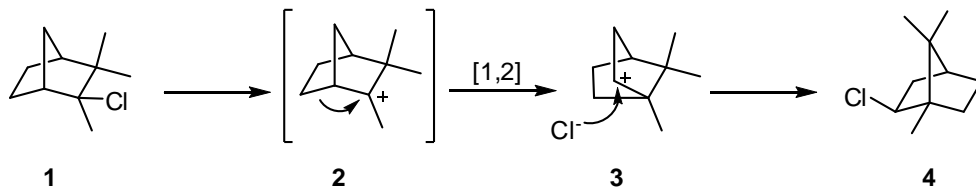


Abbildung 8 - Die Friedel-Crafts-artige Aktivierung von verschiedenen Elektrophilen durch Brønsted- und Lewis-Säuren.

Dabei waren positiv geladene Atome lange Zeit nur in Metallsalzen bekannt. 1902 erkannte Alfred von Bayer erstmals den salzartigen Charakter von Komplexen zwischen Triphenylmethylchlorid und Aluminium- oder Zinnchlorid.<sup>[1]</sup> Das Auftreten positiv geladener Kohlenstoffatome (Carbokationen) als transiente Spezies in organischen Transformationen blieb jedoch weiter unentdeckt. Erst 20 Jahre nach der Entdeckung von Bayer erkannte Hans Meerwein 1922, dass die Umlagerung des Camphen-Chlorhydrats **1** zu Isobornylchlorid **4** in ionisierenden Lösemitteln wie Nitromethan oder Acetonitril stark beschleunigt wird und durch verschiedene Lewis-Säuren wie  $\text{SbCl}_5$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$  oder  $\text{SbCl}_3$  katalysiert werden kann. Er folgerte daraus, dass es sich hierbei nicht, wie zunächst vermutet, um eine einfache Wanderung des Chloratoms handelte, sondern dass diese Umlagerung über das kationische Intermediat **2** verlaufen musste (Abbildung 9).<sup>[2]</sup>

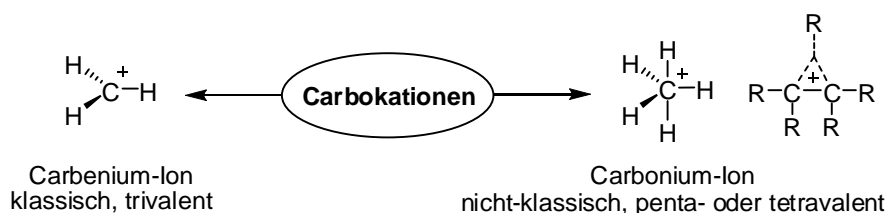


**Abbildung 9 - Wagner-Meerwein Umlagerung als Beispiel für die erste organische Transformation in der ein Carbokation als Intermediat postuliert wurde.**

Obwohl diese initiale Idee von Carl Ingold und Frank Whitmore ausgearbeitet und durch das Konzept der  $\text{S}_{\text{N}}1$ -artigen Reaktionen weitläufig beschrieben wurde, konnten Carbokationen in Lösung zunächst nicht beobachtet werden. Diese transiente Spezies schien zu kurzlebig zu sein, um sie spektroskopisch erfassen zu können.

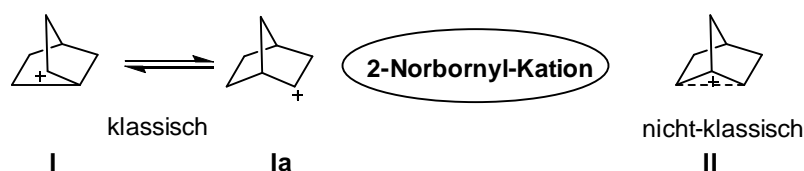
Definitionsgemäß werden zwei Arten von Carbokationen unterschieden, Carbenium- und Carbonium Ionen. Beide Spezies unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Anzahl der Valenzen am carbokationischen Kohlenstoffatom. Im Falle der „klassischen“ Carbenium Ionen liegt ein  $\text{sp}^2$ -hybridisiertes Kation in der Form des trivalenten  $\text{CH}_3^+$ -Ions vor, während die „nicht klassischen“ Carbonium-Ionen über 2-Elektronen-3-Zentren Bindung als penta- oder tetravalentes  $\text{CH}_5^+$  beschrieben werden können (Abbildung 10).<sup>[3]</sup> Bindungstheoretisch kann man das  $\text{CH}_5^+$ -Molekül als einen  $\delta$ -Komplex zwischen einem Carbenium-Ion  $\text{CH}_3^+$  und  $\text{H}_2$  ansehen.





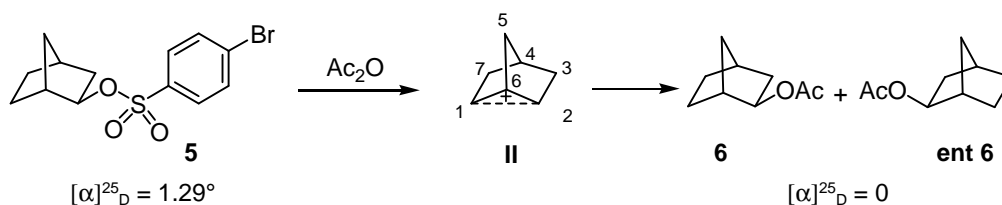
**Abbildung 10 - Klassifizierung von Carbokationen nach Olah.**

Die Unterscheidung zwischen „klassischen“ und „nicht-klassischen“ Kationen ist dabei oft nicht eindeutig und wurde vor allem in verbrückten Carboyclen, wie dem 2-Norbornyl-Kation lange diskutiert (Abbildung 11). Hier deuten die meisten spektroskopischen und theoretischen Untersuchungen auf ein nicht-klassisches Carbokation hin.<sup>[4,5]</sup>



**Abbildung 11 - „Klassische“ und „nicht-klassische“ Formulierung des 2-Norbornyl-Kations.**

Bereits 1949 stellten Winstein et al. fest, dass die Acetylyse des enantiomerenangereicherten exo-Norborneol-Brosylats **5** zu einem vollständigen Verlust der optischen Aktivität des acetylierten Produkts **6** führt (Abbildung 12). Dieses Experiment und die Tatsache, dass das entsprechende exo-Brosylat schnellere Reaktionsgeschwindigkeiten in der Acetylyse zeigte als das endo-Brosylat, führten zu der Formulierung einer verbrückten, kationischen Spezies **II**, die eine Symmetrieebene zwischen C-4, C-5 und C-6 des Norbornyls besitzen muss (Abbildung 11 und Abbildung 12, Verbindung **I** und **II**).

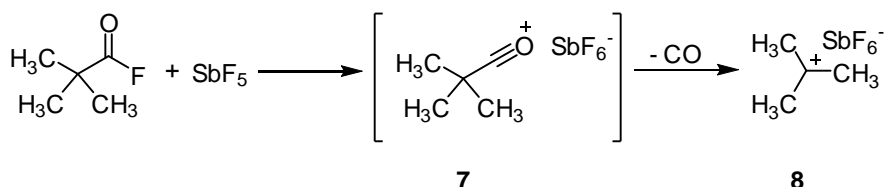


**Abbildung 12 - Erster experimenteller Befund für ein „nicht-klassisches“ 2-Norbornyl-Kation.**

Dieser Befund konnte in den darauf folgenden Jahren im Wesentlichen durch NMR-Untersuchungen bei tiefen Temperaturen und ESCA-Messungen untermauert werden. So ergaben <sup>13</sup>C-Untersuchungen für C-6 eine chemische Verschiebung von 21.2 ppm, während C-1 und C-2 eine chemische Verschiebung von 124.5 aufwiesen. Diese

Beobachtung spricht klar für einen stark abgeschirmten fünffach koordinierten Kohlenstoff an C-6.<sup>[6]</sup> Des Weiteren konnte trotz redlicher Bemühungen nie ein Gleichgewicht zwischen denen im klassischen Fall vorliegenden Spezies **1** und **1a** NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.<sup>[7]</sup>

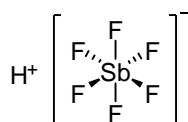
Um Carbokationen zu untersuchen und deren Struktur, wie im Falle des 2-Norbornyl-Kations, aufzuklären, bedarf es zunächst Methoden, um diese effektiv zu erzeugen und so lange wie möglich in einem stabilen Zustand zu erhalten. Die Erzeugung eines stabilen Carbokations gelang 1963 erstmals der Gruppe von George Olah. So ist es durch den Einsatz von  $\text{SbF}_5$  und Pivaloylfluorid gelungen, Alkyl-oxocarbeniumionen erstmals NMR-spektroskopisch zu untersuchen (Abbildung 13). Diese zuvor bereits für Friedel-Crafts-Acylierungen postulierte und in Form des Acetyl-fluorborats  $[\text{CH}_3\text{CO}]^+[\text{BF}_4]^-$  isolierte Spezies<sup>[8]</sup> konnte damit leicht in Lösung nachgewiesen werden. Es stellte sich heraus, dass das Oxocarbenium-Ion **7**, welches das eigentliche Ziel dieser Untersuchungen war, unter den hoch aziden Reaktionsbedingungen nicht stabil ist und unter Freisetzung von Kohlenmonoxid zu dem stabilen Trimethylcarbenium-hexafluoroantimonat **8** zerfällt. Dies war das erste spektroskopisch in Lösung nachgewiesene Carbenium-Salz. Darauf aufbauend konnte durch den Einsatz von Alkylfluoriden wie Propyl-, Butyl-, oder Amylfluorid in Kombination mit  $\text{SbF}_5$  als Lewis-Säure, die entsprechenden Alkylcarbenium-Salze  $\text{R}^+[\text{SbF}_6]^-$  isoliert werden.<sup>[9]</sup> Die kationischen Spezies konnten dabei NMR-spektroskopisch anhand ihrer hohen Tieffeldverschiebung, um mehr als 300 ppm im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum gegenüber der kovalent verknüpften Ausgangssubstanz, nachgewiesen werden. Weiterhin deutete eine hohe  $^{13}\text{C}$ -H-Kopplungskonstante auf einen  $\text{sp}^2$ -hybridisierten Kohlenstoff in **8** hin.



**Abbildung 13 - Bildung des stabilen Trimethylcarbenium-hexafluoroantimonats nach Olah.**

Zur Erzeugung von Carbokationen aus Alkylfunktionalitäten bedarf es starker Lewis- oder Brønsted-Säuren. Wichtig ist, dass das entstehende Anion einen sehr schwach nucleophilen Charakter aufweist, um die carbokationische Spezies nicht abzufangen.

Die Kombination aus starken Brønsted-Säuren und starken Lewis-Säuren führt zu einer drastischen Aziditätserhöhung. So besitzt beispielsweise eine äquimolare Mischung aus  $\text{SbF}_5$  und  $\text{FSO}_3\text{H}$  einen Hammett-Koeffizienten  $H_0$  von -25, während die reine Säure einen  $H_0$  von -15 besitzt (Tabelle 1, Eintrag 3 und 7). Speziell dieses System wurde 1965 das erste Mal von Gillespie beschrieben und später durch Olah als „Magic-Acid“ betitelt. Die Azidität solcher Lewis-Säure / Brønsted-Säure-Mischungen lässt sich auf die hohe Fluoraffinität des Antimonants zurückführen., wodurch es zu einer Übertragung des Fluors von der Fluorwasserstoffsäure auf das Antimon(V)-Zentrum kommt. Das so gebildete Hexafluorantimonat  $\text{SbF}_6^-$  ist ein extrem schwach koordinierendes Anion, so dass schließlich ein „nacktes“ Proton vorliegt (Abbildung 14).



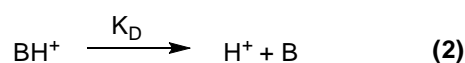
**Abbildung 14 - Struktur der Fluorantimonsäure.**

Die Fluorantimonsäure  $\text{HF} \cdot \text{SbF}_5$  mit einem Hammett-Koeffizienten von fast -30 ist die stärkste bisher beschriebene Brønsted-Säure. Dabei wird die hier vorliegende Kombination aus einer starken Lewis-Säure ( $\text{SbF}_5$ ) mit einer starken Brønsted-Säure (HF) häufig auch als „Supersäure“ bezeichnet.

Die Definition der „Supersäure“ geht auf J. B. Conant zurück, der bereits 1927 starke Säuren wie die Perchlorsäure, die in der Lage sind selbst sehr schwache Basen wie Carbonylverbindungen zu protonieren, als Supersäuren bezeichnete.<sup>[10]</sup> Später definierte Gillespie „Supersäuren“ eindeutig als Säuren, die azider sind als 100%-ige Schwefelsäure.<sup>[11]</sup>

Um die Azidität solcher „supersauren“ Systeme zu bestimmen, sind zunächst sehr schwach basische Indikatoren nötig. Die Indikatorbase wird in geringen Mengen dem supersauren System zugesetzt und partiell protoniert. Die nun protonierte Indikatorbase dissoziiert unabhängig von der Stärke der zu untersuchenden Supersäure in die freie Base B und ein Proton  $\text{H}^+$ . Für die Dissoziationskonstante gilt dabei Gl. 3 (Abbildung 15). Löst man diese Gleichung nach der Protonenkonzentration auf (Gl. 4, Abbildung 15) und setzt diese Beziehung in die allgemeine Hammett'sche Aziditätsfunktion  $H_0 = -\lg[\text{H}^+]$  ein, so erhält man einen Hammett'schen Aziditätswert  $H_0$ , der von dem  $\text{p}K_D$  der genutzten Indikatorbase und dem Konzentrationsverhältnis

aus protoniertem und unprotoniertem Indikator abhängig ist. Durch Verwendung einer Indikatorbase, deren UV-Vis-Absorptionsspektren der protonierten und unprotonierten Spezies stark unterschiedlich sind, lässt sich das Verhältnis  $[BH^+]/[B]$  direkt photometrisch bestimmen. Da die entsprechenden Dissoziationskonstanten  $K_D$  für viele schwach basischen Indikatoren weitgehend bekannt sind, lässt sich so relativ einfach der  $H_0$ -Wert für das zu untersuchende supersaure System bestimmen. Häufig werden polynitrierte Anilinderivate als Indikatorbase verwendet. So hat beispielsweise das 2,4,6-Trinitroanilinium-Kation eine  $pK'_B$  von -9.0.



$$K_D = \frac{[H^+][B]}{[BH^+]} \quad (3)$$

$$H^+ = K_D \frac{[BH^+]}{[B]} \quad (4)$$

$$H_0 = -\lg [H^+] = -\lg K_D - \lg \frac{[BH^+]}{[B]} = pK_D - \lg \frac{[BH^+]}{[B]} \quad (5)$$

**Abbildung 15 - Herleitung der Hammett-Funktion  $H_0$  zur Ermittlung von  $pK_a$ -Werten sehr starker Säuren in nicht-wässrigen Lösemitteln.**<sup>[12]</sup>

Die Hammett-Koeffizienten einiger Supersäuren sind in Tabelle 1 aufgelistet.

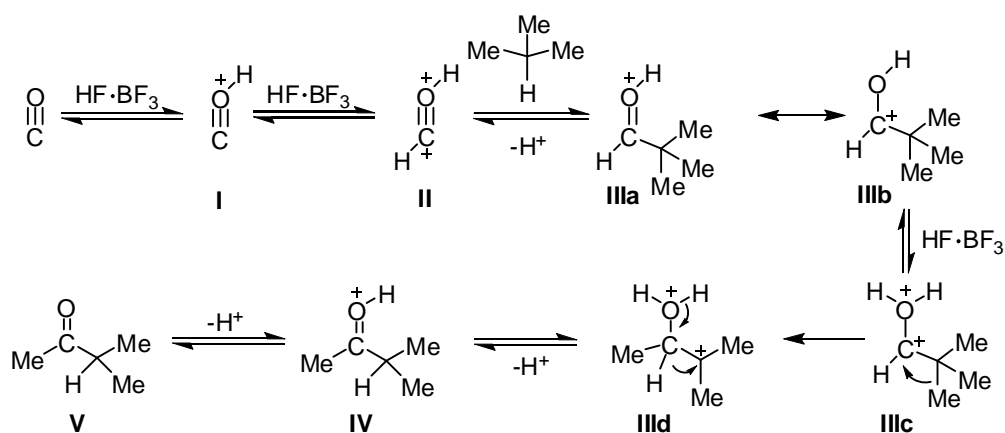
**Tabelle 1 -  $H_0$ -Werte für verschiedene Supersäuren.**<sup>[13-16]</sup>

Nr.	Supersäure	$H_0$
1	$H_2SO_4$	-11.93
2	$H_2S_2O_7$	-14.14
3	$HSO_3F$	-15.07
4	HF	-15.0
5	$CF_3SO_3H$	-13
6	HF-SbF <sub>5</sub>	-28
7	HSO <sub>3</sub> F-SbF <sub>5</sub> 1:1 (Magic Acid)	-23
8	HSO <sub>3</sub> F-SbF <sub>5</sub> 1:10	-18.94

Neben dem hohen akademischen Nutzen, die die von Olah beschriebenen Supersäuren im Hinblick auf die Strukturaufklärung carbokationischer Spezies wie z. B. dem Norbornyl-Kation,<sup>[17,18]</sup> Onium-<sup>[19]</sup> oder Oxonium-Ionen hatten,<sup>[20]</sup> fanden sie durch ihre extrem hohe Reaktivität auch Anwendung in der Organischen Synthese.

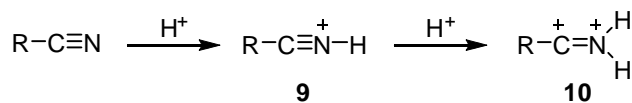
Wie oben bereits erwähnt, ist es mit deren Hilfe möglich selbst unreaktive Alkane wie Paraffine oder Benzin auf effektive Weise zu isomerisieren. Hierdurch kann beispielsweise die Oktanzahl von Kraftstoffen erhöht werden.

Vor allem die Supersäure-vermittelte Erzeugung von Carboxonium-Ionen spielt eine wichtige Rolle in der Organischen Chemie. So konnte gezeigt werden, dass es mit Hilfe der Supersäure  $\text{HF}\cdot\text{BF}_3$  möglich ist, die Synthese von Methylisopropylketon **V** ausgehend von Isobutan und Kohlenmonoxid zu katalysieren. Mechanistisch wird hier zunächst eine doppelte Protonierung des Kohlenmonoxids zu **II** angenommen. Diese hoch reaktive, doppelt positiv geladene Spezies ist nun in der Lage das eigentlich unreaktive Isobutan zu formylieren. Eine Erneute Protonierung des formylierten Intermediats **IIIb** führt zu der doppelt positiv geladenen Spezies **IIIc**, welche durch die Wanderung einer Methylgruppe und anschließende deprotonierung zu dem gewünschten Methylisopropylketon **V** weiter reagiert (Abbildung 16). Obwohl diese transienten Formyl- oder Acetyl-Dikationen **II** und **IIIc** nie NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnten, ergaben quantenmechanische Rechnungen lokale Energieminima für die entsprechenden Strukturen.<sup>[21,22]</sup>



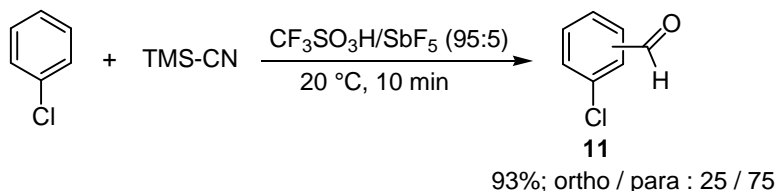
**Abbildung 16 - Mechanismus der Supersäure-vermittelten Formylierung von Isobutan zu Methylisopropylketon.**

Eine ähnliche Art der Aktivierung durch transiente diprotonierte Spezies konnte in der Supersäure-katalysierten Gattermann-Reaktion von Benzol mit Cyanid und einer Houben-Hoesch-artigen Acylierung von Benzol mit Benzonitril beobachtet werden.



**Abbildung 17 - Protonierung von Nitrilen zu den diprotonierten Iminium-Spezies 10.**

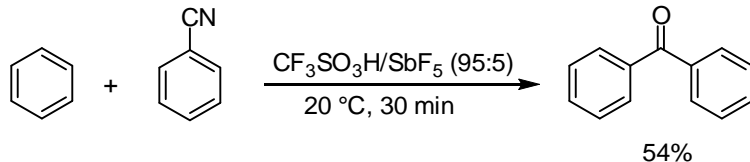
Hier tritt in beiden Fällen, vermittelt durch die Supersäure  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H} / \text{SbF}_5$  ( $H_0 < -18$ ), die diprotonierte Nitril-Spezies **10** auf (Abbildung 17), die durch nucleophilen Angriff des Aromaten und anschließende saure Hydrolyse leicht zu dem entsprechenden acylierten Aromaten umgesetzt werden kann.



**Abbildung 18 - Supersäure-vermittelte Gattermann-Synthese von Chlorbenzaldehyden.**

So konnte durch die Umsetzung von Chlorbenzol mit TMS-CN der entsprechende Chlorobenzaldehyd **11** nach nur 10 Minuten Reaktionszeit in 93% Ausbeute isoliert werden. Bei der Verwendung von reiner Trifluormethansulfonsäure (TFSA), wurden dagegen lediglich 2% des gewünschten Produkts **11** erhalten (Abbildung 18).<sup>[23]</sup>

Ein ähnlicher Reaktivitätsunterschied zeigte sich bei der Supersäure-katalysierten Synthese von Benzophenon über eine Houben-Hoesch-artige Reaktion aus Benzol und Benzonitril.



**Abbildung 19 - Supersäure-katalysierte Synthese von Benzophenon aus Benzol und Benzonitril.**

Hier konnte das gewünschte Benzophenon ebenfalls nach kurzer Reaktionszeit unter Verwendung des Systems  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H/SbF}_5$  als supersaures Medium isoliert werden. Die Verwendung von TFSA führte nach einer Reaktionszeit von 5 h zu lediglich 11% Ausbeute (Abbildung 19).

Sowohl die Gatterman- als auch die Houben-Hoesch-Reaktion waren bisher nicht von großem praktischen Nutzen, da die Ausbeuten vor allem für unreaktive Aromaten vergleichsweise gering waren. Der Einsatz von Supersäuren erhöhte die Substratbandbreite und Ausbeuten dieser interessanten Reaktionen und erweiterte somit deren Anwendungsmöglichkeiten. Weiterhin konnten gewöhnliche Carbonylverbindungen, wie z. B. Benzaldehyd gegenüber einem nucleophilen Angriff aktiviert werden. So gelang es durch die Supersäure  $[\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}_2]^+[\text{B}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_4]^-$

Benzaldehyd mit dem eigentlich unreaktiven Aromaten Benzol in doppelter Weise zu dem entsprechenden Triarylmethan **12** zu funktionalisieren (Abbildung 20).<sup>[20]</sup>

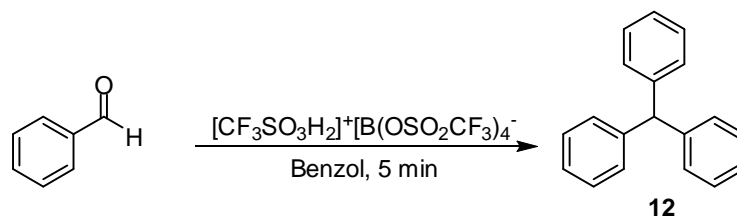


Abbildung 20 - Supersäure-katalysierte Aktivierung von Benzaldehyd.

Neben der Aktivierung von Carbonylverbindungen, gelang es durch den Einsatz supersaurer Systeme wie  $\text{HSO}_3\text{F-SbF}_5$  auch die Struktur der intermediär auftretender Carboxoniumionen NMR-spektroskopisch zu untersuchen.<sup>[24-26]</sup>

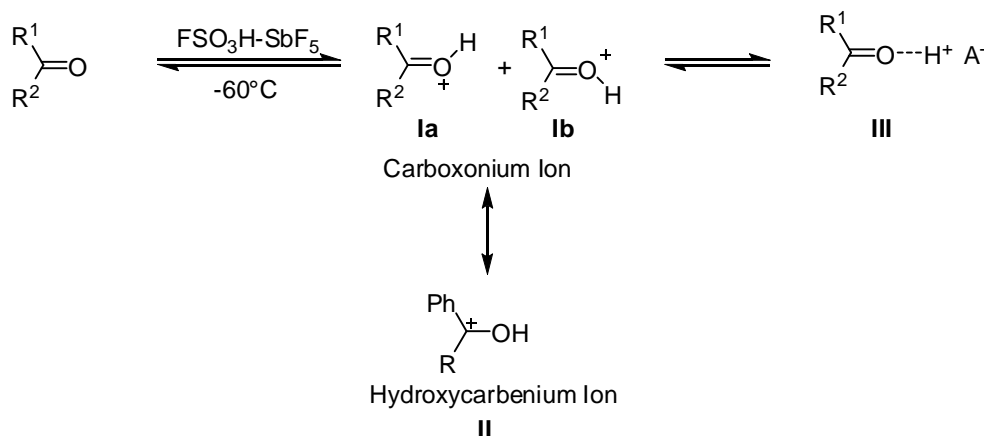


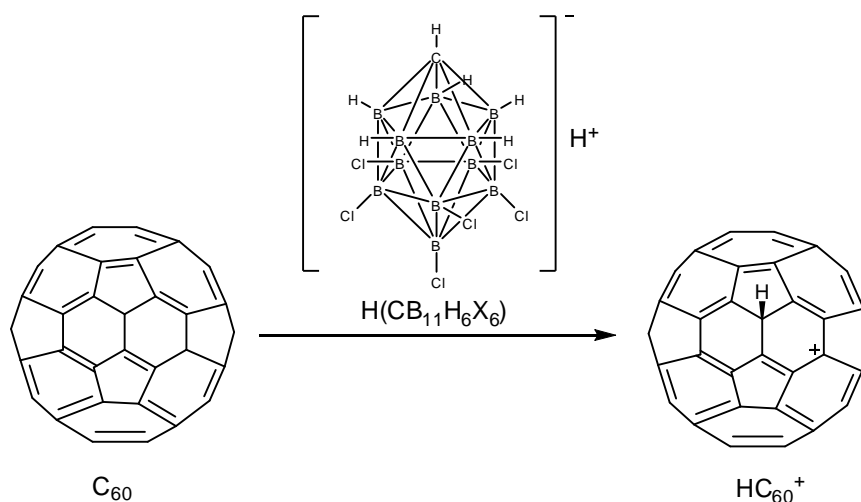
Abbildung 21 - Erzeugung von Carboxonium-Ionen durch die Supersäure  $\text{HSO}_3\text{F-SbF}_5$  bei tiefen Temperaturen.

Bei der Säure-katalysierten Aktivierung von Aldehyden oder Ketonen wird häufig ein Gleichgewicht zwischen einem Carboxonium Ion **I** und einem Hydroxycarbenium Ion **II** diskutiert. Untersuchungen in supersauren Medien ergaben für das azide Proton einen ppm-Bereich von -13.5 bis -15.0, Diese enorme Hochfeldverschiebung ist ein wichtiges Indiz dafür, dass das Gleichgewicht zwischen Carboxonium Ion **I** und Hydroxycarbenium Ion **II** sehr stark auf der Seite des Carboxonium Ions liegen muss. Weiterhin ist es möglich, bei unterschiedlichen Resten  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die beiden Regioisomere **Ia** und **Ib** zu beobachten.

Zum Schluss sei noch angemerkt, dass der genaue Mechanismus der Aktivierung durch Supersäuren vor allem im Bezug auf die Aktivierung unreaktiver Alkane kontrovers diskutiert wird. Es wird vermutet, dass nicht wie zunächst von Olah postuliert, eine Protonenübertragung von der Brønsted-Säure auf das Alkan, sondern vielmehr eine Hydridübertragung von dem Alkan auf das „nackte“ Proton bzw.  $\text{SbF}_5$

der Grund für dessen Aktivität sei und es sich somit vielmehr um einen Oxidationsprozess als um eine Brønsted-Säure-Katalyse handelt.<sup>[27]</sup>

Das Problem der starken Oxidationseigenschaften vieler der zuvor genannten Supersäuren wurde kürzlich von Reed *et al.* durch die Entwicklung icosahedraler Carboransäuren des Typs  $H(CHB_{11}X_{11})$  und  $H(CHB_{11}H_5X_6)$  als eine neuartige Klasse von Supersäuren elegant gelöst. Mit diesen, im Hinblick auf ihre Oxidationseigenschaften sehr milden Supersäuren, war es erstmals möglich, selbst hoch oxidationsempfindliche Moleküle wie das Fulleren  $C_{60}$  in das stabile Kation  $HC_{60}^+$  zu überführen (Abbildung 22) oder sensible Silylkationen des Typs  $R_3Si^+$  als Carboran-Salze zu isolieren. Weiterhin ist das polybromierte Carboboran  $H(CHB_{11}Me_5Br_6)$  in der Lage, den unreaktiven Aromaten Benzol vollständig zu protonieren.<sup>[28]</sup> Ganz im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen supersauren Systemen, mit denen lediglich eine partielle Protonierung des Benzols möglich ist.



**Abbildung 22 - Carboran-vermittelte Protonierung von Fulleren  $C_{60}$ .**

Dabei sei angemerkt, dass es sich bei den Carboransäuren nicht um eine Mischung aus Brønsted- und Lewis-Säure, sondern um eine reine Brønsted-Säure handelt. Obwohl ein  $H_0$ -Wert aufgrund ihres festen Aggregatzustandes nicht ermittelt werden konnte, haben Säure-Skalen, auf einer  $^{13}C \Delta\delta$  Mesityloxid-Skala<sup>[29]</sup> für das Carboboran  $H(CHB_{11}Cl_{11})$  eine um 15% höhere Azidität ergeben, als für Fluorschwefelsäure ( $FSO_3H$ ), die bis dahin die stärkste bekannte reine Brønsted-Säure war.<sup>[30]</sup> Gasphasenberechnungen bestätigen diesen Trend.<sup>[31]</sup>

Ein weiterer Vorteil der Carboran-Supersäuren ist deren fester Aggregatzustand. Hierdurch sind sie wesentlich einfacher in stöchiometrischen Mengen einsetzbar als beispielsweise die von Olah beschriebene „Magic-Acid“  $SbF_5/FSO_3H$ . Diese wird in

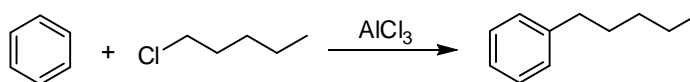


der Regel als Lösemittel in der durchzuführenden Reaktion eingesetzt und liegt damit im drastischen Überschuss vor.<sup>[32,33]</sup>

Neben der organischen Synthesechemie werden Supersäuren häufig in der Anorganischen Chemie eingesetzt. Hier spielen sie eine wichtige Rolle bei der Stabilisierung vieler kationischer Carbonylkomplexe<sup>[34]</sup> oder dem Edelgaskation  $Xe_2^+$ .<sup>[35]</sup>

## 2.2 Die klassische Friedel-Crafts-Alkylierung

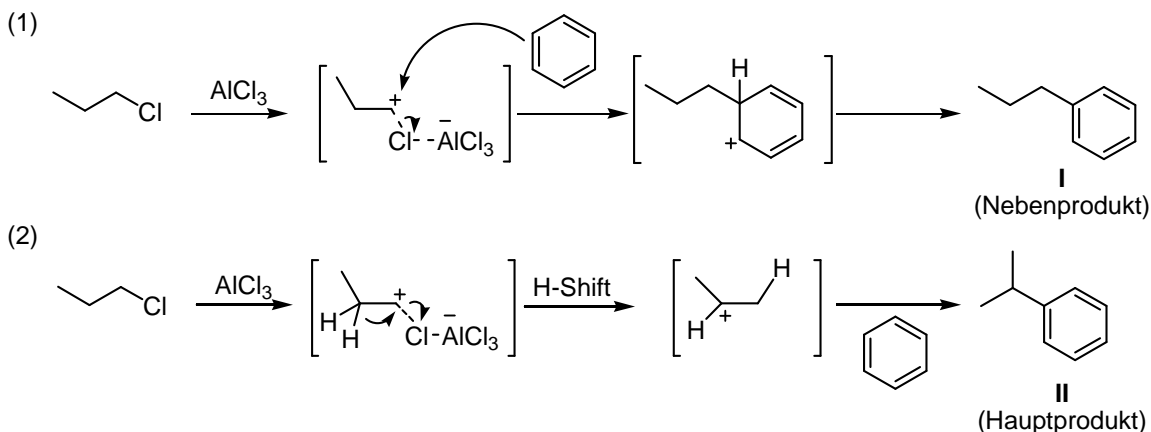
Bereits 1877 beobachteten C. Friedel und J. M. Crafts, dass es bei der Zugabe von  $AlCl_3$  zu Amylchlorid zu der Entwicklung von HCl-Gas kommt. Wurde das gleiche Experiment in Benzol als Lösemittel durchgeführt, so konnte Amylbenzol nach destillativer Aufreinigung isoliert werden (Abbildung 23).<sup>[36]</sup> Dies war das erste Beispiel für den Einsatz einer Lewis-Säure in der Organischen Synthese und die Geburtsstunde der nach ihren Entdeckern benannte Friedel-Crafts-Alkylierung (FC-Alkylierung).



**Abbildung 23 -  $AlCl_3$ -vermittelte Alkylierung von Benzol mit Amylchlorid nach Friedel und Crafts.**

Seither ist die FC-Alkylierung eine der wichtigsten Methoden für die Einführung von Alkylresten in aromatische Systeme und wird im Allgemeinen definiert als die Funktionalisierung aromatischer Verbindungen mit verschiedenen Alkylierungsreagenzien wie Alkylhalogeniden, Alkylalkoholen, Alkenen oder Alkynen unter Verwendung einer Lewis-Säure. Während  $AlCl_3$  und  $BF_3$  die meist genutzten Lewis-Säuren für diese Transformation darstellen, wurden mittlerweile viele andere Lewis-Säuren wie  $BeCl_2$ ,  $CdCl_2$ ,  $GaCl_3$ ,  $FeCl_3$ ,  $TiCl_4$ ,  $SnCl_4$  oder  $SbCl_5$  für die FC-artige Alkylierung von Aromaten beschrieben.<sup>[37-41]</sup> Ebenso ist es möglich starke Brønsted-Säuren wie  $H_2SO_4$ , HF oder supersaure Systeme wie  $HF \cdot SbF_5$  und  $HSO_3F \cdot SbF_5$  für FC-Alkylierungen einzusetzen. Als Alkylierungsmittel werden am häufigsten die entsprechenden Alkylchloride eingesetzt, wobei die Reaktivität des Alkylhalogenids gemäß dessen Polarität von Alkylfluoriden zu Alkyljodiden abnimmt.

Die Reaktion durchläuft dabei ein, durch die Lewis- oder Brønsted-Säure erzeugtes, carbokationisches Intermediat, welches nucleophil von dem Aromaten abgefangen wird. Nach Eliminierung eines Protons aus dem gebildeten Benzonium-Ion wird der Lewis- oder Brønsted-Säure Katalysator formal regeneriert. Dennoch muss die Lewis-Säure i. d. R. in überstöchiometrischen Mengen eingesetzt werden, was den gesamten Prozess ineffizient macht.



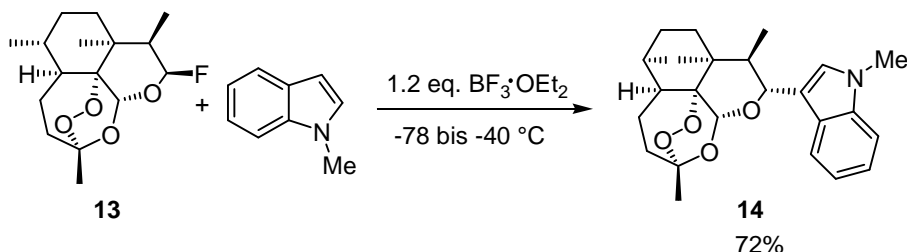
**Abbildung 24 - Mechanismus der FC-Alkylierung.**

Weiterhin neigen die intermediär gebildeten Carbokationen zu Isomerisierungen, sodass lineare Alkylhalogenide nur unter schlechten Ausbeuten eingesetzt werden können. So wird bei der Reaktion zwischen Benzol und 1-Chlorpropan nicht das lineare n-Propylbenzol I sondern Cumol II als Hauptprodukt erhalten (Abbildung 24).<sup>[42]</sup>

Im Allgemeinen wird die Reaktion mit zunehmender Nucleophilie des aromatischen Systems beschleunigt. Dies führt zu dem unerwünschten Effekt der Mehrfachalkylierung, da die monoalkylierten Aromaten reaktiver sind als ihre unsubstituierten Vorläufer. Außerdem wird der Einsatz von koordinierend wirkenden funktionellen Gruppen wie -NHR, -OH oder -OR nicht toleriert, da diese die Lewis-Säure deaktivieren können.

Trotz all dieser gravierenden Nachteile, hat die Friedel-Crafts-Alkylierung einen hohen synthetischen Nutzen und konnte in den letzten Jahren häufig für den Aufbau komplexer Natur- und Arzneistoffe eingesetzt werden. So konnte durch die Verwendung von 1.2 Äq.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  das gegen den Malariaerreger aktive Trioxan **14** diastereoselektiv aus dem elektronenreichen Aren *N*-Methylindol und dem Glycosyl-Fluorid **13** als Vorläufer aufgebaut werden (Abbildung 25).<sup>[43]</sup> Obwohl das Trioxan **14** in guten Ausbeuten isoliert werden konnte, bleibt immer noch der große Nachteil der

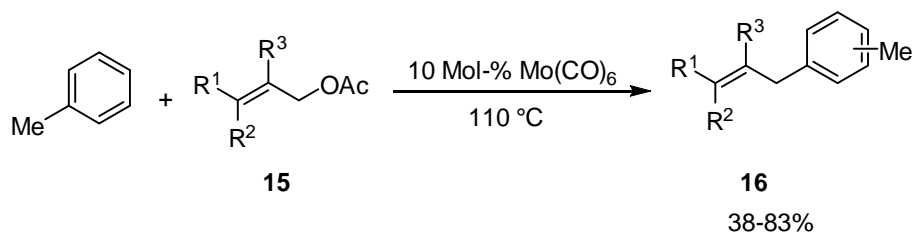
in stöchiometrischen Mengen verwendeten Lewis-Säure. Daher wurden in den letzten Jahren eine Reihe interessanter Methoden entwickelt, in der die Lewis-Säure in katalytischen Mengen eingesetzt werden kann.



**Abbildung 25 - FC-artige Synthese des Trioxans 14.**

Durch den Einsatz katalytischer Mengen der Lewis-Säure kann zum Beispiel die unerwünschte stöchiometrische Salzbildung vermieden werden. Des Weiteren werden mittlerweile weniger die Alkylhalogenide als elektrophile Reaktionspartner eingesetzt, als vielmehr die entsprechenden Alkohole oder Alkene. In diesem Fall ist das einzige in stöchiometrischen Mengen anfallende Nebenprodukt dieser Reaktion Wasser.

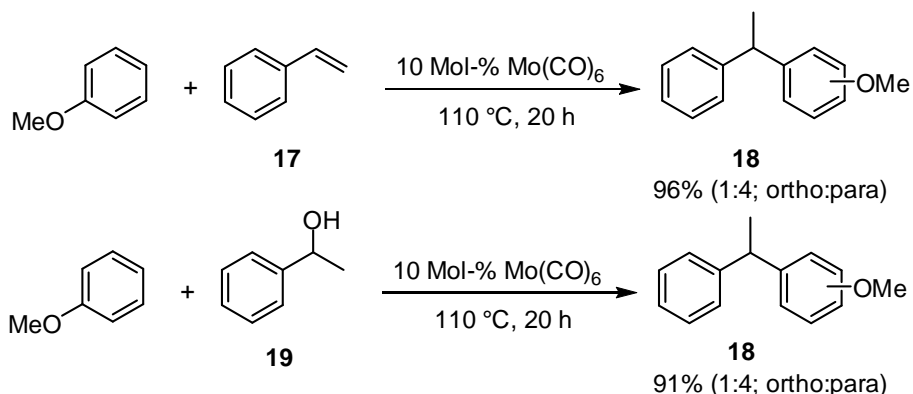
Die ersten systematischen Untersuchungen auf dem Gebiet der katalytischen, FC-artigen Aktivierung von aktivierten Alkoholen und Doppelbindungen wurden 1996 von Yamamoto *et al.* durchgeführt. Hier wurde zunächst die Palladium-katalysierte Reaktion zwischen Allylalkohol und verschiedenen Naphtholderivaten untersucht.<sup>[44]</sup> Darauf aufbauend konnte schließlich eine FC-artige Alkylierung von verschiedenen elektronenreichen Arenen mit den Allylacetaten **15** unter Verwendung von 10 Mol-%  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  entwickelt werden (Abbildung 26).<sup>[45]</sup>



**Abbildung 26 -  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ -katalysierte FC-Alkylierung von Zimtalkoholderivaten.**

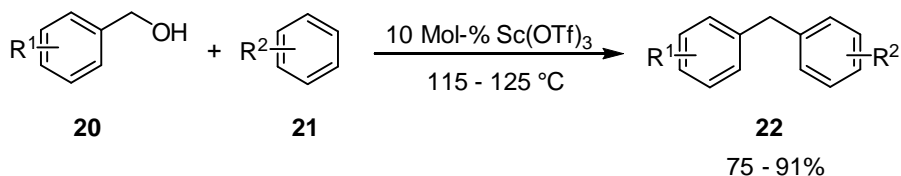
Wenig später folgte eine ähnliche Prozedur, in der Styren **17** und 1-Phenylethanol **19** als elektrophile Reaktionspartner eingesetzt wurden (Abbildung 27). Dabei konnte das gewünschte 1,1-Diarylalkan **18** in sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Diese Reaktion musste allerdings aufgrund des empfindlichen Molybdän-Katalysators unter striktem Luft- und Wasserausschluss durchgeführt werden, was ihren praktischen Nutzen stark einschränkt. Neben  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  konnten auch starke Brønsted-Säuren wie

*p*-Toluolsulfonsäure oder Nafion-H in katalytischen Mengen eingesetzt werden. Die Ergebnisse blieben allerdings unbefriedigend.<sup>[46]</sup>



**Abbildung 27 - Mo(CO)<sub>6</sub>-katalysierte FC-Alkylierung von Styren und 1-Phenylethanol.**

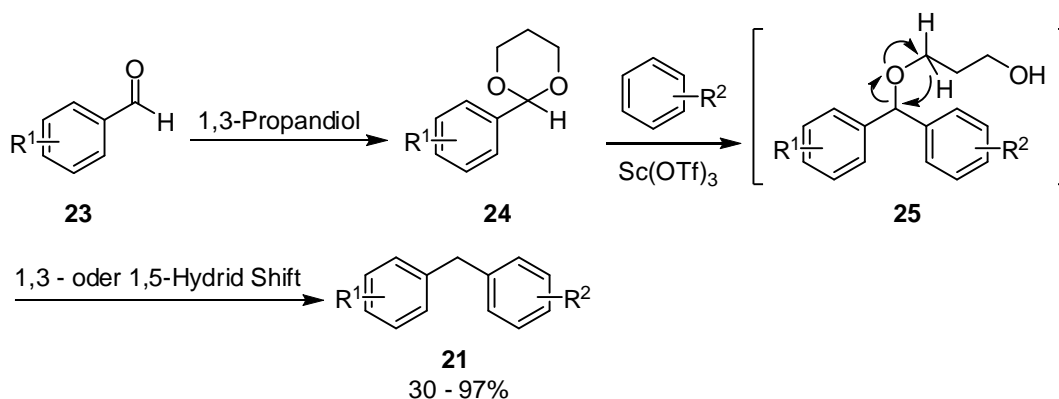
Aufbauend auf diesen Arbeiten wurden kurze Zeit später verschiedene Seltene Erden-Triflate des Typs M(OTf)<sub>3</sub> an der FC-artigen Benzylierung von aktivierten Aromaten **21** unter Verwendung von Benzylalkoholen des Typs **20** als Elektrophil untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Sc(OTf)<sub>3</sub> ein effektiver Katalysator für diese Transformation darstellt.<sup>[47]</sup> Unter Verwendung von 10 Mol-% dieser Lewis-Säure konnten die gewünschten Diarylalkane **22** in hohen Ausbeuten isoliert werden (Abbildung 28).



**Abbildung 28 - Sc(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte FC-Alkylierung von Arenen mit Benzylalkoholen.**

Neben Benzylalkoholen war es außerdem möglich diverse Allylalkohole für diese Reaktion einzusetzen.

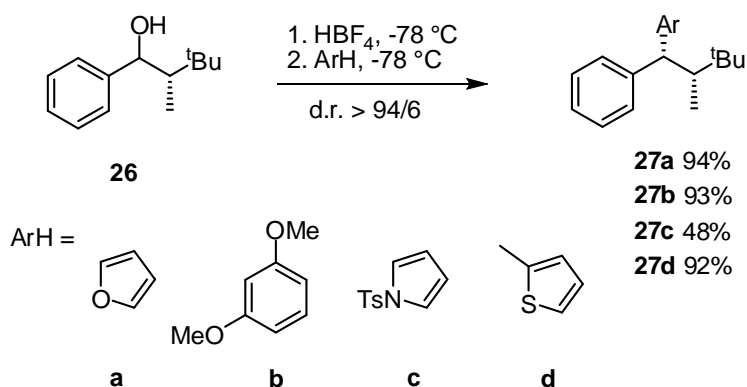
Als Erweiterung zu dieser Methode wurde von derselben Gruppe eine hoch interessante reduktive FC-Alkylierung von Arenen entwickelt. Als Elektrophil dienten Arencarbaldehyd-Acetale, die in situ aus den entsprechenden Aldehyden **23** gebildet wurden. Wie mechanistische Studien bewiesen, kommt es hier nach dem initialen Angriff des Arens zunächst zu einer Öffnung des Acetals **24**, dem sich ein intramolekularer H-Shift des Carbinolethers **25** anschließt (Abbildung 29).<sup>[48]</sup> Als Katalysator wurde dabei Sc(OTf)<sub>3</sub> eingesetzt, allerdings konnte die Reaktion ebenso effektiv mit katalytischen Mengen TFSA durchgeführt werden.<sup>[49]</sup>



**Abbildung 29 - Sc(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte reduktive FC-Alkylierung von Acetalen.**

Aufbauend auf diesen wegweisenden Arbeiten wurden in den letzten Jahren weitere katalytische Methoden für FC-artige Alkylierung von Aromaten mit Benzylalkoholderivaten und Styrenen entwickelt. Als Lewis- und Brønsted-Säuren wurden unter Anderem Hf(OTf)<sub>4</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub>, La(OTf)<sub>3</sub>,<sup>[47]</sup> FeCl<sub>3</sub>,<sup>[50,51]</sup> H<sub>2</sub>[PtCl<sub>6</sub>], H<sub>2</sub>[PdCl<sub>4</sub>],<sup>[52]</sup> IrCl<sub>3</sub>, HOTf, oder *p*-TsOH eingesetzt.<sup>[53]</sup>

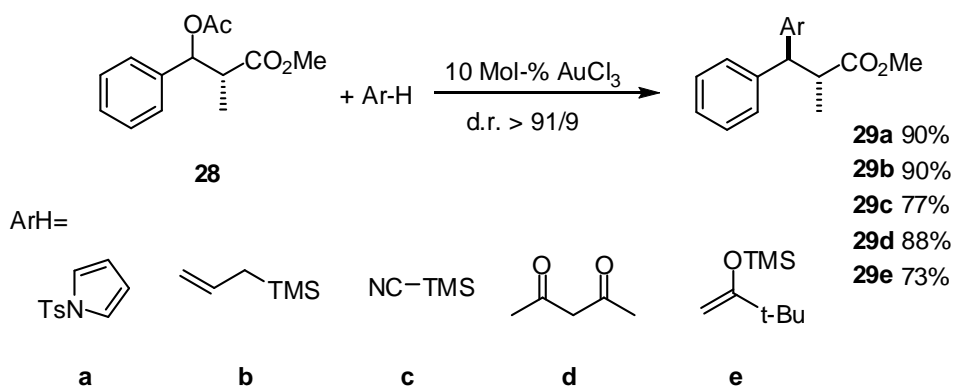
Stereoselektive FC-Alkylierungen sind bis heute vergleichsweise wenig erforscht. So gelang erstmals 2005 Bach *et al.* die diastereoselektive Arylierung des chiralen Benzylalkohols **26** mit verschiedenen elektronenreichen Aromaten wie Furan, Dimethoxybenzol, *N*-Tosylpyrol oder Methylthiophen (Abbildung 30).



**Abbildung 30 - Diastereoselektive FC-Alkylierung nach Bach.**

Die Reaktion musste bei tiefen Temperaturen durchgeführt werden und benötigte stöchiometrische Mengen einer Lewis- oder Brønsted-Säure, wie BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, TFSA oder HBF<sub>4</sub>•OEt<sub>2</sub>. Die syn-konfigurierten Produkte konnten in guten Ausbeuten und ausgezeichneten Diastereoselektivitäten von > 94/6 isoliert werden.<sup>[54,55]</sup> Neben der in **26** gezeigten tert-Butyl-Funktion konnten weitere, synthetisch nützlichere funktionelle Gruppen wie NO<sub>2</sub>, CN, oder OH-Gruppen als stereodirigierende Einheiten genutzt

werden.<sup>[56]</sup> Des Weiteren führte der Einsatz katalytischer Mengen (10 Mol-%) Gold(III)-Chlorid ebenfalls zu einer diastereoselektiven FC-artigen Arylierung verschiedener  $\alpha$ -substituierter Benzylalkohole (Abbildung 31). Hier konnten neben elektronenreichen Arenen weitere Nucleophile, wie TMS-Allylsilan, TMS-CN, Acetylacetonat oder Silylenolether eingesetzt werden.<sup>[57]</sup>

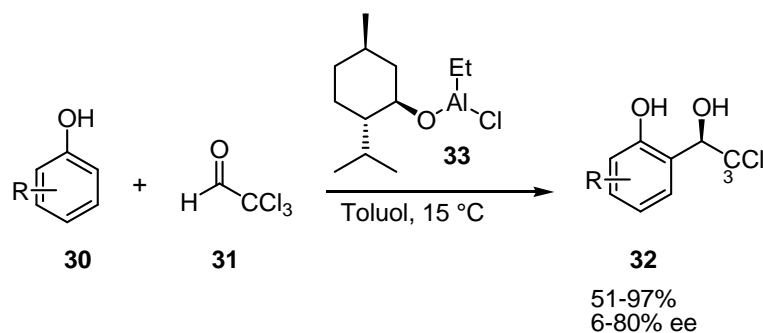


**Abbildung 31 - AuCl<sub>3</sub>-katalysierte FC-Alkylierung von chiralen,  $\alpha$ -substituierten Benzylacetaten.**

Während die HBF<sub>4</sub>•OEt<sub>2</sub> vermittelte, diastereoselektive FC-Alkylierung bei Temperaturen von -78 °C ablaufen muss, um befriedigende Diastereoselektivitäten zu erhalten, verläuft die Gold(III)-katalysierte FC-Alkylierung bereits bei Raumtemperatur unter bemerkenswerten Selektivitäten ab. Hierbei zeigt die HBF<sub>4</sub>•OEt-vermittelte FC-Alkylierung eine hohe syn- und die AuCl<sub>3</sub>-katalysierte FC-Alkylierung eine hohe anti-Selektivität.

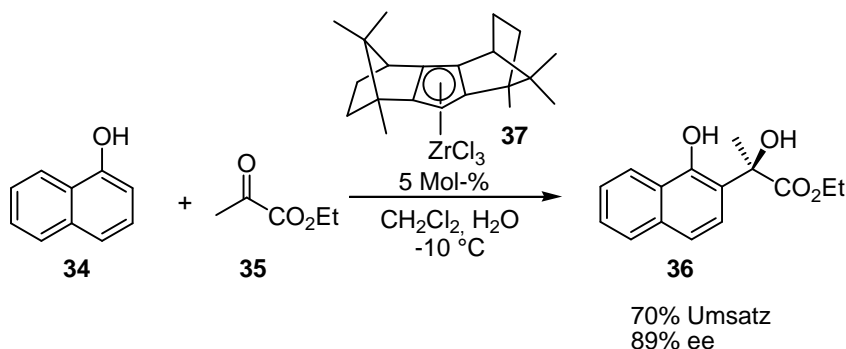
### 2.3 Enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierungen

Diskutiert man enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierungen, muss man zunächst deren Definition berücksichtigen. Eine klassische Friedel-Crafts-Alkylierung ist definiert als eine Lewis-Säure vermittelte Alkylierung von Arenen durch Alkylhalogenide, Alkylalkohole oder aktivierte Doppelbindungen wie Styren. Abgesehen von der bereits beschriebenen diastereoselektiven Variante von Bach *et al.* gibt es keine effizienten enantioselektiven Methoden für diese Reaktion. Stattdessen werden im weiteren Verlauf die ebenfalls zu Friedel-Crafts-artigen Reaktionen zählende Alkylierung von Arenen mit verschiedenen C-Elektrophilen, insbesondere aktivierten Carbonylverbindungen, Iminen, oder Enonen diskutiert.<sup>[58]</sup>



**Abbildung 32 - Asymmetrische FC-Alkylierung von Phenolen mit Trichloracetaldehyd.**

Ein erstes Beispiel einer solchen asymmetrisch geführten FC-artigen Hydroxyalkylierung von Phenolaten **30** mit Trichloracetaldehyd **31** wurde 1985 von Sartori *et al.* beschrieben. Als chirale Lewis-Säure wurden hier Alkoxyaluminiumchloride genutzt. Mithilfe des (-)-Menthyl abgeleiteten Aluminiumalkoxids **33** konnten die gewünschten Carbinole **32** in Enantiomerenüberschüssen von bis zu 80 % ee isoliert werden (Abbildung 32).<sup>[59]</sup> Während hier noch stöchiometrische Mengen der chiralen Lewis-Säure nötig waren, konnte die erste katalytisch enantioselektive FC-Alkylierung unter Verwendung des chiralen Zirkon-Komplexes **37** durchgeführt werden. Der  $\alpha$ -Hydroxyester **36** konnte hierbei in sehr guten Enantioselektivitäten von 89% ee in einer FC-artigen Alkylierung von 1-Naphtol **34** mit Ethylpyruvat **35** erhalten werden (Abbildung 33).<sup>[60]</sup>

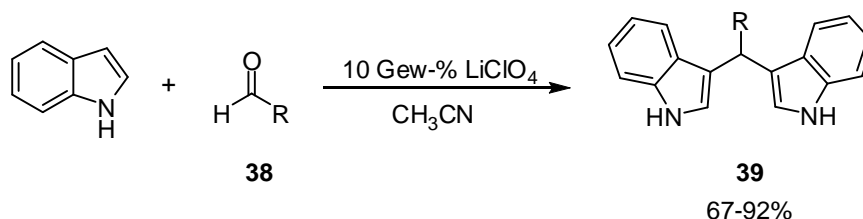


**Abbildung 33 - Erste katalytisch enantioselektive FC-Alkylierung nach Erker et al. .**

Weitere FC-artige Arylierungen von Carbonylverbindungen, basierend auf Cu-Bisoxazolin-,<sup>[61-64]</sup> Ti-BINOL-,<sup>[65-67]</sup> Zn-BINOL-<sup>[68]</sup> und Co-SalenKomplexen,<sup>[69]</sup> folgten dieser Methode.

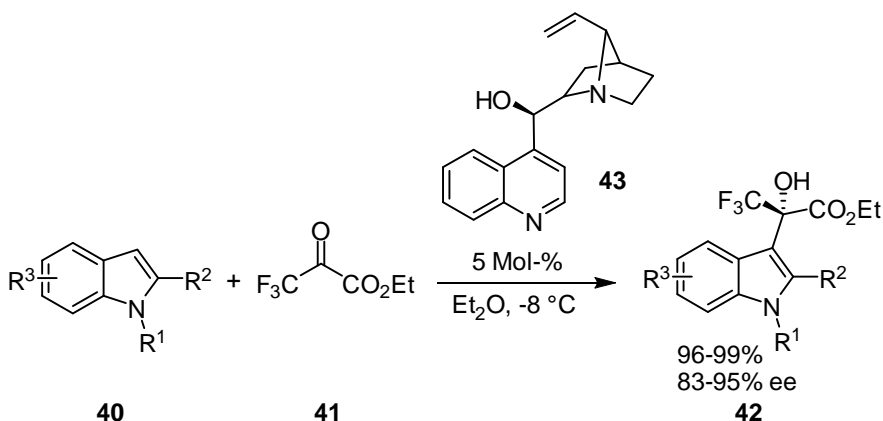
Ein großes Problem in dieser Reaktion stellt im Allgemeinen die doppelte Substitution des entstandenen Carbinols durch ein zweites Äquivalent des Arens dar. Dieses

Phänomen wird vornehmlich bei der Verwendung elektronenreicher Arene, wie Indol beobachtet (Abbildung 34).<sup>[70]</sup>



**Abbildung 34 - LiClO<sub>4</sub>-katalysierte Bildung von Bis(indolyl)methanen.**

Neben den erwähnten metallhaltigen Katalysatoren wurden verschiedene metallfreie Systeme entwickelt. Prakash *et al.* entwickelten 2005 eine durch das Cinchonidin **43** katalysierte Hydroxyalkylierung verschiedener Indolderivate **40** mit dem hoch reaktiven Trifluormethylpyruvat **41** (Abbildung 35). Trifluormethylierte Verbindungen sind im Allgemeinen interessante Zielstrukturen da man diese häufig als Teilstruktur in vielen biologisch aktiven Wirkstoffen findet und sie sich insbesondere durch ihre hohe metabolische Stabilität auszeichnen. Mit lediglich 5 Mol-% **43** konnten die gewünschten quartären  $\alpha$ -trifluoromethylierten Alkohole **42** in exzellenten Ausbeuten von bis zu 99% und Enantioselektivitäten von bis zu 95% ee isoliert werden.



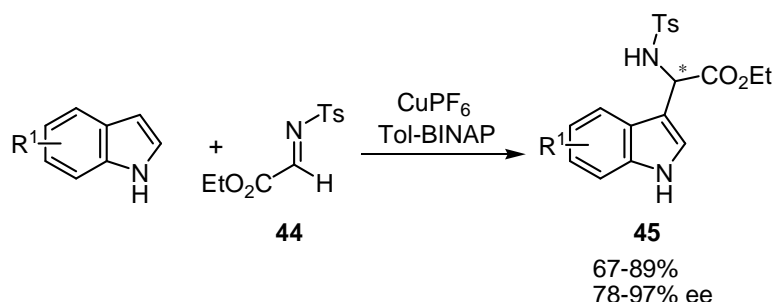
**Abbildung 35 - Cinchonidin-katalysierte Hydroxyalkylierung von Indolderivaten.**

Es folgten weitere organokatalytische Methoden für diese interessante Transformation mit diversen weiter funktionalisierten mono- und bifunktionalen Cinchona-Alkaloiden<sup>[71,72]</sup>.

Anstelle von Carbonylverbindungen können i. d. R. auch Imine als Alkylierungsreagenzien für elektronenreiche Arene genutzt werden. Durch katalytische Mengen Tol-BINAP/CuPF<sub>6</sub> gelang die Aktivierung des *N*-Tosyl- $\alpha$ -Iminoesters **44** gegenüber Indolen zu den entsprechenden  $\alpha$ -Aminoestern **45** (Abbildung 36). Neben

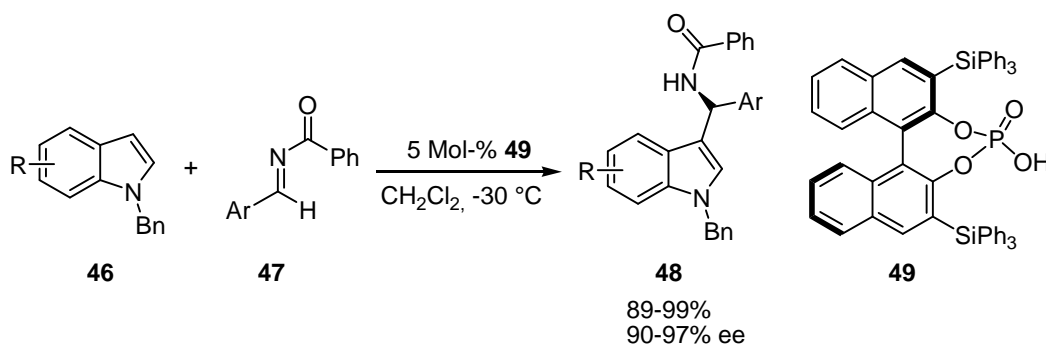


Indolen konnten auch verschiedene Pyrrolderivate für diese Reaktion eingesetzt werden.<sup>[73]</sup>



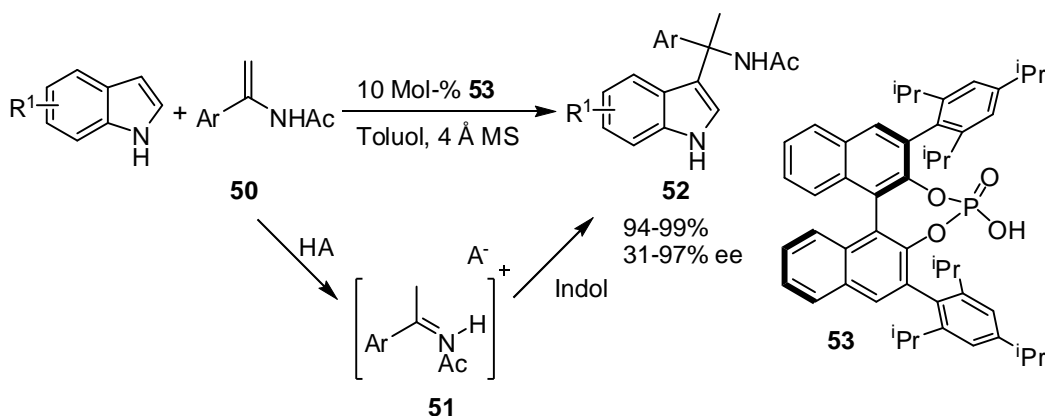
**Abbildung 36 - Binap/CuPF<sub>6</sub>-katalysierte Addition von Indol an Tosyliminoester.**

Auch für die Aktivierung von Iminen gegenüber Arenen sind mittlerweile einige organokatalytische Methoden bekannt. Hier haben sich vor allem chirale BINOL-Phosphate als effiziente Katalysatoren für diese Transformation erwiesen. So konnten Antilla *et al.* eine BINOL-Phosphat-katalysierte FC-Alkylierung von *N*-Acyl Iminen **47** entwickeln. Die so erhaltenen sekundären Amine **48** konnten in hohen Ausbeuten und sehr guten Enantioselektivitäten von bis zu 97% ee isoliert werden (Abbildung 37).<sup>[74]</sup> Als Katalysator diente hier das 3,3'-silylierte BINOL-Phosphat **49**. Neben dieser Prozedur gibt es noch weitere Phosphat- und Chinin-basierte Methoden für diese Reaktion.<sup>[75-78]</sup>



**Abbildung 37 - BINOL-Phosphat-katalysierte FC-Alkylierung von *N*-Acyl Iminen.**

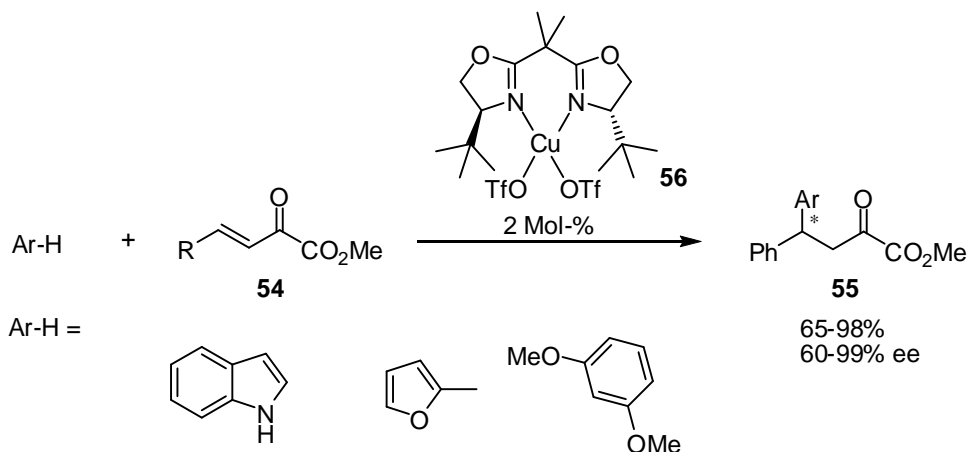
Interessanterweise konnten neben Iminen mittlerweile auch Enamine für eine solche Transformation genutzt werden. Mit Hilfe des 1,3,5-triisopropylphenyl-substituierten BINOL-Phosphats **53** war es möglich,  $\alpha$ -Arylenamide **50** in einem vorgelagerten Gleichgewicht in die entsprechenden Iminiumsalze **51** zu überführen und diese schließlich für die FC-artige Alkylierung verschiedener Indolderivate zu nutzen (Abbildung 38).<sup>[79,80]</sup>



**Abbildung 38 - BINOL-Phosphat-katalysierte FC-Alkylierung von Indol mit Aryl-Enamiden.**

Neben den bereits erwähnten  $\alpha$ -Arylierungen von Carbonylverbindungen und Iminen, zählen auch  $\beta$ -Arylierungen von Enonen, besser bekannt als Michael-Additionen, zu den Friedel-Crafts-Alkylierungen, solange hierbei aromatische Systeme als nucleophile Reaktionspartner eingesetzt werden.<sup>[81]</sup>

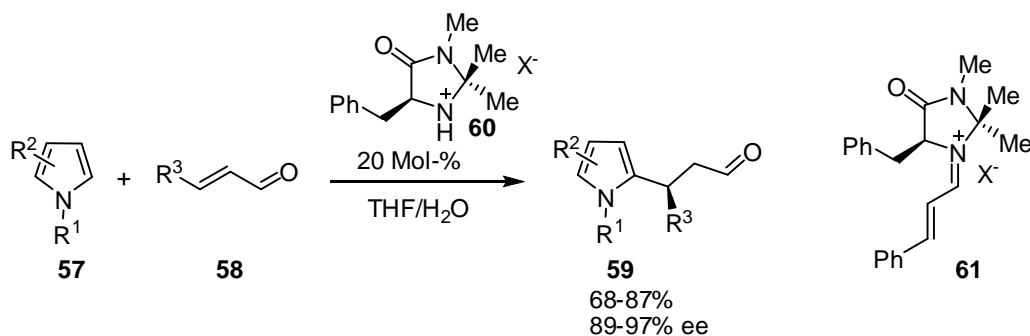
Die erste asymmetrische 1,4-Addition eines Arens an ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes System wurde durch den Cu-Bisoxazolin Komplex (Cu-BOX) **56** katalysiert. Als Substrate konnten neben verschiedenen Indolen auch 2-Methylfuran sowie 1,3-Dimethoxybenzol eingesetzt werden. Als Elektrophile dienten  $\beta,\gamma$ -ungesättigte  $\alpha$ -Ketoester des Typs **54** (Abbildung 39).<sup>[82]</sup> Neben Cu-BOX,<sup>[83-86]</sup> konnten ähnliche Reaktionen unter Verwendung von Sc-PyBOX,<sup>[87-89]</sup> Zr-BINOL,<sup>[90]</sup> Zn-BOX,<sup>[91]</sup> Al-SALEN,<sup>[92]</sup> und Pd-BINAP<sup>[93]</sup> als Katalysatoren entwickelt werden.



**Abbildung 39 - Erste asymmetrische FC-Alkylierung unter Verwendung einer  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung als Elektrophil.**

Die erste asymmetrische, metallfrei geführte 1,4-Addition wurde mit Hilfe des chiralen Imidazolinon-Katalysators **60** (Abbildung 40) entwickelt. Hiermit konnten verschiedene

Pyrrol- und Indolderivate in hohen Ausbeuten und sehr guten Selektivitäten an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde addiert werden. Die aktive Spezies innerhalb des Katalysezyklus ist dabei der kovalent verknüpfte Katalysator-Substrat Komplex **61**. Die Energie des LUMOs, des so gebildeten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Imininium-Komplexes, liegt unterhalb dessen was man für ein nicht aktiviertes Enon erwarten würde, was zu einer drastischen Reaktionsbeschleunigung führt.



**Abbildung 40 - Imidazolinon-katalysierte 1,4-Addition von Pyrrol.**

Interessanterweise wird nicht nur die Reaktivität, sondern auch die Selektivität dieser Reaktion drastisch von dem verwendeten Gegenion  $X^-$  des Katalysators **60** beeinflusst. Am häufigsten Verwendung fanden die Trifluor- und Trichloressigsäure Salze, während die entsprechenden Triflate- oder Tosylate eine um 40-50% geringere Selektivität aufwiesen.<sup>[94]</sup> Neben Pyrrolen konnten später ähnliche Methoden unter Verwendung von Indolen, Furanen und anderen elektronreichen Arenen als C-Nucleophile entwickelt werden.<sup>[95-97]</sup>



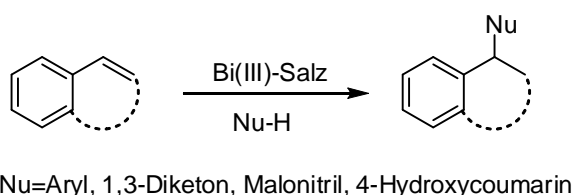
---

## Aufgabenstellung

---

Das primäre Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung neuer, katalytischer Methoden für bekannte C-C Knüpfungsreaktionen, insbesondere FC-artiger Alkylierungen.

Hierbei war das erste Ziel die Entwicklung neuer, Bismut(III)-katalysierter Friedel-Crafts-Alkylierungen. Bismut(III)-Salze wurden als Lewis-Säuren gewählt, da diese im Gegensatz zu vielen anderen Lewis-Säuren, die in FC-artigen Alkylierungen eingesetzt werden, leicht an Luft handhabbar, preiswert und ungiftig sind. Nachdem in der vorangegangenen Diplomarbeit bereits ein effizienter Zugang zu 1,1-Diarylalkanen über eine Bismut(III)-katalysierte Arylierung von Benzylalkoholen entwickelt werden konnte, sollte diese Methode nun auf andere Elektrophile wie z. B. aktivierte Doppelbindungen ausgeweitet werden. Insbesondere die Aktivierung von Styrenen stellte hierbei ein interessantes Ziel dar, da viele Styrene mit unterschiedlichem Substitutionsmuster kommerziell erhältlich sind (Abbildung 41). Des Weiteren sollten andere Nucleophile, wie 1,3-Dicarbonylverbindungen als Reaktionspartner getestet werden, da hierdurch ein eleganter Zugang zu verschiedenen Warfarinderivaten möglich erschien.



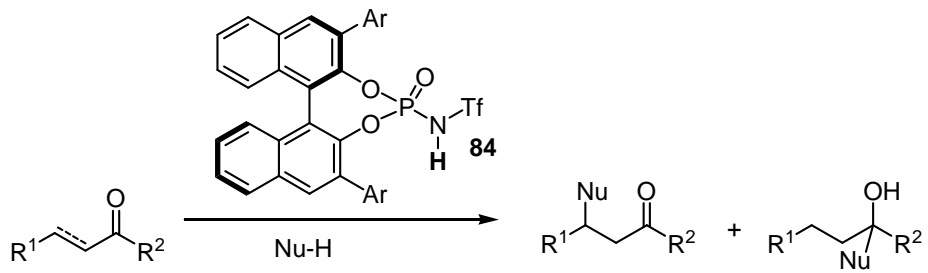
**Abbildung 41 - Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Aktivierung von Styrenen.**

Das zweite Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung neuer chiraler Brønsted-Säure Katalysatoren. Die chirale Brønsted-Säure Katalyse ist ein stark wachsendes Forschungsfeld innerhalb der Organischen Chemie und es konnten in den letzten Jahren viele enantioselektive Methoden mit Hilfe chiraler BINOL-Phosphate entwickelt werden. Leider sind BINOL-Phosphate aufgrund ihres milden pK<sub>a</sub>-Wertes häufig auf die Aktivierung prochiraler Aldimine und Ketimine beschränkt. Als Erweiterung sollten *N*-Triflylphosphoramide **84** als azidere Brønsted-Säuren synthetisiert und deren

## Aufgabenstellung

---

Aktivität gegenüber verschiedenen Carbonylverbindungen, wie Aldehyden, Ketonen oder Enonen, untersucht werden (Abbildung 42).



**Abbildung 42 - Brønsted-Säure-katalysierte FC-Alkylierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen.**

---

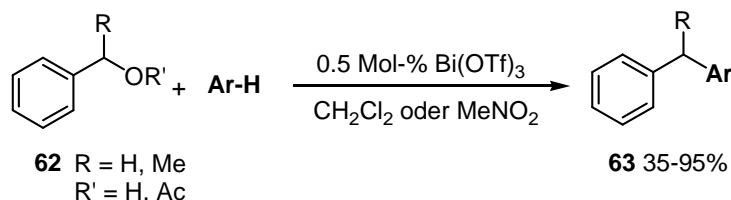
## Bismut(III)-katalysierte C-C- Knüpfungsreaktionen

---

### 4.1 Bismut(III)-Salze in der Organischen Synthese - Ein Überblick

Bismut(III)-Salze wurden in den letzten Jahren in verschiedenen organischen Transformationen<sup>[98-100]</sup> wie z. B. Acylierungen, Sulfonylierungen, Phosphonylierungen, Desilylierungen, Diels-Alder Reaktionen, Oxidationen, Halogenierungen, Benzylierungen von Silylenolethern<sup>[101]</sup> oder dem Sohio-Prozess<sup>[102]</sup> eingesetzt. Insbesondere Bismut(III)triflat [Bi(OTf)<sub>3</sub>] wird hier häufig als milder Lewis-Säure Katalysator eingesetzt, da es im Gegensatz zu vielen anderen Metalltriflaten weitgehend ungiftig, sowie luft- und feuchtigkeitsstabil ist und sich in den meisten organischen Solventien hervorragend löst.

Bereits während der vorangegangenen Diplomarbeit konnte gezeigt werden, dass Bi(OTf)<sub>3</sub> ein hervorragender Katalysator für die Friedel-Crafts-artige Alkylierung von Benzylalkoholen und Benzylacetaten **62** mit Arenen ist. Unter Verwendung von lediglich 0.5 Mol-% Bi(OTf)<sub>3</sub> konnten die gewünschten 1,1-Diarylalkane **63** nach kurzen Reaktionszeiten und in guten Ausbeuten isoliert werden (Abbildung 43).



**Abbildung 43 - Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Arylierung von Benzylalkoholen.**

Die Verwendung des chiralen (*S*)-1-Phenylethanol führt zu einer racemischen Mischung des zugehörigen Diarylalkans **63**, was eindeutig auf ein intermediär auftretendes Carbokation in dieser Reaktion schließen lässt.

Neben der intermolekularen Verknüpfung von Arenen und Benzylalkoholen konnte diese Methode auch intramolekular durchgeführt werden. So war es möglich, ausgehend von den tertiären Benzylalkoholen **64**, auf direktem Weg zu den Fluorenderivaten **65** zu gelangen (Abbildung 44).<sup>[103]</sup>

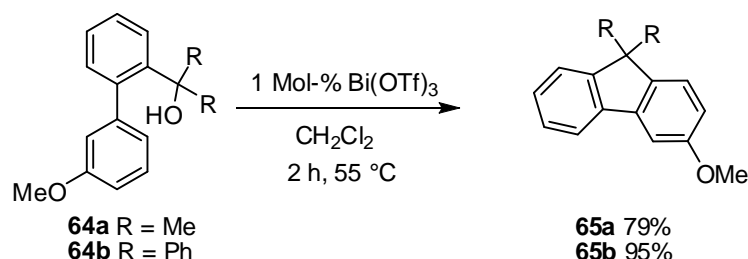


Abbildung 44 - Intramolekulare Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Arylierung.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es durch die Verwendung von 1 Mol-% Bi(OTf)<sub>3</sub> möglich war, das  $\beta$ -Hydroxyketon **66** in guten Ausbeuten zu dem 1,1-Diarylalkan **67** zu arylieren (Abbildung 45).

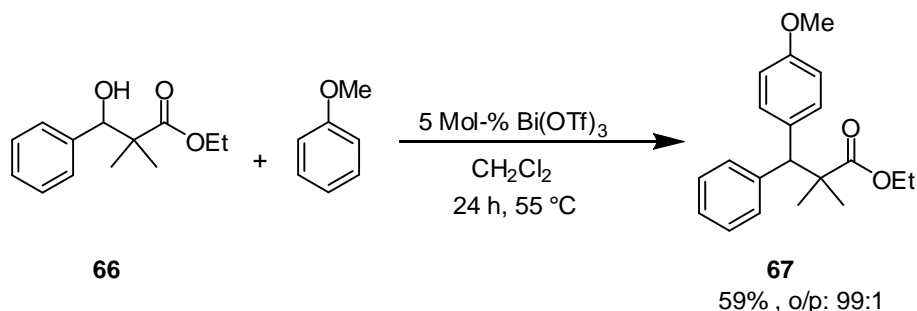


Abbildung 45 - Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Arylierung eines  $\beta$ -Hydroxyketons.

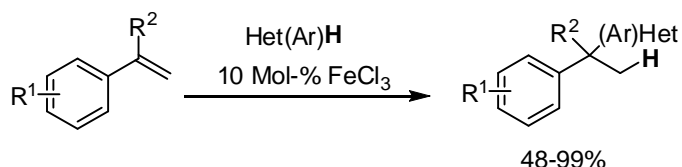
Aufbauend auf diesen Arbeiten sollten nun in der vorliegenden Arbeit, weitere Friedel-Crafts-artige Bismut(III)-katalysierte C-C-Knüpfungsreaktionen entwickelt werden.

## 4.2 Eine effiziente Metall-katalysierte Hydroalkylierung von Styrenen

Nachdem Benzylalkohole erfolgreich als elektrophile Reaktionspartner in der FC-artigen Alkylierung von Arenen eingesetzt werden konnten, sollten nun andere Elektrophile untersucht werden, um zu einer möglichst großen Substratbreite zu gelangen. Hier viel die Wahl zunächst auf Styrene und deren Derivate. Viele Styrene sind im Gegensatz zu Benzylalkoholen in verschiedenen Substitutionsmustern kommerziell erhältlich und eine entsprechende Hydroarylierungsprozedur würde sich

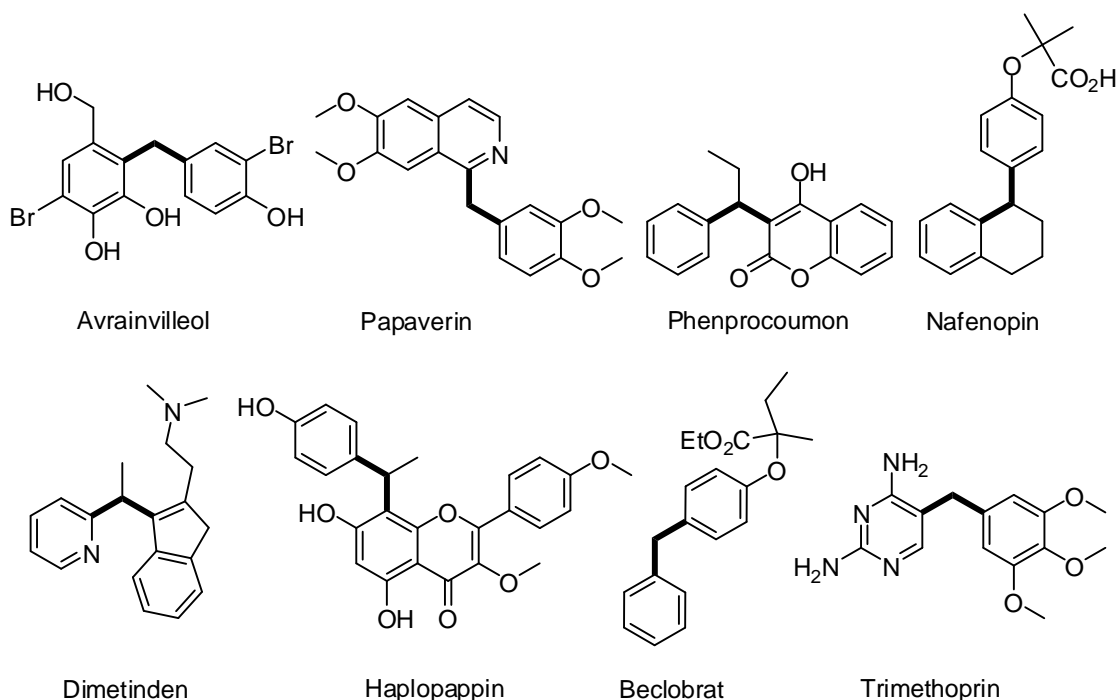


durch ihre exzellente Atomeffizienz von 100% auszeichnen. Während FC-artige Additionen von Arenen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen schon ausreichend untersucht wurden, gibt es für die katalytische Aktivierung von Styrenen nur sehr wenige Beispiele. So beschrieben Beller *et al.* 2006 eine  $\text{FeCl}_3$ -katalysierte FC-Alkylierung von Arenen mit Styrenderivaten unter der Verwendung von 10 Mol-%  $\text{FeCl}_3$  als Katalysator (Abbildung 46).<sup>[104]</sup>



**Abbildung 46 -  $\text{FeCl}_3$ -katalysierte Hydroarylierung von Styrenen.**

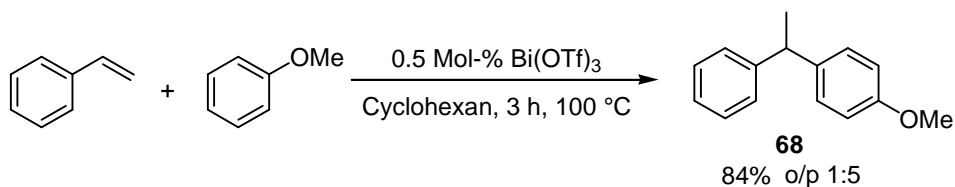
Die Unterentwicklung dieses Forschungsfeldes ist verwunderlich, wenn man bedenkt dass die auf diese Weise erhaltenen 1,1-Diarylalkane ein häufig vorkommendes Strukturmotiv in vielen Natur- und Arzneistoffen, wie z. B. Avrainvilleol, Beclobrat, Dimetinden, Phenprocoumon, Avrainvilleol, Trimethoprim, Haplopappin oder Nafenopin sind (Abbildung 47).



**Abbildung 47 - Biologisch aktive 1,1-Diarylalkane.**

Um diesen Missstand entgegen zu wirken, konzentrierten wir uns auf die Entwicklung einer neuen, Bi(III)-katalysierten Hydroarylierungsprozedur.

Nachdem anfängliche Versuche in der Reaktion zwischen Styren und 1-Phenylethanol vielversprechende Ergebnisse lieferten, wurden die optimalen Reaktionsbedingungen gesucht. Hierzu wurde die etwas schneller ablaufende Reaktion zwischen Anisol und Styren untersucht. Während andere Bismut(III)-Salze wie  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{BiBr}_3$  und  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  keinerlei Aktivität zeigten, konnte mit Hilfe von 0.5 Mol-%  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  das gewünschte 1,1-Diarylalkan **68** (Abbildung 48) in 84% Ausbeute isoliert werden. Als Lösemittel konnten sowohl Cyclohexan als auch Nitromethan verwendet werden. Obwohl in Nitromethan eine geringfügig höhere Ausbeute von 86% erzielt werden konnte, wurde aufgrund der besseren Verfügbarkeit und geringeren Toxizität Cyclohexan in den weiteren Studien verwendet. Die ortho / para Selektivität war in beiden Fällen gleich und lag bei 1:5. In anderen Lösemitteln wie Acetonitril, THF oder Dichlormethan konnte keinerlei Reaktion beobachtet werden.



**Abbildung 48 -  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -katalysierte Hydroarylierung von Styrol mit Anisol.**

Als Nächstes wurde die Reaktion von Styren mit verschiedenen substituierten Arenen untersucht (Tabelle 2). Neben Toluol und Xylol konnten unter anderem auch Phenol, Thiophen und 2-Methylthiophen (Tabelle 2, Nr. 6, 8 und 9) in dieser Reaktion eingesetzt werden. Dies war zunächst überraschend, da Bismut(III) für seine hohe Oxo- und Thiophilie bekannt ist, was zu einer Vergiftung des Katalysators hätte führen können. Die isolierten Ausbeuten sind dabei durchweg gut und die gewünschten 1,1-Diarylalkane konnten in Ausbeuten zwischen 50 und 84% isoliert werden. Furane konnten aufgrund ihrer hohen Polymerisationsneigung nicht erfolgreich eingesetzt werden.

Tabelle 2 - Bi(III)-katalysierte Hydroarylierung von Styrenen.

Nr.	Ar-H	Hauptprodukt	t [h]	p/o <sup>[a]</sup>	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>			3	5:1:1 <sup>[d]</sup>	72
2 <sup>[c]</sup>			4	1.2:1 <sup>[d]</sup>	50
3 <sup>[c]</sup>			4	10:1	71
4			2	7:1 <sup>[d]</sup>	71
5			3	5:1	84
6			3	3:1	78
7			2	5:1	72
8			2	3.3:1	65
9			2	10:3:1	66

<sup>a</sup> Bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR. <sup>b</sup> Isolierte Ausbeuten nach Kieselgelchromatographie. <sup>c</sup> 4 mL des Arens wurden als Lösemittel verwendet. <sup>d</sup> 1,3-Diphenylbut-1-en.

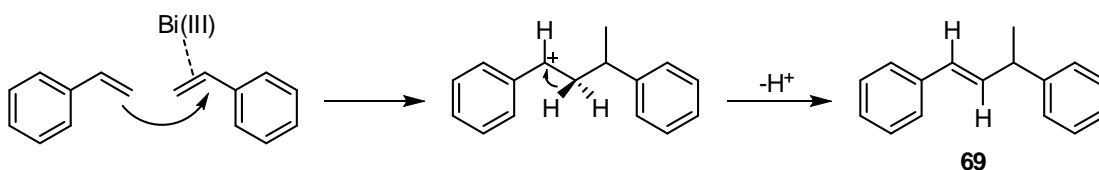
Tabelle 3 - FC-Alkylierung von Anisol mit verschiedenen Styrenderivaten.

Nr.	Styren	Hauptprodukt	t [h]	Selektivität <sup>[a]</sup>	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
1			3	5:1	84
2			8	20:1	89
3			24	6:1	81
4			20	20:1	73
5			24	10:1	76
6			16	10:1	67
7			8	99:1	42
8			24	99:1	78 <sup>[c]</sup>
9			3	11:1	92
10			3	20:1	62

<sup>a</sup> o/p, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR. <sup>b</sup> Isolierte Ausbeuten nach Kieselgelchromatographie. <sup>c</sup> Unter Verwendung von 5 Mol-% Bi(OTf)<sub>3</sub>

Ebenso verhielt es sich mit diversen Anilinderivaten. Hier führte vermutlich die zu hohe Nucleophilie des Stickstoffs zu einer Deaktivierung der Lewis-Säure.

Als häufigstes Nebenprodukt bei dieser Reaktion konnte eine Styren-Dimerisierung, die zu dem 1,3-Diphenylbut-1-en **69** führt, beobachtet werden. Diese Dimerisierung konnte weitgehend unterdrückt werden, indem die Styrenkonzentration in der Reaktionslösung durch stetiges Zutropfen gering gehalten wurde.



**Abbildung 49 - Bi(III)-katalysierte Styren-Dimerisierung.**

Abschließend wurde die Substratbreite im Hinblick auf das verwendete Styren untersucht. Unter Verwendung von 0.5 Mol-% Bi(OTf)<sub>3</sub> konnten verschieden substituierte Styrene mit Anisol umgesetzt werden (Tabelle 3). Neben ortho-, meta- und *para*-halogensubstituierten Styrenen, konnte hier sowohl Inden (Tabelle 3, Nr. 10) als auch Dihydronaphtalen (Tabelle 3, Nr. 6) mit einer isolierten Ausbeute von 62% bzw. 67% zur Reaktion gebracht werden. Dies könnte zu einer neuartigen Syntheseroute von Derivaten des Peroxisom Proliferators Nafenopin (Abbildung 47) führen. Außerdem gelang durch den Einsatz von  $\alpha$ -Methyl- und  $\alpha$ -Phenylstyren (Tabelle 3, Nr. 7 und 8) der Aufbau eines quartären Kohlenstoffatoms. Im Falle des  $\alpha$ -Phenylstyrens waren hier allerdings 5 Mol-% Bi(OTf)<sub>3</sub> nötig um das gewünschte Produkt in befriedigenden Ausbeuten zu isolieren.

### 4.3 Die direkte Metall-katalysierte Benzilylierung und Allylierung von 2,4-Pentandionen

Neben der FC-artigen Alkylierung von Arenen, ist die Funktionalisierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen eine der wichtigsten C-C-Knüpfungsreaktionen. Während Tsuji-Trost-artige Allylierungen von 1,3-Diketonen schon seit längerem bekannt sind,<sup>[105-107]</sup> gab es zu Beginn dieser Arbeit lediglich ein einziges Lewis-Säure-katalysiertes Beispiel für eine direkte Alkylierung von 1,3-Diketonen mit Benzylalkoholen.<sup>[108]</sup> Hier konnten Babas *et al.* zeigen, dass es unter Einsatz katalytischer Mengen  $\text{InCl}_3$  möglich ist sowohl verschiedene Allylalkohole, wie Zimtalkohol als auch 1-Phenylethanol oder Diphenylmethanol als elektrophile Reaktionspartner für die Alkylierung von 1,3-Diketonen und  $\beta$ -Ketoestern zu nutzen (Abbildung 50). Die 2-alkylierten 1,3-Dicarbonylverbindungen konnten nach 15h Reaktionszeit in guten Ausbeuten isoliert werden.

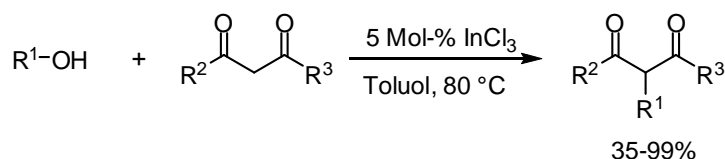


Abbildung 50.  $\text{InCl}_3$ -katalysierte Alkylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen

Aufbauend auf den zuvor beschriebenen Arbeiten, wurde nun eine Bi(III)-katalysierte Alkylierung von 2,4-Pentandionen untersucht. Die Verwendung von Benzyl- und Allylalkoholen sollte zu den entsprechenden benzylierten bzw. allylierten 1,3-Diketonen **70** und **71** führen (Abbildung 51).

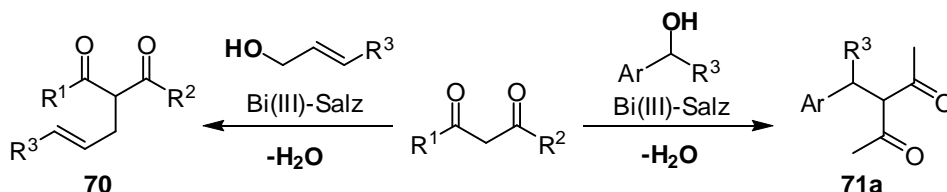
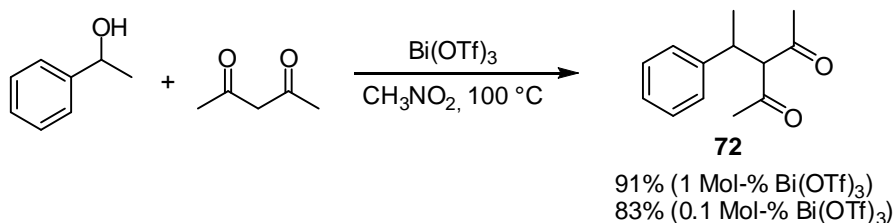


Abbildung 51 - Lewis-Säure katalysierte Funktionalisierung von 1,3-Diketonen.

Um die optimalen Reaktionsbedingungen zu finden, wurde zunächst die Reaktion von 1-Phenylethanol mit 2,4-Pentandion untersucht (Abbildung 52). Im Gegensatz zu der zuvor beschriebenen Hydroarylierungsprozedur, konnte diese Reaktion neben  $\text{Bi(OTf)}_3$  auch mit anderen Bismut(III)-Salzen wie  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{BiBr}_3$  oder  $\text{Bi(NO}_3)_3$  durchgeführt werden. Allerdings war  $\text{Bi(OTf)}_3$  immer noch die effizienteste Lewis-Säure. So konnte das benzylierte Pentandion **72** selbst unter Verwendung von

lediglich 0.1 Mol-%  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  mit einer Ausbeute von 83% isoliert werden. Allerdings verlängerte sich dadurch die Reaktionszeit von 3 auf 6 h, sodass im weiteren Verlauf dieses Projekts mit 1 Mol-%  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  weitergearbeitet wurde. Als bestes Lösemittel stellte sich erneut Nitromethan heraus. Reine Brønsted-Säuren, wie Trifluormethansulfonsäure oder Salzsäure zeigten keinerlei katalytische Aktivität.



**Abbildung 52 -  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -katalysierte Benzoylierung von 2,4-Pentandion.**

Nachdem die optimalen Reaktionsbedingungen gefunden worden waren, wurde das Substitutionsmuster der 1,3-Dicarbonylverbindungen untersucht. Neben dem zuvor beschriebenen Pentandion, konnte sowohl 1-Phenylbutan-1,3-dion (Tabelle 4, Nr. 2) als auch Dibenzoylmethan (Tabelle 4, Nr. 3) umgesetzt werden. Hierbei nahm die Reaktivität mit dem Aromatisierungsgrad der 1,3-Dicarbonylverbindung zu. So stieg die isolierte Ausbeute für die Reaktion mit 1-Phenylethanol von 91% (Tabelle 4, Nr. 1) auf 96% (Tabelle 4, Nr. 3).

**Tabelle 4 -  $\text{Bi}(\text{III})$ -katalysierte Benzoylierung verschiedener 1,3-Diketone.**

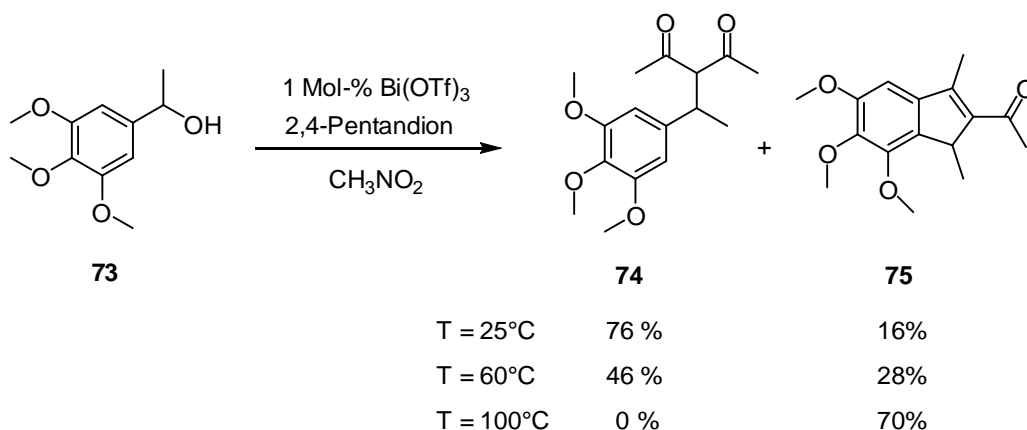
$\text{R}^1\text{COCH}_2\text{COCH}_2\text{R}^2 + \text{C}_6\text{H}_5\text{CH(OH)R}^3 \xrightarrow[\text{CH}_3\text{NO}_2, 100^\circ\text{C}]{1 \text{ Mol-\% Bi}(\text{OTf})_3} \text{R}^1\text{COCH}(\text{C}(\text{Ph})\text{R}^3)\text{COCH}_2\text{R}^2$

Nr.	2,4-Pentandion	Produkt	R <sup>3</sup>	kat. [Mol-%]	t [h]	Ausbeute [%]
1			H	1	18	58
			Me	1	3	91
2			H	1	8.5	72
			Me	5	5	93
3			H	1	6	84
			Me	5	3	96

Neben 1-Phenylethanol konnte auch der weniger reaktive Benzylalkohol eingesetzt werden. Die höhere Reaktivität des 1-Phenylethanol lässt sich leicht durch das

stabilere sekundäre Carbokation erklären, welches intermediär bei dieser Reaktion auftritt.

Die weiteren Untersuchungen konzentrierten sich auf verschieden substituierte 1-Phenylethanoole, welche leicht durch Reduktion der entsprechenden Acetophenone mit Natriumborhydrid erhalten werden konnten. Unter Verwendung von 1 Mol-%  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ , konnten sowohl elektronenarme, halogenierte Aromaten (Tabelle 5, Nr. 2 und 3), als auch ein extrem elektronenreiches Trimethoxyderivat (Tabelle 5, Nr. 7) zur Reaktion gebracht werden. 1-Phenylprop-2-en-1-ol (Tabelle 5, Nr. 6), welches sowohl als Benzyl, als auch als Allylalkohol angesehen werden kann, reagiert interessanterweise zum linearen Hauptprodukt. Die Reaktionszeiten waren in allen Fällen sehr kurz (2-4 h) und die 3-alkylierten Pentandione konnten in Ausbeuten zwischen 54% und 90% isoliert werden.



**Abbildung 53 - Bismut-katalysierte Inden Synthese.**

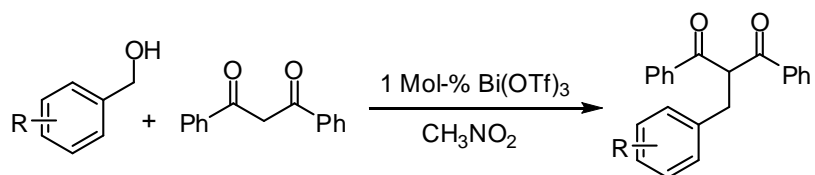
Bei der Reaktion zwischen dem Trimethoxybenzylalkohol **73** und 2,4-Pentandion trat eine bemerkenswerte Nebenreaktion auf. Hier wurde, abhängig von der gewählten Reaktionstemperatur, entweder das gewünschte benzylierte 1,3-Diketon **74** oder das hoch substituierte Inden **75** erhalten. Mechanistisch durchläuft diese Reaktion höchst wahrscheinlich zunächst das benzylierte 1,3-Diketon **74** (Abbildung 54). In dem darauf folgenden Schritt findet nun vermutlich ein nucleophiler Angriff des extrem elektronenreichen Aromaten an einen der beiden Carbonylkohlenstoffe statt. Das resultierende Carbinol (Abbildung 54, **I**) eliminiert anschließend unter den Lewis-sauren Bedingungen zu dem entsprechenden substituierten Inden **75**. Die doppelte Alkylierung des 1,3-Diketons wie sie in anderen Methoden beschrieben wird, wurde in diesem Fall nicht beobachtet. Malonsäureester, Malodinitril oder Acylessigsäureethylester konnten in dieser Reaktion eingesetzt werden.



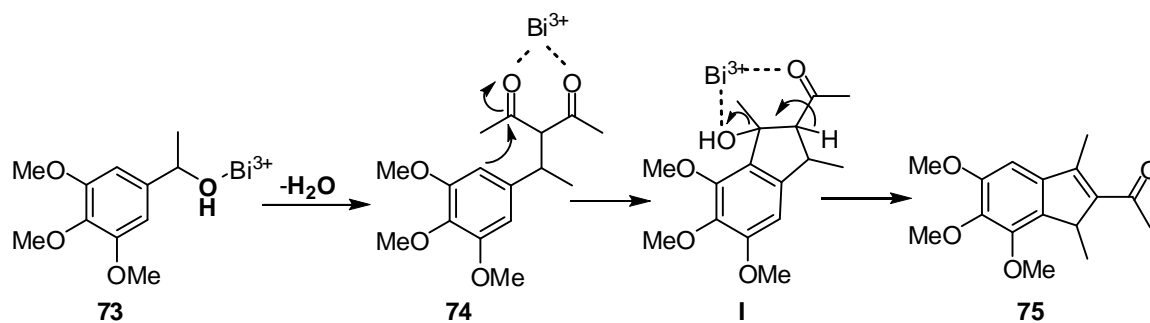
Tabelle 5 - Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Benzylisierung von 2,4-Pentandion.

Nr.	Benzylalkohol	Produkt	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1			100	3	90
2			100	4	84
3			100	4	65
4			100	4	87
5			100	3	85
6			100	2	54
7			RT	3 <sup>b</sup>	76
8			100	3	90

Tabelle 6- Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Benzylierung von Dibenzoylmethan.



Nr.	Alkohol	Produkt	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1			100	6	84
2			80	10	69
3			60	7	96
4			40	6	61
5			60	11	70


**Abbildung 54 - Möglicher Mechanismus der Bismut(III)-katalysierten Inden Synthese.**

Neben 1-Phenylethanol konnte auch Benzylalkohol als Elektrophil für diese Transformation genutzt werden. So wurden schließlich unter Verwendung von 1 Mol-%  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  verschiedene Benzylalkohole mit Dibenzoylmethan umgesetzt. Hierbei konnte insbesondere für den elektronenreichen Dimethoxybenzylalkohol die erforderliche Reaktionstemperatur von zuvor 100 °C auf nunmehr 40 °C herabgesetzt werden (Tabelle 6, Nr. 4). Die isolierten Ausbeuten dieser Reaktion lagen zwischen 61 und 96%. Weiterhin wurde versucht Zimtalkholderivate für die Alkylierung von 1,3-Diketonen zu nutzen. Hier gelang es durch den Einsatz von 1 Mol-%  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  die gewünschten 3-allylierten 1,3-Diketone in guten Ausbeuten zu isolieren. Interessanterweise zeigte sich kein Reaktivitätsunterschied zwischen freiem Zimtalkohol und Zimtacetat (Tabelle 7).

**Tabelle 7 - Allylierung von 1,3-Diketonen mit Zimtalkohol.**

Nr.	2,4-Pentandion	Produkt	R <sup>3</sup>	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1			H Ac	60 RT	5 4	62 55
2			H Ac	RT RT	5 5	73 70
3			H Ac	RT RT	5 4	62 78

Allerdings waren die Reaktionsbedingungen im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Benzylierungen wesentlich milder, da die Reaktion i. d. R. bei RT durchgeführt werden konnte.

#### 4.4 Eine Bismut(III)-katalysierte Hydroalkylierung von 2,4-Pentandionen

Hydroalkylierungen sind aufgrund ihrer hohen Atomeffizienz von großem Interesse für die organische Synthesechemie. In den letzten Jahren wurden verschiedene Methoden für die katalytische C-H Aktivierung von Alkenen und Alkinen entwickelt. Hierzu gehören die Addition von Olefinen an Acetophenone und aromatische Imine, oder verschiedene inter- und intramolekulare Arylierungen von Alkinen und Alkenen.<sup>[109,110]</sup>

Die Hydroalkylierung von Styrenen mit 1,3-Diketonen ist allerdings noch weitgehend unerforscht. So gibt es hier nur wenige, meist intramolekulare Methoden, die hauptsächlich auf Palladium, Silber oder Gold als Lewis-Säure Katalysator basieren.

Aufbauend auf den zuvor beschriebenen Ergebnissen der Bismut(III)-katalysierten Hydroarylierung von Styrenen und Benzylierung von 1,3-Diketonen wurde daher die Hydroalkylierung von 1,3-Diketonen mit aktivierten Doppelbindungen untersucht (Abbildung 55). Die besten Ergebnisse konnten unter Verwendung vom 5 Mol-%  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  in Nitromethan erzielt werden.

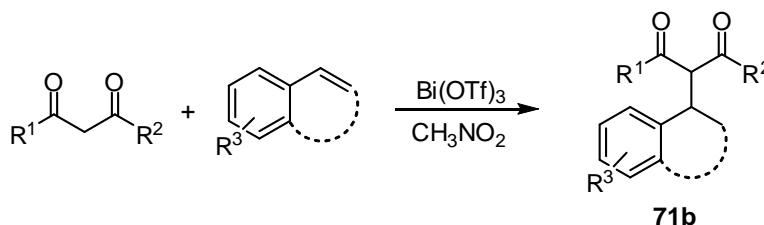


Abbildung 55 -  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -katalysierte Hydroalkylierung von 1,3-Diketonen.

Als nächstes wurden verschiedene 1,3-Diketone in der Reaktion mit Styren untersucht. Hier zeigte Dibenzoylmethan (Tabelle 7, Nr. 3) eine wesentlich höhere Aktivität als das vergleichbare Acetylacetonat (Tabelle 7, Nr. 1). Die gewünschten benzylierten Diketone konnten in allen Fällen in sehr guten Ausbeuten zwischen 81% und 88% nach Reaktionszeiten zwischen 2-5 h isoliert werden. Das Produkt des asymmetrisch substituierten 1-Phenylbutan-1,3-Dions (Tabelle 7, Nr. 2) konnte in einem Diastereomerenverhältniss von 1:1 isoliert werden. Andere 1,3-Dicarbonylverbindungen, insbesondere  $\beta$ -Ketoester oder Malonitrile, konnten hier nicht zur Reaktion gebracht werden. Anschließend wurden verschiedene Styrenderivate an der Reaktion mit 2,4-Pentandion untersucht. Hier konnten

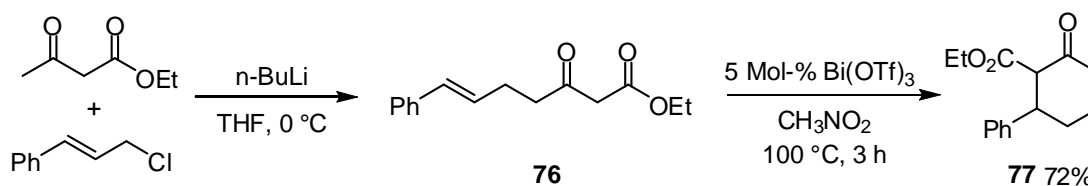
verschiedene ortho-, meta- und para-halogenierte Styrene erfolgreich zu den entsprechenden benzylierten Diketonen umgesetzt werden. Während ortho und para-Substitution keine großen Reaktivitätsunterschiede im Vergleich zum unsubstituierten Styren zeigten (Tabelle 8, Nr. 1-2 und 4-5), konnte das alkylierte meta-Chlorvinylbenzol (Tabelle 8, Nr. 3) erst nach 20h in einer Ausbeute von 41% isoliert werden.

**Tabelle 7 - Verschiedene 1,3-Diketone in der FC-artigen Hydroalkylierung von Styren.**

Nr.	2,4-Pentandion	Produkt	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1			80	2	81
2			100	4.5	88 <sup>a</sup>
3			60	5	81

<sup>a</sup>Diastereomerenverhältniss = 1:1

Neben Styrenen konnten auch Inden, Norbornen sowie Cyclopentadien zur Reaktion gebracht werden. Im Falle der aktivierten Doppelbindungen von Norbornen und Cyclopentadien musste allerdings Dibenzoylmethan als Nucleophil verwendet werden, um befriedigende Ausbeuten zu erhalten. Obwohl  $\beta$ -Ketoester in der intermolekularen Hydroalkylierungsreaktion keinerlei Aktivität zeigten, waren wir dennoch an der intramolekularen Hydroalkylierung interessiert. Daher wurde zunächst der  $\beta$ -Ketoester **76** ausgehend von Acetessigsäureethylester und Zimtchlorid synthetisiert und anschließend mit 5 Mol-%  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  versetzt. Nach 3 h konnte hierbei das gewünschte Cyclohexanonderivat **77** in 72% Ausbeute isoliert werden (Abbildung 56).



**Abbildung 56 -  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -katalysierte intramolekulare Hydroalkylierung eines  $\beta$ -Ketoesters.**

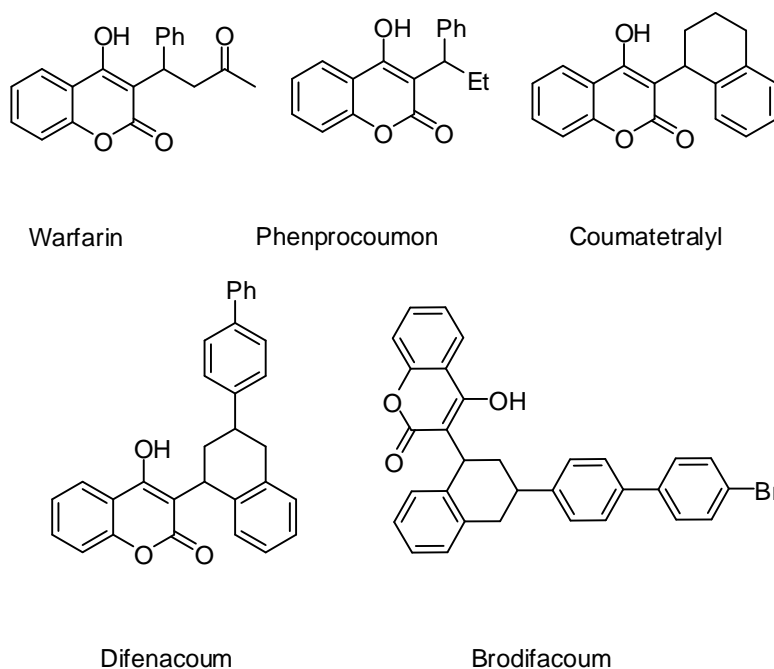
**Tabelle 8 - Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Hydroalkylierung verschiedener Styrenderivate mit 2,4-Pentandionen.**

Nr.	Styren	Produkt	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1			80	2	81
2			100	5	89
3			100	20	41
4			100	4	89
5			100	4	71
6			100	3	86
7			90	5	41 <sup>a</sup>
8			90	1.5	90
9			rt	4	45

<sup>a</sup>2,4-Pentandion (1 mL) wurde als Lösemittel verwendet

#### 4.5 Eine effiziente Synthese neuer Warfarinderivate

Coumarine, insbesondere 3-alkylierte 4-Hydroxycoumarine wie Warfarin, sind eine interessante Klasse biologisch aktiver Substanzen. Viele dieser Stoffklasse angehörenden Substanzen, hemmen den Vitamin K<sub>1</sub> Epoxid-Zyklus und verhindern somit die Blutgerinnung (Abbildung 57).



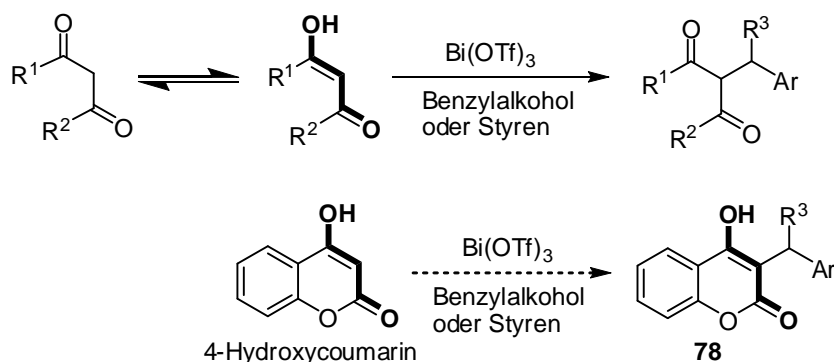
**Abbildung 57 - Verschiedene biologisch aktive Warfarinderivate.**

Obwohl Warfarine und dessen Derivate durch ihre blutgerinnungshemmenden Eigenschaften vielfach Anwendung in der Thrombosevorbeugung finden und in hohen Dosen effektive Rhodentizide darstellen, verläuft die Synthese immer noch unter sehr drastischen Reaktionsbedingungen (160 °C in konz. Schwefelsäure). Methoden, katalytische Mengen einer Lewis-Säure zu nutzen, um diese interessanten Verbindungen aufzubauen, sind dabei wenig bekannt.<sup>[111]</sup>

Da 4-Hydroxycoumarin im Grunde genommen ein verstecktes 1,3-Diketon darstellt, sollte es mit Hilfe katalytischer Mengen Bi(OTf)<sub>3</sub>, analog zu den zuvor beschriebenen Alkylierungsprozeduren für 2,4-Pentandione möglich sein, dieses durch die Verwendung von Benzylalkoholen oder Styrenen als Elektrophil in 3-Position zu alkylieren (Abbildung 58). In der Tat gelang es uns in ersten Versuchen mit Hilfe diverser Bi(III)-Salze, wie BiCl<sub>3</sub>, BiBr<sub>3</sub> oder Bi(OTf)<sub>3</sub>, 4-Hydroxycoumarin mit 1-Phenylethanol zum 3-benzylierten Hydroxycoumarin umzusetzen. Mit lediglich



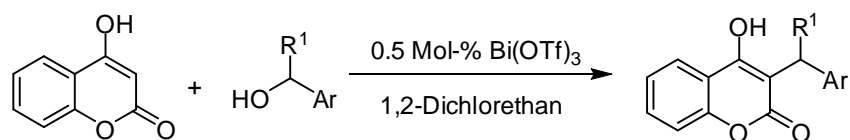
0.5 Mol-%  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  in 1,2-Dichlorethan als Lösemittel, konnte das gewünschte 3-alkylierte Hydroxycoumarin in 85% Ausbeute isoliert werden.



**Abbildung 58 - Strukturelle Ähnlichkeit zwischen 4-Hydroxycoumarin und 1,3-Diketonen.**

Mit diesen optimierten Bedingungen wurden nun verschieden substituierte 1-Phenylethanoole in der Reaktion mit 4-Hydroxycoumarin getestet (Tabelle 9). Die Methode toleriert hierbei sowohl elektronenziehende als auch elektronenschiebende Substituenten am aromatischen System des Benzylalkohols. In allen Fällen konnten die gewünschten 3-alkylierten 4-Hydroxycoumarine nach Reaktionszeiten von 3-6 h in guten Ausbeuten isoliert werden (bis 97%).

Um die Substratbreite noch weiter zu erhöhen, wurden zusätzlich Styrene als elektrophile Reaktionspartner für diese Transformation getestet (Tabelle 10). Diese Reaktion verlief ungleich schwieriger und so musste die Katalysatorbeladung auf 5 Mol-% erhöht werden, um durchweg gute Ausbeuten zu gewährleisten. Außerdem wurde nun Nitromethan anstelle von 1,2-Dichlorethan als Lösemittel eingesetzt. Hier konnten halogensubstituierte Styrene, als auch das elektronenreiche Methylstyren, eingesetzt werden. Weiterhin konnten Inden und Dihydronaphtalen als Elektrophile in dieser Reaktion verwendet werden. So war es ausgehend von Dihydronaphtalen und 4-Hydroxycoumarin möglich das Warfarinderivat Coumatetralyl in einem Schritt zu synthetisieren (Tabelle 10, Nr. 5).

**Tabelle 9 - Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Reaktion zwischen 4-Hydroxycoumarin und verschiedenen Benzylalkoholen.**


Nr.	R <sup>1</sup>	Ar	Produkt	t [h]	Ausbeute [%]
1	Me	Ph		5	89
2	Me	4-Br-Ph		8	61
3	Me	2-Naphtyl		5	93
4	Me	2-Me-Ph		3	88
5	Me	1-Naphtyl		6	60
6	Me	4-Biphenyl		5	80
7	Me	3,4,5-OMe-Ph		3	79
8	Et	Ph		4	62
9	Me	4-OMe-Ph		3	97

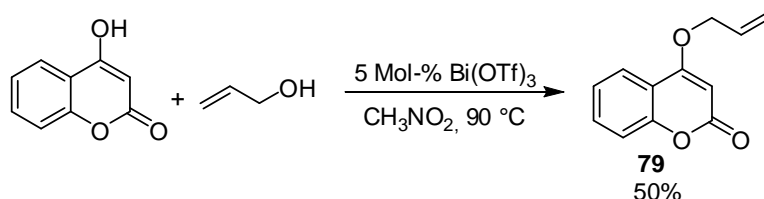
**Tabelle 10 - Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Hydroalkylierung von 4-Hydroxycoumarin mit verschiedenen aktivierten Doppelbindungen.**

Oc1ccc2c(c1)c(=O)oc2 + C=C
 $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{NO}_2]{5 \text{ Mol-\% Bi(OTf)}_3}$ 
Oc1ccc2c(c1)c(=O)c(C=C)c2

Nr.	Elektrophil	Produkt	t [h]	Ausbeute [%]
1			4	75
2			7	80
3			5	58
4			4	67
5			5	76
6			5	34
7			4	41
8			4	89

Außerdem konnten sowohl 1,3-Cyclohexadien als auch Cyclohexenon in der Alkylierung von 4-Hydroxycoumarin verwendet werden (Tabelle 10, Nr. 7 und 8).

Alle Versuche 4-Hydroxycoumarin in 3-Position mit Allylalkohol oder Allylacetat als Alkylierungsmittel zu Alkylieren scheiterten jedoch. Bei der  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -katalysierten Reaktion zwischen 4-Hydroxycoumarin und Allylalkohol konnte lediglich das O-allylierte Coumarin **79** in 50 % Ausbeute isoliert werden.



**Abbildung 59 - O-Alkylierung von 4-Hydroxycoumarin.**

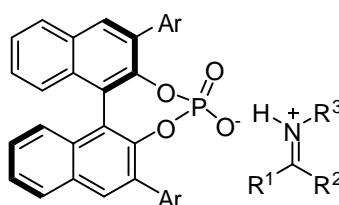
Dennoch sei zu erwähnen, dass dies die erste systematische Untersuchung zum Aufbau von 3-alkylierten 4-Hydroxycoumarinen unter Verwendung katalytischer Mengen einer Lewis-Säure darstellt.

---

## ***N*-Triflylphosphoramide - Starke Brønsted-Säuren**

---

Die asymmetrische Brønsted-Säure Katalyse ist ein wachsendes Feld innerhalb der nicht-kovalenten Organokatalyse. In diesem Zusammenhang werden vor allem chirale BINOL-Phosphorsäurediester als effiziente Katalysatoren eingesetzt.<sup>[112-115]</sup> Mit ihrem milden  $pK_a$ -Wert von ca. 1-2 sind BINOL-Phosphate weitgehend auf die Aktivierung relativ basischer Verbindungen, wie den prochiralen Aldiminen und Ketiminen, beschränkt (Abbildung 60).



**BINOL-Phosphate**

**Abbildung 60 - Chirale BINOL-Phosphate und ihre Aktivierung von Aldiminen und Ketiminen über ein chirales Kontaktionenpaar.**

Für die Säure-katalysierte Aktivierung von weit weniger basischen Carbonylverbindungen sind deutlich stärkere Säurefunktionalitäten nötig. Dennoch konnte bereits an der Säure-katalysierten Nazarov-Cyclisierung von Divinylketonen, an Baeyer-Villiger Oxidationen,<sup>[116]</sup> sowie an einer Aza-Ene-artigen Reaktion zwischen Ene-Carbamaten und Glyoxalaten<sup>[117]</sup> gezeigt werden, dass es prinzipiell möglich ist, Carbonylverbindungen durch chirale BINOL-Phosphate zu aktivieren. Allerdings wie das Beispiel der asymmetrischen Nazarov-Cyclisierung zeigte, oft mit geringerer Aktivität und schlechteren Enantiomerenüberschüssen im Vergleich zu höher aziden Systemen (Abbildung 61).<sup>[118]</sup> Eine Möglichkeit die Azidität von Phosphorsäurediestern zu erhöhen, ist die Einführung stark elektronenziehender Gruppen am Phosphoratom. Hierfür eignen sich im Speziellen Trifluormethansulfonate (Triflate, Tf).

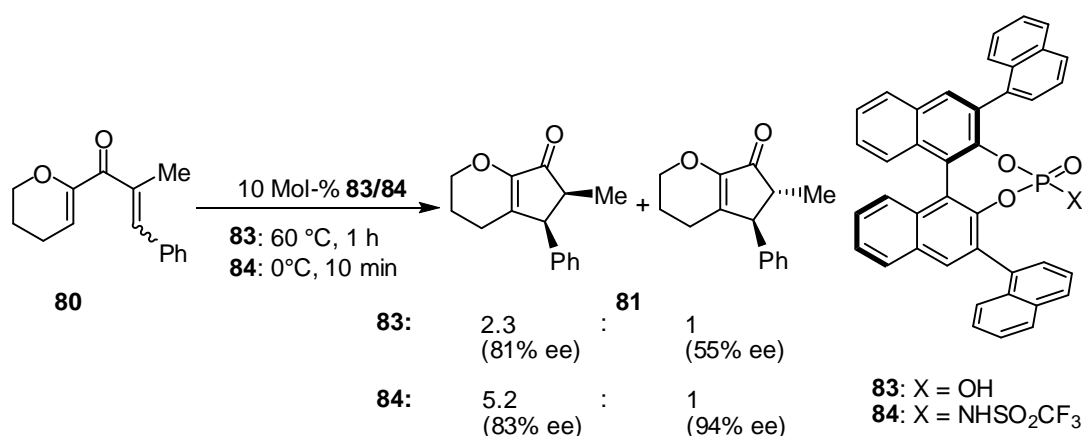


Abbildung 61 - Brønsted-Säure-katalysierte Nazarov-cyclisierung von Divinylketonen.

So ist beispielsweise bekannt, dass die Funktionalisierung von Benzoesäure **85** als Trifluormethansulfonamid **86** zu einer Verringerung des  $pK_a$ -Werts um mehr als neun Zehnerpotenzen (von 20.7 auf 11.06) führt. Darauf aufbauend besitzt das zugehörige Ditriflat **87** einen nochmals um mehr als vier Zehnerpotenzen verringerten  $pK_a$ -Wert von 6.17.<sup>[119]</sup> Ein ähnliches Bild ergibt sich für die Triflierung des *p*-Toluolsulfonsäureamids **88**. Hier verringert sich der  $pK_a$ -Wert für die monotriflierten Spezies **89** um acht Zehnerpotenzen von 16.3 auf 8.0 und der  $pK_a$ -Wert der ditriflierten Spezies **90** nochmals um mehr als vier Zehnerpotenzen auf 3.3 (Abbildung 62).<sup>[120]</sup>

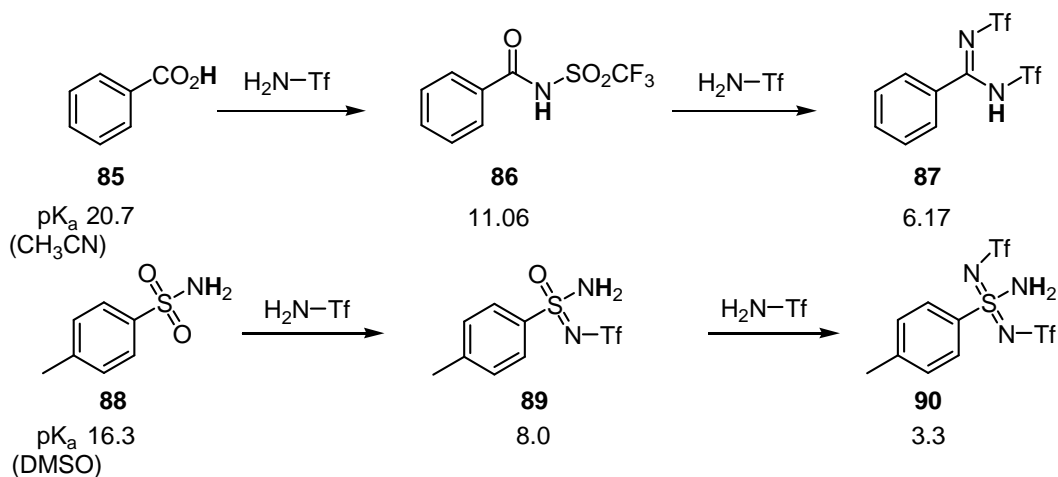
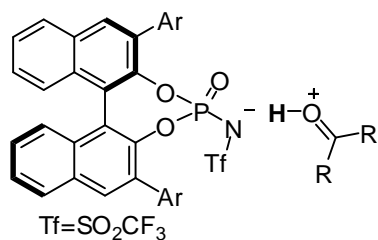


Abbildung 62 - Effekt der Triflat-Substitutionen auf den  $pK_a$ -Wert von X-H-aziden Verbindungen.

Adaptiert man dieses Substitutionsmuster auf BINOL-Phosphate, mit ihrem geschätzten  $pK_a$ -Wert von 1-2, so ergäbe sich für die entsprechenden *N*-Triflylphosphoramide ein  $pK_a$ -Wert von -6 bis -7. Man wäre also nun in einem Bereich, in dem es prinzipiell möglich erscheint, Carboxonium-Ionen aus den entsprechenden

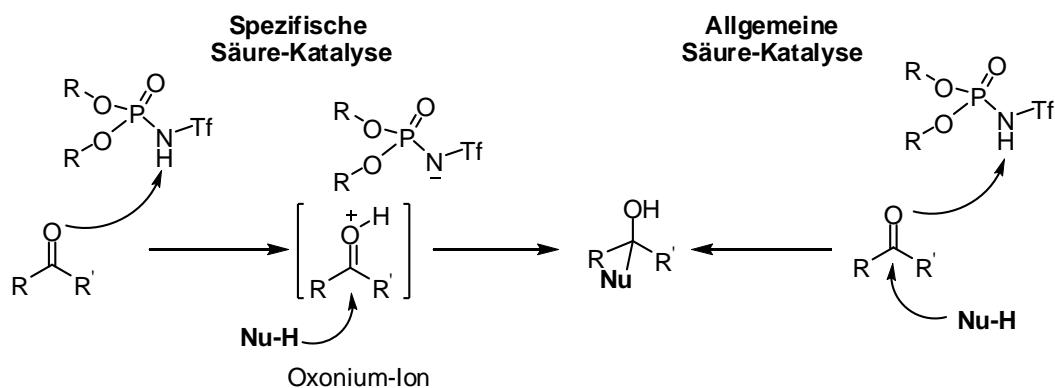
Carbonylverbindungen zu erzeugen und damit für einen nucleophilen Angriff empfänglich zu machen.



**BINOL-*N*-Triflylphosphoramide**

**Abbildung 63 - Potentielle Aktivierung von Carbonylverbindungen durch BINOL-*N*-Triflylphosphoramide.**

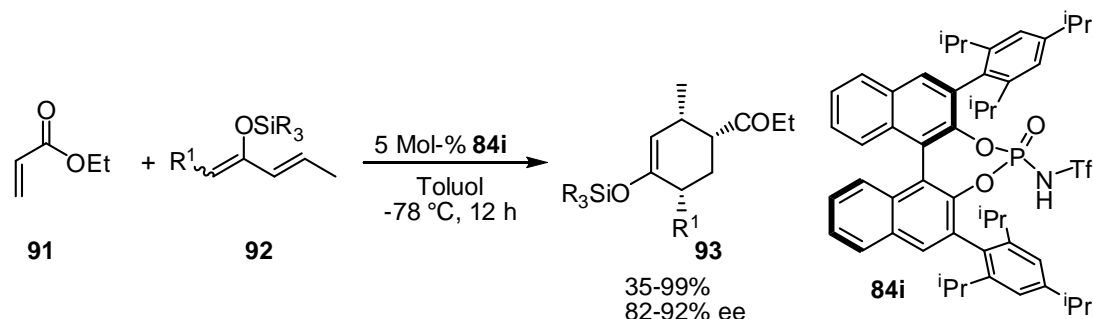
Es kann hierbei jedoch nicht genau definiert werden, inwieweit es sich, wie zuvor für BINOL-Phosphate beschrieben, um ein echtes Kontaktionenpaar handelt (Abbildung 63), oder ob es zu einer starken H-Brücken Wechselwirkung zwischen Katalysator und Carbonylverbindung kommt (Abbildung 64). Während es sich im ersten Fall, um eine spezifische Säure-Katalyse handelt, entspricht der zweite Fall einer allgemeinen Säure-Katalyse. Genauer betrachtet, besteht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der allgemeinen Säure Katalyse aus einer trimolekularen Reaktion zwischen Nucleophil, Elektrophil und der Brønsted-Säure. Das Proton wird hier also im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt von der Säure auf das Substrat übertragen, während das Proton im Falle der spezifischen Säure-Katalyse in einem vorgelagerten Schritt übertragen wird, wodurch es zur Ausbildung eines reaktiven, kationischen Intermediates kommt.



**Abbildung 64 - Brønsted-Säure-vermittelte Bildung von Carboxonium-Ionen.**

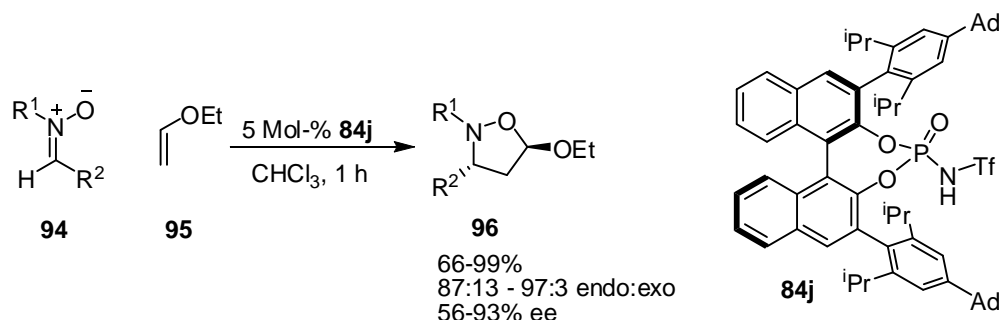
Das erste BINOL-basierte *N*-Triflylphosphoramid wurde 2006 von Yamamoto *et al.* synthetisiert und in der asymmetrischen Diels-Alder Reaktion von Vinyl-Ketonen **91** und Siloxydienen **92** eingesetzt. Unter Verwendung von 5 Mol-% des *N*-

Triflylphosphoramids **84i** konnten die substituierten Cyclohexenderivate **93** in sehr guten Ausbeuten und exzellenten Enantioselektivitäten von bis zu 92 % ee isoliert werden (Abbildung 65).<sup>[121]</sup>



**Abbildung 65 - N-Triflylphosphoramid-katalysierte Diels-Alder Reaktion.**

Wenig später wurde ebenfalls von Yamamoto et. al. eine 1,3-dipolare Cycloaddition von Diarylnitronen **94** mit Ethylvinylether **95** entwickelt. Um möglichst hohe Selektivitäten zu erhalten, wurde hier das Adamantyl-substituierte N-Triflylphosphoramid **84j** verwendet (Abbildung 66).<sup>[122]</sup>



**Abbildung 66 - N-Triflylphosphoramid-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition.**

Erst kürzlich publizierten Enders *et al.* eine N-Triflylphosphoramid-katalysierte Synthese von Isoindolinen **99**. In einer Eintopf Friedel-Crafts / aza-Michael-artigen Reaktion konnten, ausgehend von den  $\epsilon$ -Iminoenoaten **97** und den 5-substituierten Indolen **98**, die gewünschten Isoindoline in sehr guten Ausbeuten von bis zu 99% und Enantioselektivitäten von bis zu 90% ee isoliert werden (Abbildung 67). Hier aktiviert der Katalysator **84f** vermutlich zunächst das N-tosylierte Imin. Das nach dem nucleophilen Angriff des Indols entstehende sekundäre Amin greift anschließend in einer baseninduzierten aza-Michael-artigen Reaktion den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Methylester an.



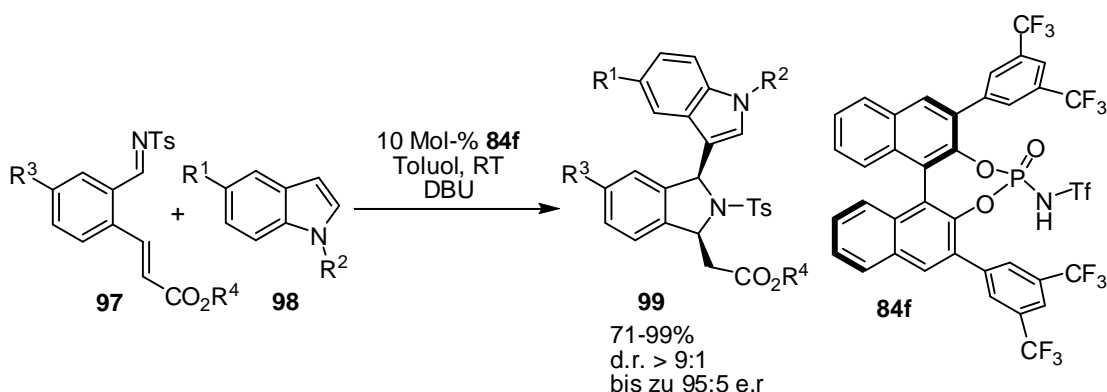


Abbildung 67 - *N*-Triflylphosphoramid-katalysierte Synthese von Isoindolinen.

Weiterhin konnte von unserer Gruppe eine durch das *N*-Triflylphosphoramid **84g** katalysierte En-Reaktion zwischen Styrenen und Trifluormethylpyruvat entwickelt werden (Abbildung 68). Die gewünschten  $\alpha$ -Hydroxyester konnten in guten Ausbeuten (bis zu 96%) und sehr hohen Enantioselektivitäten von bis zu 97% ee isoliert werden.

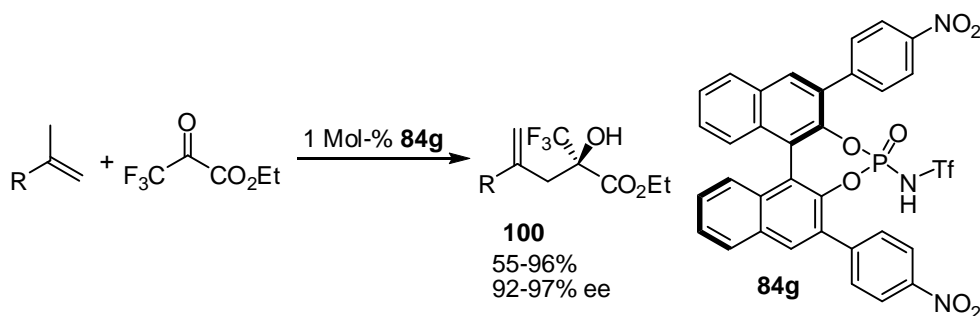


Abbildung 68 - *N*-Triflylphosphoramid-katalysierte En-Reaktion.

Die vier hier vorgestellten Arbeiten von Yamamoto, Enders und unserer Gruppe, sind neben den und im folgenden Teil dieser Doktorarbeit diskutierten Arbeiten, die bisher einzigen Beispiele für die Anwendung von BINOL-basierten *N*-Triflylphosphoramiden in der organischen Synthese, wobei zu Beginn der hier beschriebenen Ergebnisse nur die 1,3-dipolare Cycloaddition (Abbildung 65) und die asymmetrische Nazarov-cyclisierung (Abbildung 61) bekannt waren.

## 5.1 Die Synthese von N-Triflylphosphoramiden

Bevor man sich mit der Anwendung von N-Triflylphosphoramiden für diverse enantioselektive Transformationen beschäftigt, muss man sich zunächst mit deren Synthese auseinandersetzen. Um in verschiedenen Reaktionen ein Gefühl für deren Reaktivität zu erhalten, wurde zunächst das leicht zugängliche, achirale N-Triflylphosphoramid **101**, ausgehend von kommerziell erhältlichen Diphenylphosphoroxycchlorid, in einer Ausbeute von 74% synthetisiert (Abbildung 69).

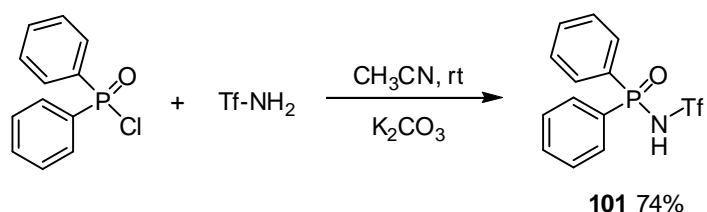
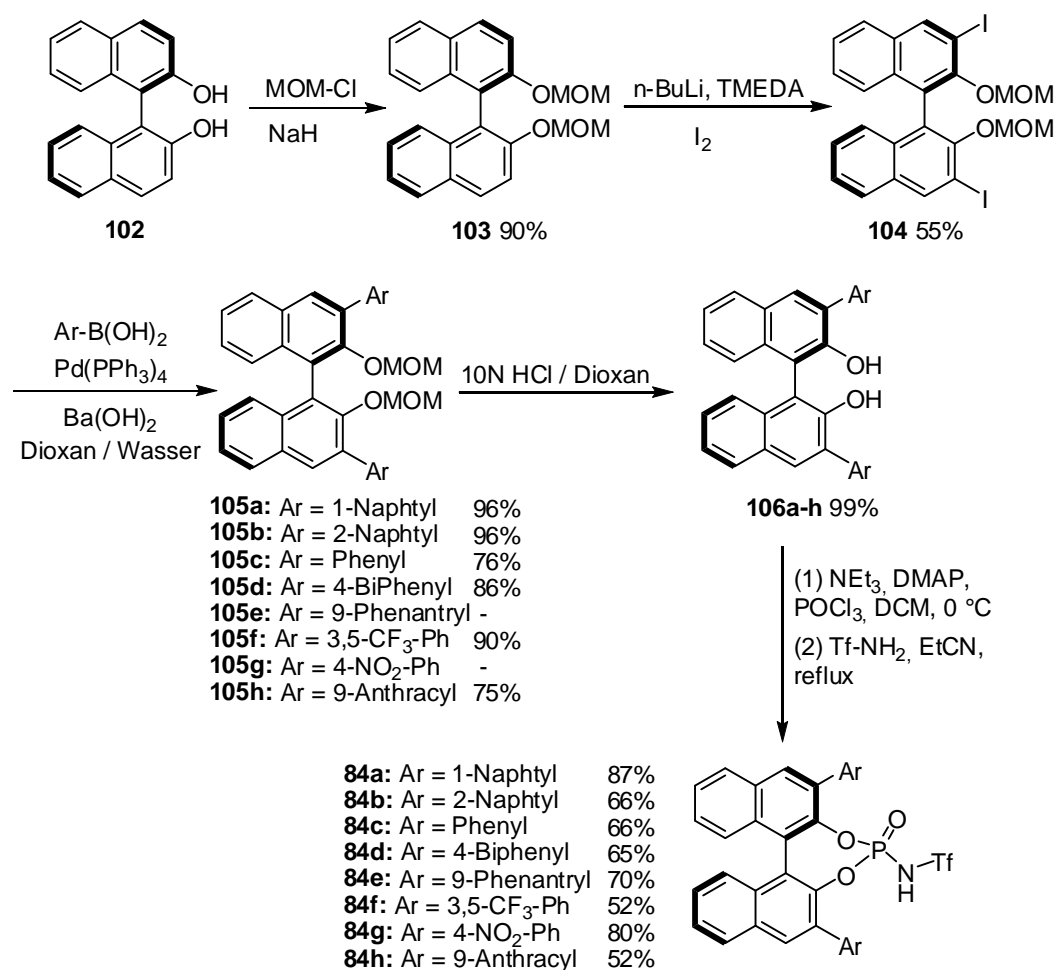


Abbildung 69 - Synthese des achiralen DPP-Phosphoramidats **101**.

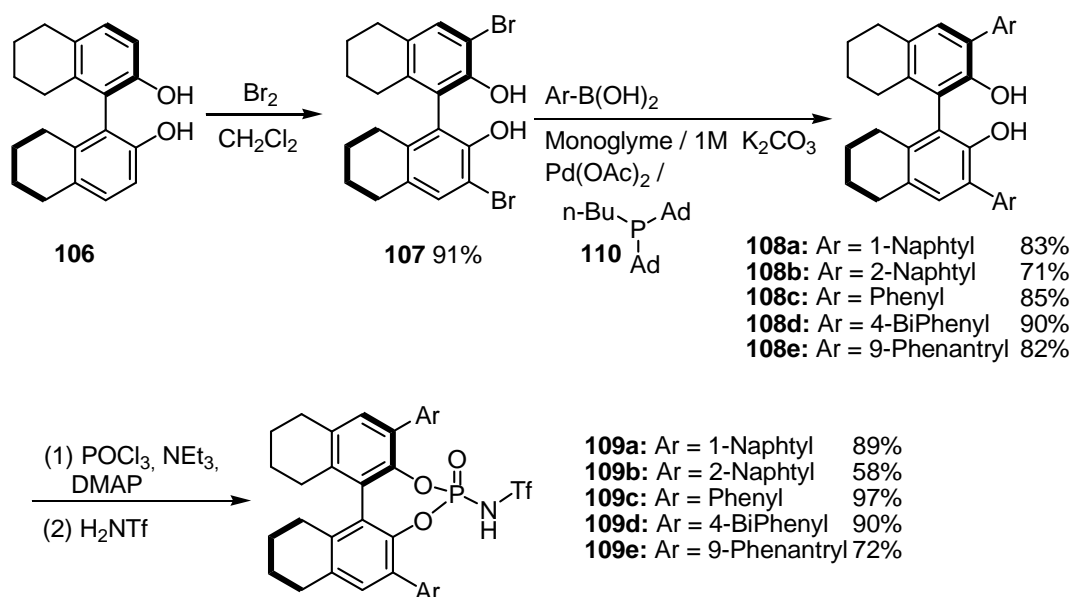
Für die auf BINOL basierenden N-Triflylphosphoramide wurde ein Syntheseweg beschrieben, der dem der bereits beschriebenen BINOL-Phosphorsäurediester sehr ähnelt und kurz vor Beginn unserer eigenen Arbeiten von Yamamoto *et al.* beschrieben wurde.<sup>[121]</sup> Es wurde hierbei von enantiomerenreinen (*R*)-BINOL **102** ausgegangen. Dieses wird zunächst mit MOM-Cl zu **103** doppelt geschützt und anschließend in 3,3'-Position iodiert. Während die MOM-Schätzung nahezu quantitativ verläuft, stellt die Halogenierung ein großes synthetisches Problem dar. Hier wird neben der gewünschten 3,3'-halogenierten Spezies, das entsprechende monohalogenierte MOM-BINOL beobachtet. Diese Produktmischung macht eine aufwändige säulenchromatografische Reinigung notwendig. Das 3,3'-iodierte MOM-BINOL **104** war bereits innerhalb der Arbeitsgruppe in großen Mengen verfügbar und wurde nicht selbst hergestellt. Es wurde schließlich in einer Suzuki-Kupplung unter Verwendung verschiedener Arylboronsäuren zu den entsprechenden 3,3'-arylierten BINOLen **105a-h** umgesetzt. Die Suzuki-Kupplung verlief in sehr guten isolierten Ausbeuten zwischen 75 und 96%. Die MOM-Schutzgruppe konnte anschließend unter sauren Bedingungen quantitativ entfernt werden. Die so erhaltenen 3,3'-arylierten BINOLE wurde nun in einer Eintopfprozedur zunächst mit Phosphoroxycchlorid (POCl<sub>3</sub>) und anschließend mit Trifluormethansulfonamid (Tf-NH<sub>2</sub>) versetzt (Abbildung 70). Die gewünschten N-Triflylphosphoramide **84a-h** konnten im letzten Schritt ebenfalls in guten Ausbeuten zwischen 52 und 87% isoliert werden. Auf diese Weise wurden in

dieser Arbeit insgesamt acht verschiedene 3,3'-arylierte BINOL-*N*-Triflylphosphoramide **84a-84h** synthetisiert.



**Abbildung 70 - Synthese der BINOL-*N*-Triflylphosphoramide.**

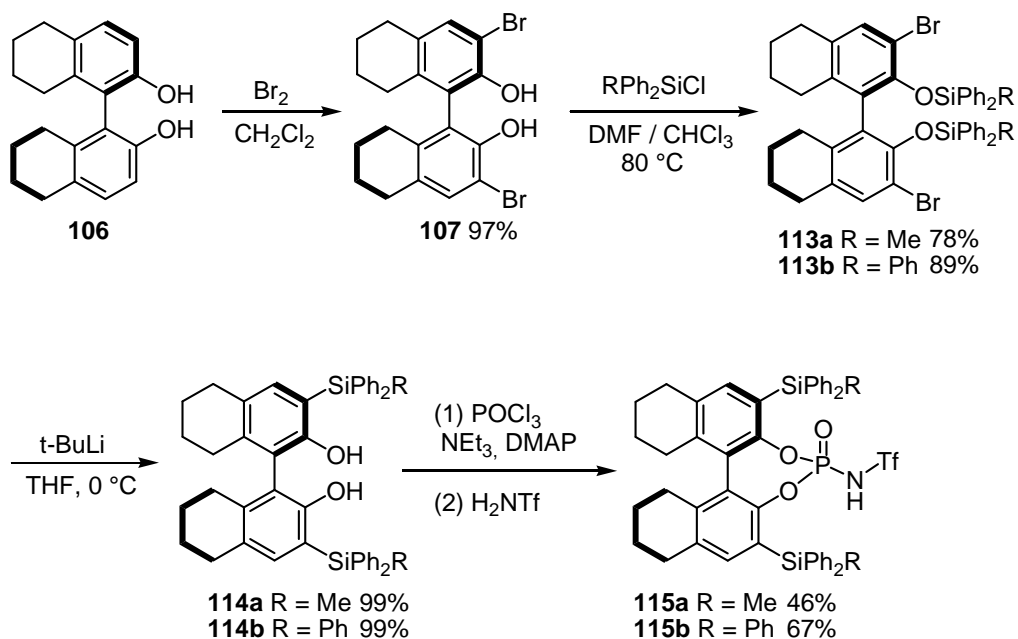
Um sich die aufwändige MOM-Schutzung der oben beschriebenen Syntheseroute zu ersparen und eine alternative Halogenierungsprozedur zu finden, sollte innerhalb dieser Arbeit ein effizienterer Syntheseweg zu den gewünschten *N*-Triflylphosphoramiden gefunden werden. Kürzlich publizierten Beller *et al.* eine Arbeit, in der es möglich war, ungeschütztes 3,3'-Brom-H<sub>8</sub>-BINOL unter Verwendung eines Adamantylphosphins und Pd(OAc)<sub>2</sub> direkt mit der entsprechenden Boronsäure zu kuppeln.<sup>[123]</sup> Da sich die H<sub>8</sub>-Derivate im Hinblick auf deren Reaktivität und Selektivität nicht sonderlich von ihren ungesättigten Analoga unterscheiden,<sup>[124,125]</sup> beschlossen wir diese neue Reaktionsmethode zu nutzen, um schnell zu einer Reihen von 3,3'-H<sub>8</sub>-BINOLen zu gelangen. Die so durchgeführte Synthese ist zwei Schritte kürzer als die ursprüngliche Sequenz, verwendet keine Schutzgruppe und die Bromierung des H<sub>8</sub>-BINOLs verläuft nahezu quantitativ (Abbildung 71).



**Abbildung 71 - Effizienter Zugang zu 3,3'-arylierten H<sub>8</sub>-BINOL-N-Triflylphosphoramiden.**

Die direkte Suzuki-Kupplung wird mit 4 Mol-% Pd(OAc)<sub>2</sub> und 5 Mol-% des Adamantylphosphins **110** durchgeführt und die gewünschten 3,3'-arylierten H<sub>8</sub>-BINOLE konnten in sehr guten Ausbeuten isoliert werden (71% - 90%). Die anschließende Amidierung verläuft, abhängig von dem jeweiligen 3,3'-Arylrest, ebenfalls in guten bis sehr guten isolierten Ausbeuten zwischen 58 und 89%. Insgesamt konnten die H<sub>8</sub>-N-Triflylphosphoramide **109a** - **109e** in einer Gesamtausbeute von 37% - 73% synthetisiert werden. Die Gesamtausbeuten der vollständig ungesättigten N-Triflylphosphoramide lagen bisher zwischen 19% und 41%.

Neben den 3,3'-Arylderivaten wurden im weiteren Verlauf dieser Arbeit 3,3'-silyl substituierte N-Triflylphosphoramide synthetisiert. Da die C-Si Bindung mit 1.87 Å etwas länger ist, als eine C-C-Einfachbindung (1.47 Å) wurde hier ein erweiterter sterischer Anspruch vermutet. 3,3'-silylierte BINOLE wurden als erstes von Yamamoto *et al.* beschrieben und als sterisch anspruchsvolle Metall-Liganden verwendet.<sup>[126]</sup> Das entsprechende 3,3'-silylierte BINOL-Phosphat konnte bereits erfolgreich von MacMillan *et al.* in der reduktiven Aminierung von Acetophenonen mit Hantzsch-Dihydropyridin eingesetzt werden.<sup>[127]</sup> Hier zeigte die silylierte Brønsted-Säure einen bemerkenswerten Selektivitätsvorteil gegenüber den zuvor beschriebenen 3,3'-arylierten Derivaten.



**Abbildung 72 - Synthese der 3,3'-silylierten H<sub>8</sub>-BINOL-*N*-Triflylphosphoramide.**

Die Syntheseroute der 3,3'-silylierten *N*-Triflylphosphoramide unterscheidet sich allerdings deutlich von der zuvor beschriebenen. Hier wurde erneut von dem partiell gesättigten H<sub>8</sub>-BINOL **106** ausgegangen. Das 3,3'-bromierte-H<sub>8</sub>-BINOL **107** wird hier an den beiden Hydroxyfunktionen mit einer Silylschutzgruppe versehen. Mit Hilfe von tert-Butyllithium wird nun in einer Brook-artigen Umlagerung der Silylrest der Hydroxyfunktionen auf die 3,3'-Positionen des H<sub>8</sub>-BINOLs übertragen. Als letzter Schritt folgt nun wie bereits zuvor beschrieben die Synthese des *N*-Triflylphosphoramids mit POCl<sub>3</sub> und Tf-NH<sub>2</sub>. Die beiden Diphenylmethyl- und Triphenylsilyl-substituierten *N*-Triflylphosphoramide konnten dabei in 46% und 67% Ausbeute isoliert werden. Insgesamt wurden die hier vorgestellten Synthesen im Multigramm Maßstab durchgeführt.

## 5.2 Die Struktur BINOL-basierter N-Triflylphosphoramide

Die ersten BINOL-basierten N-Triflylphosphoramide wurden zwar bereits 2006 von Yamamoto *et al.* in ihrer Synthese und ersten Anwendungen beschrieben, deren genaue Struktur in Lösung und im Festkörper war jedoch nicht bekannt. In dieser Arbeit ging es daher neben der Synthese und der Anwendung von N-Triflylphosphoramiden um die Frage, ob es sich bei den zuvor beschriebenen Strukturen wirklich um die freien Säuren handelt, oder um deren Metallsalze. Da weder NMR-, noch massenspektroskopische Untersuchungen verlässliche Informationen über eventuell vorliegende Metallkomplexe lieferten, wurden verschiedene Kristallisationsansätze unternommen. Tatsächlich kristallisierte das 2-Naphthyl-substituierte N-Triflylphosphoramid aus Dioxan in feinen, weißen Nadeln aus.

Die Röntgenstrukturanalyse des Einkristalls ergab allerdings nicht wie erhofft die freie Säure, sondern das entsprechende Kalziumsalz (Abbildung 73). Ein Kalziumatom befindet sich hierbei in einer pentagonal-bipyramidalen Ligandensphäre, in der sich zwei N-Triflylphosphoramide, sowie ein Wassermolekül in der pentagonalen Ebene und zwei Dioxanmoleküle in der axialen Ebene befinden (letztere wurden der Übersichtlichkeit halber nicht abgebildet).

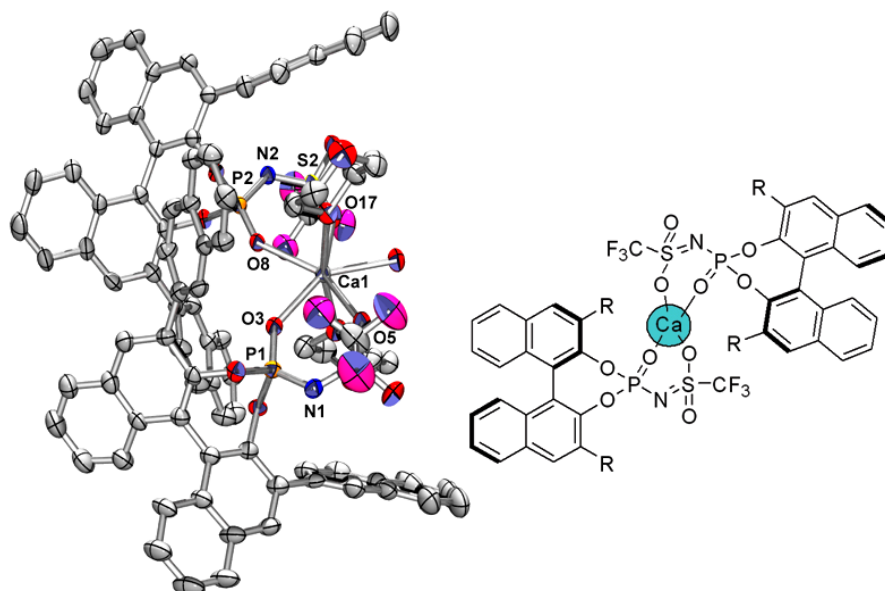
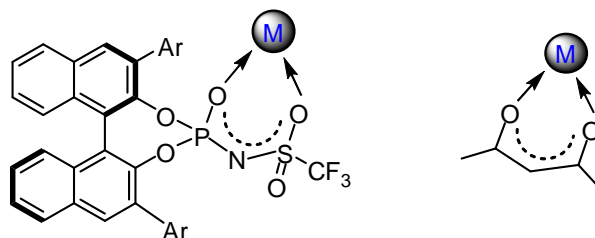


Abbildung 73 - Kristallstruktur des Kalziumsalzes eines substituierten N-Triflylphosphoramids (R = 2-Naphthyl). Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Das sich in diesem Fall das *N*-Triflylphosphoramid als hervorragender Chelatligand herausstellt ist aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu Acetylacetonaten, für die dieses Chelatisierungsverhalten lange bekannt ist, nicht verwunderlich (Abbildung 74).

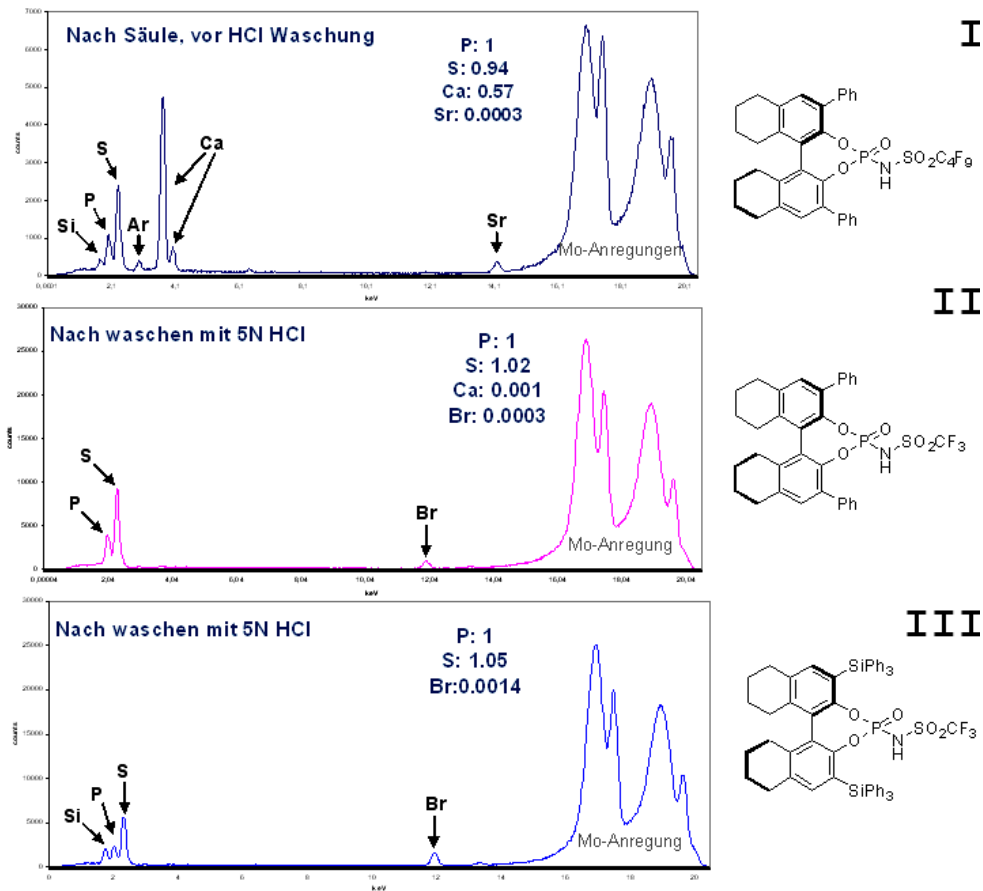


**Abbildung 74 - Mögliche Chelatisierung eines *N*-Triflylphosphoramids.**

Die P=O Bindungslänge beträgt im Kristall 1.47 Å und liegt damit noch unterhalb der theoretischen Bindungslänge einer P=O Doppelbindung von 1.52 Å. Die an das Kalzium koordinierende S=O Bindungslänge liegt bei 1.46 Å und liegt ebenfalls unterhalb der theoretischen S=O Doppelbindungslänge von 1.50 Å. Allerdings ist sie etwas länger als die nicht-koordinierende S=O Bindung (1.42 Å). Man könnte also zunächst annehmen, dass sich sowohl das Phosphat, als auch das Sulfonamid in der entsprechenden Ketoform befinden. Betrachtet man allerdings die Bindungslängen der N-P und N-S Bindungen, so muss man diese These überdenken. Sowohl die N-P Bindung des *N*-Triflylphosphoramids (1.61 Å), als auch die N-S Bindung (1.54 Å) sind deutlich kürzer als die theoretischen P-N und S-N Einfachbindungen (1.80 Å und 1.74 Å). Der Ca-O Abstand beträgt 2.35 (O8-Ca1) bzw. 2.46 Å (O5-Ca1) und ist damit für den koordinierenden P=O Sauerstoff etwas kürzer als für den koordinierenden S=O Sauerstoff. Es liegt also vermutlich, ähnlich wie bei Acetylacetonaten, ein Gleichgewicht zwischen Keto- und Enolform vor (Abbildung 74).

Nun musste dennoch nachgewiesen werden, ob die zuvor synthetisierten *N*-Triflylphosphoramide alle Kalzium enthielten, oder ob es im Falle dieser Kristallstruktur eher zufällig zu einer Kalziumeinlagerung gekommen ist. Hierbei ist zunächst ein Aufreinigungsdetail im letzten Schritt der *N*-Triflylphosphoramide genauer zu beschreiben: Um die volle Aktivität des Brønsted-Säure Katalysators zu gewährleisten, ist es nötig das *N*-Triflylphosphoramid nach säulenchromatographischer Reinigung nochmals in einem organischen Lösemittel wie z. B. Dichlormethan oder Diethylether aufzunehmen und die Lösung zweimal kräftig mit 5N HCl zu waschen. Der Katalysator hat dabei vor und nach dem Waschen nicht nur eine veränderte Aktivität sondern auch eine völlig andere Konsistenz. Vor dem Waschen liegt gewöhnlich ein schneeweißer, amorpher Feststoff vor, der beim

entfernen des Eluenten unter Vakuum ausfällt. Nach dem Waschen wird zunächst ein Öl erhalten, welches nach intensivem Trocknen unter Hochvakuum zu einem cremefarbenen Schaum wird. Die Vermutung lag also nahe, dass es sich bei der Verbindung vor dem Waschen um ein Alkali-, oder Erdalkalimetallsalz des *N*-Triflylphosphoramids handelt und die freie Säure erst durch die anschließende HCl-Waschung freigesetzt wird. Um diese Hypothese zu überprüfen wurden TXRF (Total Reflection X-Ray Fluorescence) Messungen, vor und nach dem Waschen mit HCl, durchgeführt.



**Abbildung 75 - TXRF-Messungen verschiedener *N*-Triflylphosphoramide vor und nach der Waschung mit 5N HCl (Einheiten: X-Achse: keV; y-Achse: counts). Die Messungen wurden in Zusammenarbeit mit dem AK Prof. Kolbesen auf einer TXRF Extra IIA durchgeführt.**

Bei der TXRF-Methode werden Elektronen aus der S-Schale eines bestimmten Elements durch sehr energiereiche Molybdän  $K_{\alpha}$  Strahlung entfernt. Elektronen höher liegender Niveaus (meist der K-Schale und L-Schale) relaxieren in diese Elektronenlücke und emittieren dabei ihrerseits Röntgenstrahlung. Diese ist spezifisch für jedes Element und es besteht somit die Möglichkeit, vor allem schwerere Elemente einer unbekannt Probe im ppm-Bereich nachzuweisen.



Es wurden insgesamt drei verschiedene Proben untersucht. Ein *N*-Triflylphosphoramid vor der HCl-Waschung (**I**), also direkt nach einer Kieselgelsäule, eines nach der HCl-Waschung (**II**) und zur Sicherheit das 3,3'-silylierte *N*-Triflylphosphoramid **115b** (**III**), da dieses im weiteren Verlauf dieser Arbeit die am häufigsten genutzte Brønsted-Säure war. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Abbildung 75 dargestellt. Im obersten der drei Spektren (**I**), sind eindeutig die zwei Kalzium  $K_{\alpha}$  und  $K_{\beta}$ -Banden bei 3.6 keV und 4.01 keV zu erkennen.

Weiterhin findet man die 2.01 keV und 2.03 keV die entsprechenden Phosphor und Schwefel  $K_{\alpha}$ -Banden. Das Verhältnis Ca:P:S liegt bei 0.57:1:1, was sich sehr gut mit dem in der Einkristallstruktur beobachteten Struktur des Kalziumsalzes deckt. Proben, (Abbildung 75, **II**, **III**), die nach der finalen HCl-Waschung untersucht wurden, zeigten dabei keinerlei Spuren von Kalzium und ebenso wenig konnten andere evtl. im Verlauf der Synthese mitgeschleppten Schwermetalle wie z. B. Palladium nachgewiesen werden. Es wurden lediglich Spuren (0.14%) Brom in den Proben gefunden. Es kann also daraus geschlossen werden, dass zunächst ein Kalziumsalz vorliegt, welches durch das Waschen mit HCl in die freie Säure überführt wird. Das Kalzium in der gemessenen Einkristallstruktur ist vermutlich auf Verunreinigungen des verwendeten Kieselgels zurückzuführen.

Die Probe des 3,3'-silylierten *N*-Triflylphosphoramids (Abbildung 75, **III**) enthielt ebenfalls keine unerwünschten Metallverunreinigungen.

### 5.3 Brønsted-Säure-katalysierte nucleophile Substitution von ungesättigten Carbonylverbindungen

Die FC-artige Alkylierung elektronenreicher Arene mit ungesättigten Carbonylverbindungen ist eine wichtige Reaktion für die organische Synthese, da sich auf diese Weise viele Natur- und Arzneistoffe aufbauen lassen. Hier interessierte uns insbesondere die Alkylierung von Indolderivaten mit  $\beta,\gamma$ -ungesättigten  $\alpha$ -Ketoestern, da Indole ein häufig anzutreffendes Grundgerüst in vielen Naturstoffen darstellen und  $\alpha$ -Ketoester in vielfältiger Weise beispielsweise zu den entsprechenden  $\alpha$ -Aminosäuren oder  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren weiter funktionalisiert werden können. Bisher gingen alle Bemühungen, Indole enantioselektiv an ungesättigte Carbonylverbindungen zu addieren stets von Übergangsmetallkomplexen<sup>[58,128]</sup> oder chiralen sekundären Aminen aus.<sup>[81]</sup> Eine hoch enantioselektive, Brønsted-Säure katalysierte Aktivierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen war bisher nicht bekannt.

Kürzlich gelang uns die Aktivierung von Carbonylverbindungen mit Hilfe chiraler Brønsted-Säuren, welche erstmals in der enantioselektiven Nazarov-Cyclisierung eingesetzt werden konnten (Abbildung 76). Hier war es möglich, durch den Einsatz von 2 Mol-% des chiralen *N*-Triflylphosphoramids **84e** die Elektrozyklisierung verschiedener Divinylketone **80** zu den entsprechenden Cyclopentenonen **81** in hohen Ausbeuten und exzellenten Enantioselektivitäten von bis zu 93% ee zu katalysieren.

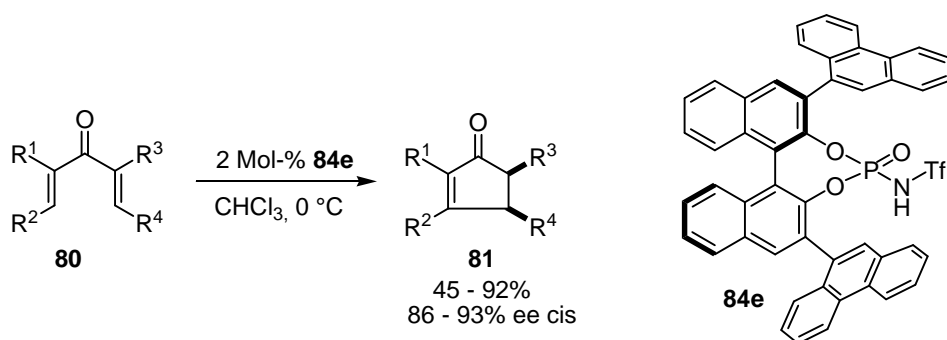
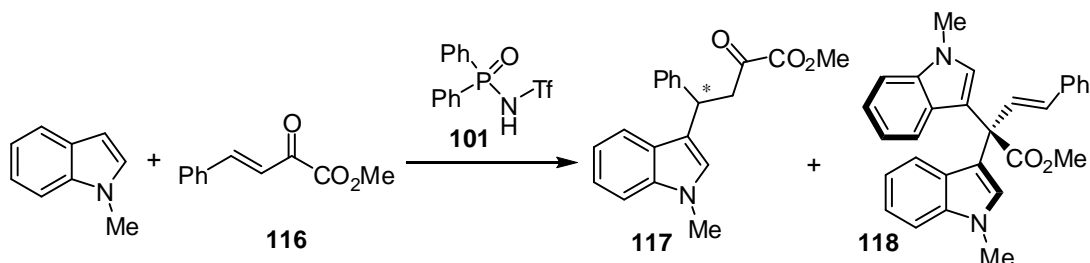


Abbildung 76 - Brønsted-Säure-katalysierte Nazarov-Cyclisierung von Divinylketonen.

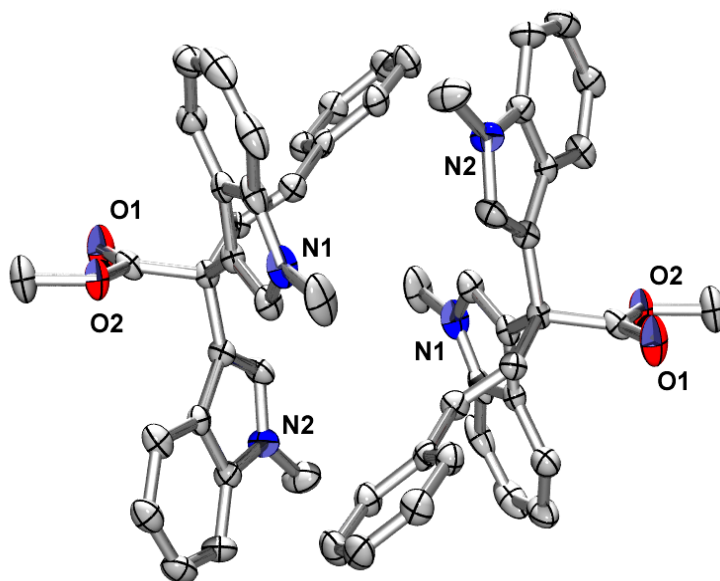
Daher erschien es möglich, durch den Einsatz chiraler *N*-Triflylphosphoramide andere Carbonylverbindungen, wie  $\beta,\gamma$ -ungesättigte  $\alpha$ -Ketoester nicht-kovalent für eine FC-artige Alkylierung mit Indol zu aktivieren.

Dabei wurde zunächst die Reaktion von *N*-Methylindol mit dem  $\alpha$ -Ketoester **116** untersucht. Während schwache Brønsted-Säuren, wie Diphenylphosphat oder Benzoesäure keinen Umsatz ergaben, wurde unter Verwendung des achiralen *N*-Triflylphosphoramids **101** eine Reaktion der beiden Edukte beobachtet (Abbildung 77).



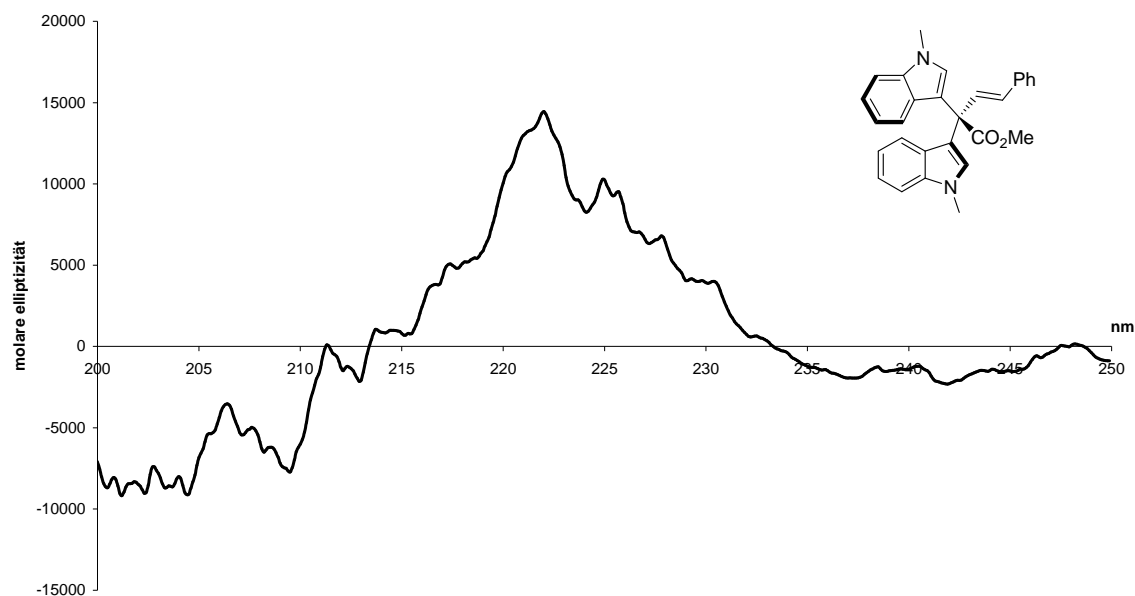
**Abbildung 77** - Brønsted-Säure-katalysierte Reaktion zwischen *N*-Methylindol und einem  $\beta,\gamma$ -ungesättigten  $\alpha$ -Ketoester.

Allerdings wurde das gewünschte 1,4-Additionsprodukt **117** nur in Spuren erhalten. Als Hauptprodukt konnte dagegen das Bisindol **118** isoliert werden (Abbildung 77). Brønsted-Säure-katalysierte Synthesen von Bisindolen sind hinlänglich bekannt und eigentlich nichts Außergewöhnliches. Allerdings zeigte dass hier synthetisierte Bisindol unerwartet eine Atropisomerie, die vermutlich durch die hohe Rotationsbarriere entlang der beiden quartären Kohlenstoffatome verursacht wird. Die beiden Atropisomere konnten durch eine Röntgenkristallstruktur (Abbildung 78) und mithilfe chiraler HPLC-Säulen nachgewiesen werden.



**Abbildung 78** - Struktur des Bisindols **118**. Die Elementarzelle besteht aus den beiden Atropisomeren (Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Außerdem zeigte das enantiomerenangereicherte Bisindol einen ausgeprägten CD zwischen 200 und 235 nm in Isopropanol mit einem Maximum bei 222 nm und einem Minimum bei 205 nm (Abbildung 79). Die Feinstruktur, bestimmt durch lokale Maxima bei 206, 212, 217, 225, 228 und 231 nm konnte nicht genauer gedeutet werden.<sup>1</sup>



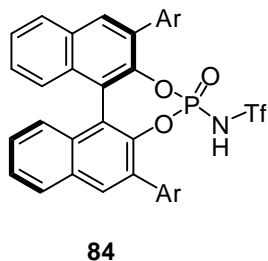
**Abbildung 79** - CD-Spektrum des enantiomerenangereicherten Bisindols gemessen auf einem Jasco J-810 Spektropolarimeter in Isopropanol bei  $c=0.375$  mmol und  $T=20$  °C.

Der Test verschiedener chiraler *N*-Triflylphosphoramide **84** lieferte dabei das Bisindol in bemerkenswerten Atropisomerenverhältnissen bis zu 81:19. Die beste Selektivität lieferte das 9-Phenanthryl-substituierte *N*-Triflylphosphoramid **84e** (Tabelle 11, Nr. 5). Um den Mechanismus der doppelten Indoladdition aufzuklären, wurde der putative Vorläufer **119** als Racemat synthetisiert (Abbildung 80). Versetzt man diesen tertiären Alkohol mit 5 Mol-% **84e** und einem weiteren Äquivalent *N*-Methylindol, so erhält man wieder das Bisindol **118** in einem vergleichbaren Atropisomerenverhältnis von 78:22.

<sup>1</sup> DFT-Rechnungen, die diese Feinstruktur aufklären sollen werden derzeit in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Robert Berger, FIAS Frankfurt durchgeführt.

Tabelle 11 - Test verschiedener *N*-Triflylphosphoramide für die Bildung des Bisindols **118**.

Nr.	Kat.	Ar	e.r. <b>118</b>
1	<b>84c</b>	Phenyl	58:41
2	<b>84g</b>	4-NO <sub>2</sub> -Phenyl	52:49
3	<b>84a</b>	1-Naphtyl	65:35
4	<b>84b</b>	2-Naphtyl	52:49
5	<b>84e</b>	9-Phenantryl	81:19
6	<b>84h</b>	Anthracyl	72:29
7	<b>84f</b>	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Phenyl	54:47



Dieser Befund lässt darauf schließen, dass es sich bei dieser Reaktion um eine S<sub>N</sub>1-artige nucleophile Substitution handeln muss, bei der der tertiäre Alkohol **117** zunächst durch die chirale Brønsted-Säure protoniert wird.

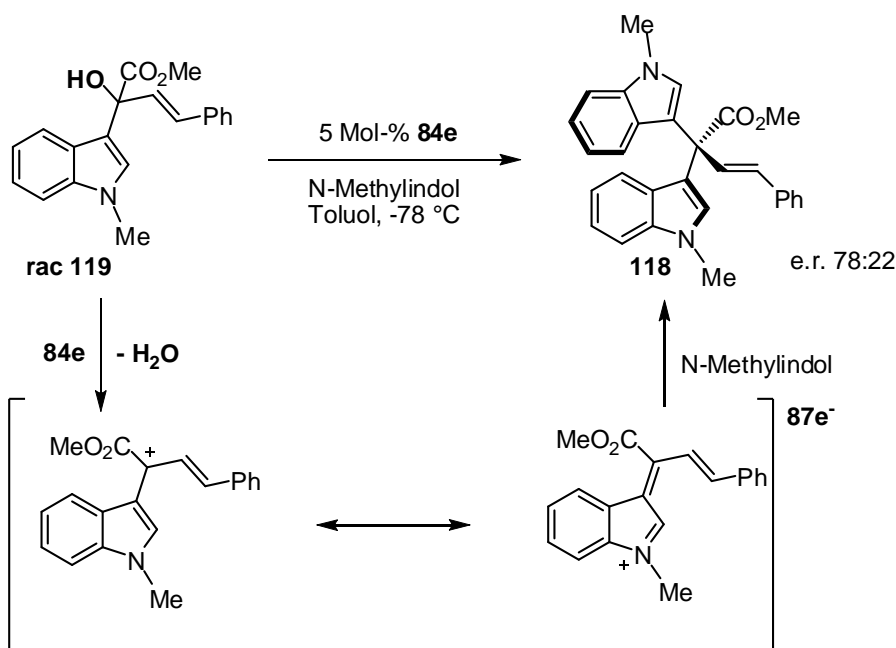


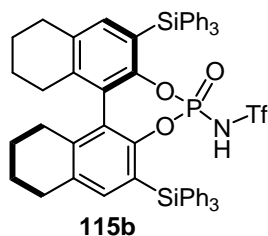
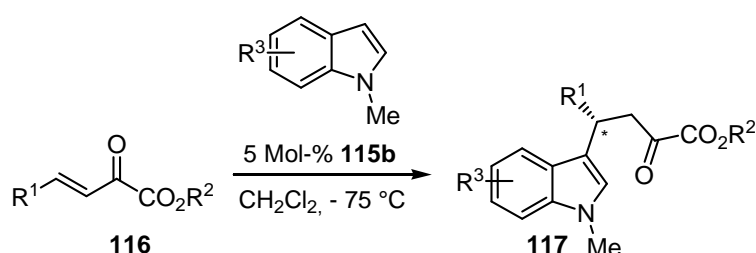
Abbildung 80 - Brønsted-Säure-katalysierte nucleophile Substitution des tertiären Alkohols **119**.

Nach der Eliminierung von Wasser erhält man ein, durch den in Konjugation stehenden Stickstoff des Indols stabilisiertes, tertiäres Kation, welches von dem zweiten *N*-Methylindol im enantiodiskriminierenden Schritt angegriffen wird.

Unabhängig von diesen verblüffenden Resultaten galt unser Hauptinteresse immer noch der Brønsted-Säure-vermittelten 1,4-Addition zwischen *N*-Methylindol und ungesättigten  $\alpha$ -Ketoestern. Hier gelang es ausschließlich mithilfe des 3,3'-silylierten

*N*-Triflylphosphoramids **115b**, das gewünschte 1,4-Additionsprodukt **117** in guten Ausbeuten und hohen Enantiomerenverhältnissen zu isolieren. Die Enantioselektivität dieser Reaktion war hierbei stark Temperatur- und Lösemittelabhängig. So lag das Enantiomerenverhältnis in Toluol bei 20 °C bei 65:34, während bei -78 °C ein Enantiomerenverhältnis von 84:15 erreicht werden konnte. Andere Lösemittel wie Dichlormethan, Chloroform oder Diethylether zeigten deutlich geringere Selektivitäten bei vergleichbaren Bedingungen.

**Tabelle 12 - Substratbandbreite für die Brønsted-Säure-katalysierte 1,4-Addition verschiedener *N*-Methylindole an ungesättigte  $\alpha$ -Ketoester.**

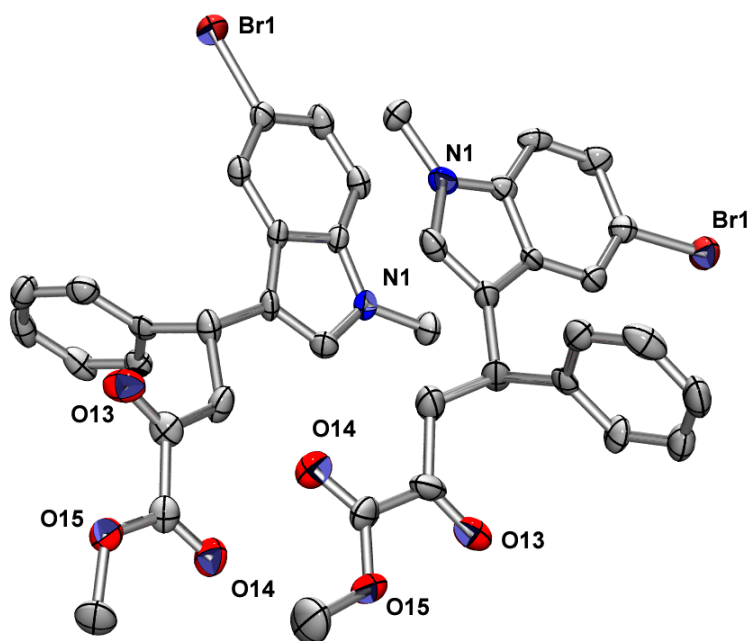


Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	t [h]	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	e.r. [%]
1	Ph	Me	H	15	62	94:6
2	Ph	Et	H	24	81	93:7
3	Ph	Me	5-Br	24	43	93:7
4	Ph	Me	7-Me	22	78	92:8
5	4-Cl-Ph	Me	H	22	65	94:7
6	4-Br-Ph	Me	H	24	60	95:5
7	4-Me-Ph	Me	H	20	69	96:4
8	4-Me-Ph	Me	Br	22	55	90:10
9	4-OMe-Ph	Me	H	18	88	93:7
10	2-Naphtyl	Me	H	18	70	95:5

[a] Reaktionsbedingungen: **116**, 5 Mol-% **115b**, **119** (1,5 Äq.)

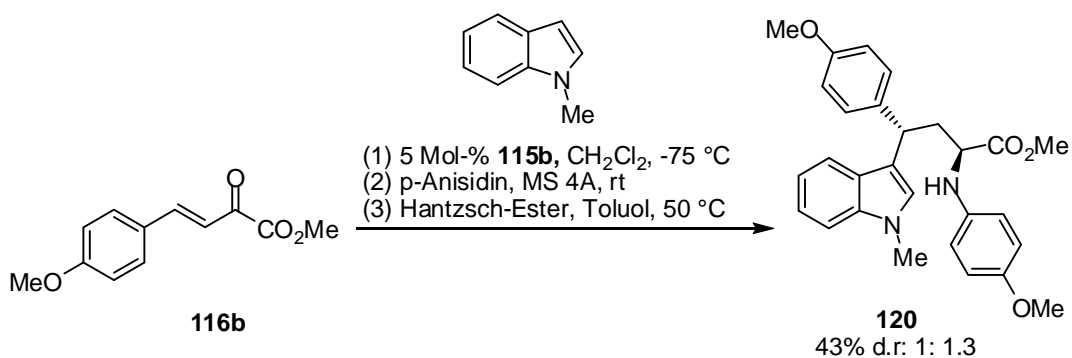
Schließlich wurde die beste Selektivität mit 96:4 bei -75 °C in Dichlormethan mit 5 Mol-% **115b** beobachtet. Mit diesen optimierten Bedingungen wurden nun verschiedene Indole und  $\alpha$ -Ketoester getestet (Tabelle 12). Letztere konnten leicht durch eine TMS-Triflat-vermittelte Aldolkondensation aus den entsprechenden Aldehyden und Methylpyruvat erhalten werden.<sup>[129]</sup> Für die anschließende Reaktion mit *N*-Methylindol, konnten sowohl elektronenreichere, Methyl-substituierte Indole (Tabelle 12, Nr. 4) als auch Brom-substituierte Indole eingesetzt werden (Tabelle 12, Nr. 3). Auch am Arylrest des  $\alpha$ -Ketoester wurden sowohl Halogene (Tabelle 12, Nr. 5 und 6) als auch Methyl-, oder Methoxyfunktionen in para-Position toleriert (Tabelle 12,

Nr. 7-9). Die besten Selektivitäten wurden dabei unter Verwendung des *para*-Methyl-substituierten  $\alpha$ -Ketoesters beobachtet (96:4). Die isolierten Ausbeuten waren jedoch moderat und lagen zwischen 43% und 88%.



**Abbildung 81 - Kristallstruktur des 5-Bromindol-substituierten  $\alpha$ -Ketoesters (Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).**

Weiterhin konnte eine Kristallstruktur des 5-Brom-substituierten Derivats (Tabelle 12, Nr. 3) erhalten werden (Abbildung 81). Leider kristallisierte hier nur das Racemat aus, so dass die absolute Konfiguration durch den Vergleich des Drehwerts mit Literaturbekannten Proben erfolgte.<sup>[130]</sup>



**Abbildung 82 - Eintopfsynthese des  $\alpha$ -Aminosäureesters 120.**

Um zu zeigen, dass eine weitere Funktionalisierung des  $\alpha$ -Ketoesters möglich ist, wurde zusätzlich eine Eintopfprozedur für die Synthese enantiomerenangereicherter  $\alpha$ -Aminosäureester entwickelt. Hierzu wurde zunächst *N*-Methylindol mit dem *para*-

Methoxy substituierten  $\alpha$ -Ketoester **116b** zur Reaktion gebracht. Das so erhaltene 1,4-Additionsprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung sofort mit para-Anisidin zu dem entsprechenden Imin umgesetzt, welches schließlich unter Verwendung von Hantzsch-Dihydropyridin als Hydridquelle reduziert wurde. Der gewünschte  $\alpha$ -Aminosäureester **120** konnte in einer Gesamtausbeute von 43% mit einem Diastereomerenverhältnis von 1.3:1 isoliert werden (Abbildung 82).



## 5.4 Brønsted-Säure-katalysierte nucleophile Substitution von $\gamma$ -Hydroxylactamen

Die Bildung von *N*-Acyliminium Ionen und deren anschließende Reaktion mit diversen Nucleophilen ist eine interessante Methode für die  $\alpha$ -Alkylierung von Aminen. Als Vorläufer dienen hierbei häufig N,O-Acetale. Diese können unter Verwendung verschiedener Lewis-Säure Katalysatoren wie  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{Hf}(\text{OTf})_4$  und  $\text{NbCl}_5$  oder durch die Verwendung starker Brønsted-Säuren in die entsprechenden *N*-Acyliminium-Ionen überführt werden, welche dann mit verschiedenen Nucleophilen abgefangen werden konnten.<sup>[131-133]</sup>

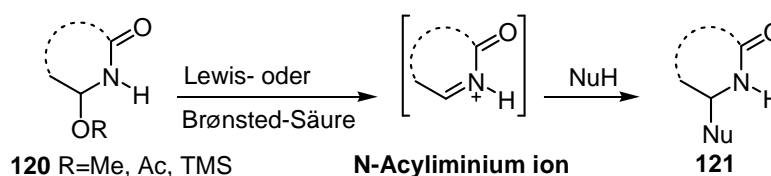


Abbildung 83 - Bildung von *N*-Acyliminiumionen aus N,O-Acetalen.

Leider sind bis heute nur sehr wenige enantioselektive Transformationen dieses Typs bekannt. So veröffentlichten Jacobsen *et al.* kürzlich verschiedene intramolekulare Prozeduren, in denen unter anderem der Naturstoff (+)-Harmicin durch eine Thioharnstoff-katalysierte Pictet-Spengler-artige Reaktion, ausgehend von dem  $\gamma$ -Hdroxylactam **122**, aufgebaut werden konnte.<sup>[134,135]</sup>

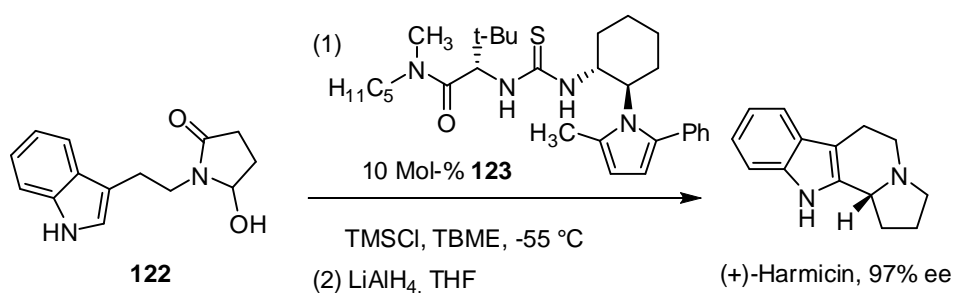
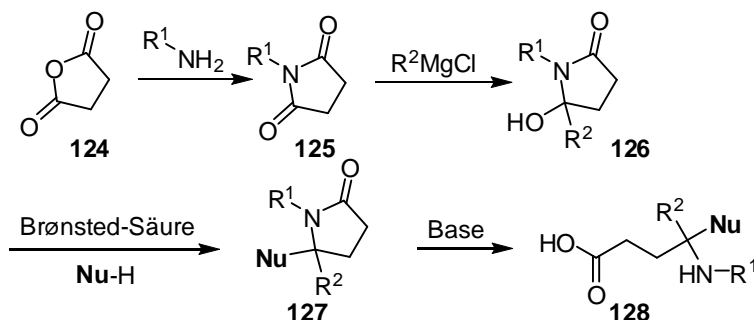


Abbildung 84 - Thioharnstoff-katalysierte Synthese von (+)-Harmicin.

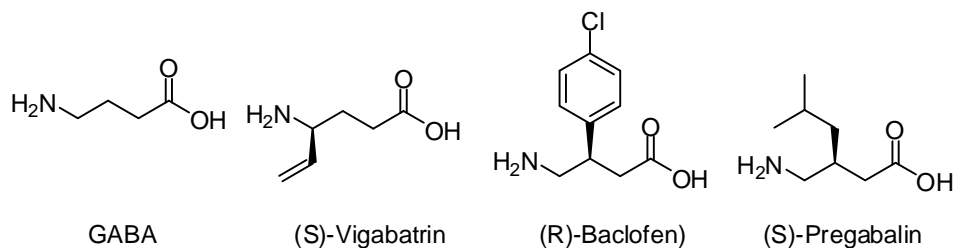
Dies war gleichzeitig eines der wenigen Beispiele, in der nicht ein geschütztes O-Methyl, O-Acetyl oder O-Silyl N,O-Acetal für diese Reaktion eingesetzt werden musste, sondern der freie Alkohol verwendet werden konnte. Allerdings wurde durch die Verwendung von TMS-Cl vermutlich der Alkohol in situ geschützt oder, wie die Autoren dieser Arbeit vermuten, intermediär die Hydroxyfunktion gegen ein Chlor substituiert und anschließend Thioharnstoff-katalysiert zum *N*-Acyliminiumion eliminiert.

Da wir in der zuvor beschriebenen Bisindol-Synthese in der Lage waren, mithilfe chiraler *N*-Triflylphosphoramide, tertiäre Carbokationen aus den entsprechenden Alkoholen zu erzeugen, sollte es auch möglich sein, N,O-Acetale in die entsprechenden *N*-Acyliminium-Ionen zu überführen.



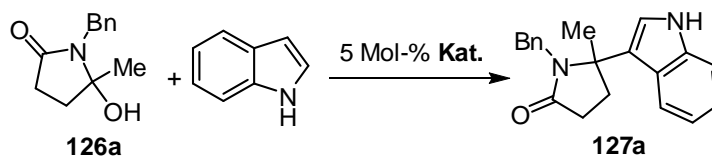
**Abbildung 85 - Synthese der  $\gamma$ -Hydroxylactame 126 und deren weitere Umsetzung zu substituierten  $\gamma$ -Aminosäuren.**

Von besonderem Interesse war hierbei die Substitution von  $\gamma$ -Hydroxylactamen des Typs 126 (Abbildung 85), da eine Ringöffnung des so erhaltenen substituierten Lactams 127 unter basischen Bedingungen leicht zu den entsprechenden  $\gamma,\gamma'$ -substituierten  $\gamma$ -Aminosäuren 128 führen sollte. Substituierte  $\gamma$ -Aminosäuren sind ein hoch interessantes Synthesziel, da sie als GABA-Agonisten oder -Antagonisten vielfach Anwendung in der Therapie von Epilepsie finden. Repräsentative Vertreter sind hier z. B. Vigabatrin, (*R*)-Baclofen oder (*S*)-Pregabalin (Abbildung 86.).

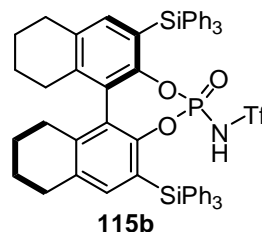
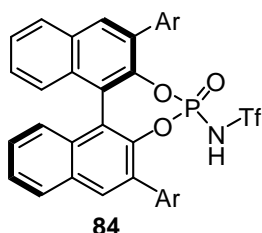


**Abbildung 86 - Beispiele für biologisch aktive  $\gamma$ -Aminosäuren.**

Die benötigten Vorläufer sind hierbei leicht aus den entsprechenden Succinimiden 125 durch Grignard-Addition darzustellen (Abbildung 85). Auf diese Weise lassen sich durch das verwendete Grignard-Reagenz und später durch die Wahl des Nucleophils beide Substituenden in  $\gamma$ -Position leicht variieren. Es sei zu erwähnen, dass die auf diese Weise erhaltenen  $\gamma$ -Hydroxylactame 127 nicht stabil sind, sondern leicht zu den entsprechenden Enaminen eliminieren. In den im weiteren Verlauf diskutierten Reaktionen wurde daher ein zweifacher Überschuss des Hydroxylactams eingesetzt.

Tabelle 13 - Reaktionsbedingungen für die nucleophile Substitution von  $\gamma$ -Hydroxylactamen mit Indol.

Nr.	Kat.	Lösemittel	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	ee [%]
1	<b>84c</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	4	89	15
2	<b>84e</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	4	79	38
3	<b>84h</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	4	79	49
4	<b>84f</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	4	85	4
5	<b>84g</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	4	92	27
6	<b>84d</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	4	66	28
7	<b>115b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	4	74	51
8	<b>115b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	4	73	64
9	<b>115b</b>	CHCl <sub>3</sub>	0	4	59	61
10	<b>115b</b>	Toluol	0	3	66	62
11	<b>115b</b>	1,2-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl	0	3	85	62
12	<b>115b</b>	(nBu) <sub>2</sub> O	0	8	33	53
13	<b>115b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	3	59	72
14	<b>115b/MS4A</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40	3	79	52
15	<b>115b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-60	24	85	81
16	<b>115b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-65	48	61	84
17	<b>115b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	48	53	73

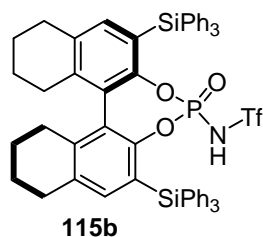
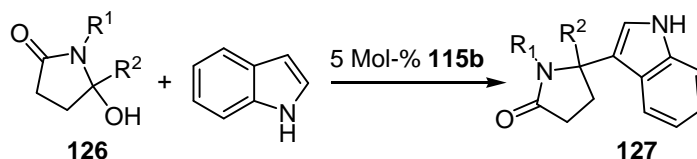


[a] Reaktionsbedingungen: Indol, 5 Mol-% **115b**, **126a** (2 eq.)

Zu Beginn unserer Arbeit wurde die Reaktion zwischen Indol und dem Benzylgeschützten Hydroxylactam **126a** untersucht. Während Diphenylphosphat keine katalytische Aktivität zeigte, konnte mit dem entsprechenden *N*-Triflylphosphoramid **101** das substituierte  $\gamma$ -Lactam per GC nachgewiesen werden. Daraufhin wurde die Reaktion bei verschiedenen Temperaturen, in verschiedenen Lösemitteln und mit verschiedenen *N*-Triflylphosphoramiden untersucht (Tabelle 13). Bei -65 °C in Dichlormethan unter Verwendung von 5 Mol-% des 3,3'-silylierten *N*-Triflylphosphoramids **115b** konnte das gewünschte Produkt **127a** mit einer Ausbeute von 61% und mit einem Enantiomerenüberschuss von 84% ee isoliert werden (Tabelle 13, Nr. 16). Obwohl bei dieser Reaktion stöchiometrische Mengen Wasser freigesetzt werden, bringt der Einsatz von 4Å Molekularsieb keine Vorteile (Tabelle 13, Nr. 14). Weiterhin wurde der Imid Stickstoff mit verschiedenen Schutzgruppen wie z. B. *para*- und *ortho*-Methoxybenzyl, *para*-Methoxyphenyl oder Allyl getestet

(Tabelle 14, Nr. 1-5). Im Bezug auf die Selektivität dieser Reaktion stellte sich die ortho-Methoxybenzyl Schutzgruppe mit 86% ee als beste Alternative heraus (Tabelle 14, Nr. 3), allerdings unterschieden sich alle drei Benzylschutzgruppen nicht wesentlich voneinander, sodass im weiteren Verlauf mit dem Benzyl-geschützten Hydroxylactam weiter gearbeitet wurde.

**Tabelle 14 - Reaktion verschiedener  $\gamma$ -Hydroxylactame mit Indol**



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	ee [%]
1	Bn	CH <sub>3</sub>	-65	48	61	84
2	p-OMe-Bn	CH <sub>3</sub>	-68	48	54	86
3	o-OMe-Bn	CH <sub>3</sub>	-68	48	60	86
4	p-OMe-Ph	CH <sub>3</sub>	20	24	27	57
5	Allyl	CH <sub>3</sub>	-68	48	20	77
6	Bn	H	20	12	39	25
7	Bn	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-65	48	54	71
8	Bn	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	20	48	93	55
9	Bn	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-65	48	58	84
10	Bn	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	20	48	61	53
11	Bn	Bn	20	72	39	63

[a] Reaktionsbedingungen: Indol, 5 Mol-% **115b**, **126** (2 eq.)

Es wurden also unterschiedliche *N*-benzylierte  $\gamma$ -Hydroxylactame synthetisiert und deren Reaktivität gegenüber Indol getestet. Ein sekundärer Alkohol (Tabelle 14, Nr. 6) konnte zwar prinzipiell zur Reaktion gebracht werden, allerdings war die Ausbeute mit 39% mäßig und auch der Enantiomerenüberschuss war mit 25% ee nur dürftig. Also wurden verschiedene  $\gamma$ -Alkylreste untersucht. Während sich das  $\gamma$ -Ethyl und  $\gamma$ -Butyl-substituierte Hydroxylactam (Tabelle 12, Nr. 7 und 9) im Bezug auf Selektivität und Reaktivität ähnlich verhielten wie das Methylderivat, zeigten die  $\gamma$ -Propyl- und  $\gamma$ -Pentyl-substituierten  $\gamma$ -Hydroxylactame bei -65 °C keinerlei Reaktion (Tabelle 12, Nr. 8 und 10). Hier konnte erst bei 20 °C Umsatz beobachtet werden. Dieser Temperaturunterschied führte vermutlich zu den großen Selektivitätsdifferenzen zwischen diesen Derivaten. Das  $\gamma$ -Benzyl-substituierte Lactam konnte in moderater Ausbeute von 39% und guten Enantioselektivitäten von 63% ee isoliert werden.

Abschließend sei erwähnt, dass die hier gefundene Reaktion die erste enantioselektive Substitution von  $\gamma$ -Hydroxylactamen mit Indol darstellt.

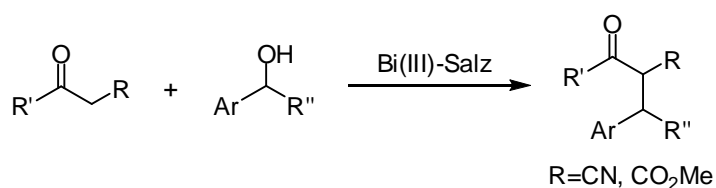


---

**Ausblick**

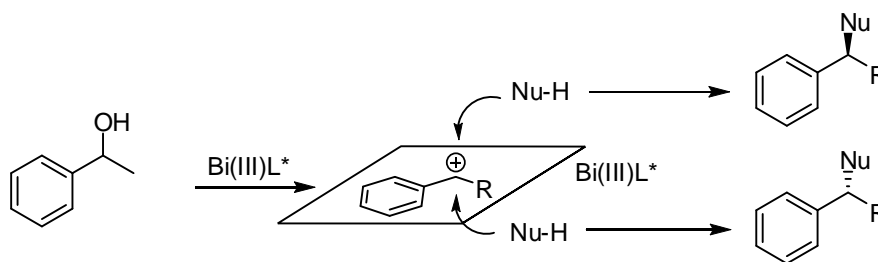

---

In dieser Arbeit konnten zwar viele Bismut(III)-katalysierte C-C Bindungsknüpfungen untersucht werden, allerdings gibt es hier noch weiteren Verbesserungsbedarf. So ist es beispielsweise, bis auf eine intramolekulare Ausnahme, nicht gelungen,  $\beta$ -Ketoester oder deren Nitrile für eine Bismut(III)-katalysierte Alkylierung empfänglich zu machen (Abbildung 87). Besonders im Hinblick auf den synthetischen Nutzen der erhaltenen Produkte wäre dies ein großer Vorteil gegenüber den in dieser Arbeit entwickelten Methoden.



**Abbildung 87 - Bismut-katalysierte Alkylierung von Malonsäureestern und Malonitrilen.**

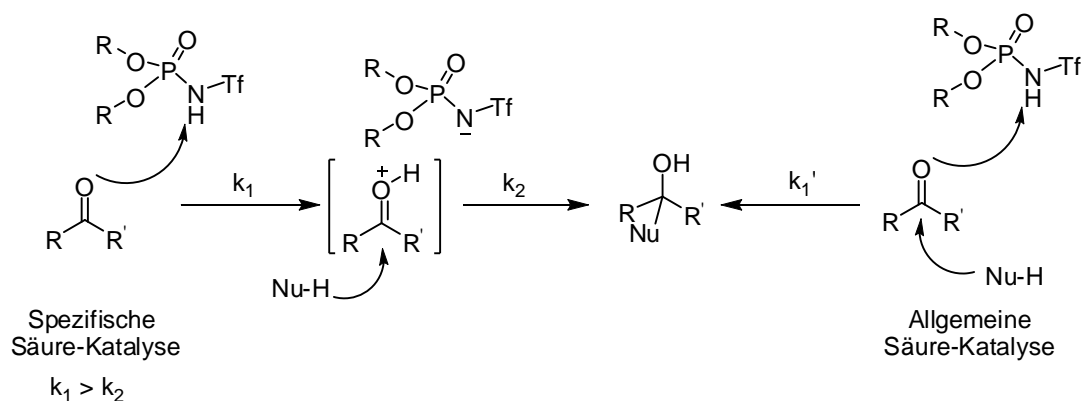
Des Weiteren konnten die beschriebenen benzylierten Arene und 1,3-Diketone nur racemisch dargestellt werden. Es gibt bis heute keine katalytisch enantioselektive Methode um vor allem den Strukturtyp der 1,1-Diarylalkane effektiv über die oben beschriebene Weise aufzubauen. Dabei ist zu beachten, dass  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  eine sehr weiche Lewis-Säure ist und somit sehr schnell an Aktivität verliert, wenn z. B. Stickstoff-basierte Liganden angeboten werden. Dennoch gibt es einige wenige katalytisch-enantioselektive Methoden unter Verwendung von Bi(III) als Zentralmetall und ein geschicktes Ligandendesign sollte hier zum Erfolg führen (Abbildung 88).



**Abbildung 88 - Enantioselektive Synthese von 1,1-Diarylalkanen und deren Derivate.**

Auch für den zweiten Teil dieser Arbeit, die katalytisch enantioselektive Katalyse durch *N*-Triflylphosphoramide, gibt es weiteren Handlungsbedarf. Obwohl im Hinblick auf BINOL-basierte Brønsted-Säure Katalyse häufig  $pK_a$ -Werte diskutiert werden, ist noch nie der  $pK_a$ -Wert eines der zuvor beschriebenen chiralen Phosphate oder *N*-Triflylphosphoramide gemessen worden. Hier sollte es zumindest durch NMR-basierte  $pK_a$ -Skalen, wie die in der Einleitung erwähnte Mesitylenoxid-Skala, möglich sein, die geeigneten Werte zu ermitteln.

Ferner ist weitgehend unbekannt, ob es im Fall der *N*-Triflylphosphoramid-katalysierten Aktivierung von Carbonylverbindungen tatsächlich zu der intermediären Bildung eines Oxonium-Ions kommt (Abbildung 89). In diesem Fall würde es sich um eine spezifische Säure-Katalyse handeln. Dabei sollte die Geschwindigkeitskonstante  $k$  der Reaktion bei konstantem pH unabhängig von der Konzentration der eingesetzten Brønsted-Säure sein. Diese mechanistischen Aspekte lassen sich über entsprechende kinetische Studien leicht erörtern.



**Abbildung 89 - Spezifische vs. Allgemeine Säurekatalyse.**

Weiterhin sollte es durch die Wahl eines geeigneten Lösemittelsystems möglich sein, diese transient auftretenden Oxonium-Ionen NMR-spektroskopisch durch ihren drastischen Hochfeldshift bei tiefen Temperaturen nachzuweisen.

Um zu noch azideren chiralen Brønsted-Säuren zu gelangen, kann die Azidität von *N*-Triflylphosphoramiden durch die Einführung einer zweiten Triflat-Funktionalität drastisch erhöht werden. Theoretisch sollte man auf diese Weise in einen zweistellig negativen  $pK_a$ -Bereich vorstoßen können, wodurch die Aktivierungsbandbreite noch einmal erhöht werden würde (Abbildung 90).



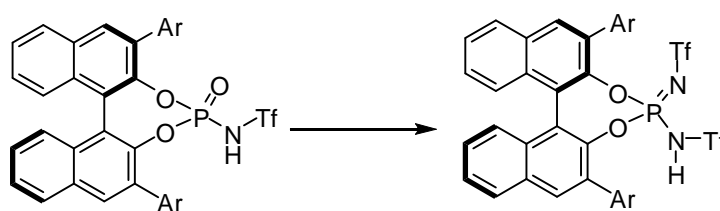


Abbildung 90 - Doppelte Triflierung des Phosphats.

Ein großes Problem im Hinblick auf die technische Anwendung der beschriebenen Brønsted-Säure Katalysatoren, ist die immer noch hohe Katalysatorbeladung von 2-5 Mol-%. Diese Problematik lässt sich durch die Verknüpfung des Katalysators an eine feste Phase beheben. Hier bieten sich aus synthetischer Sicht die 6,6'-Positionen des BINOL-Gerüsts oder ein entsprechend funktionalisierter 3,3'-Aryl Rest an (Abbildung 91).

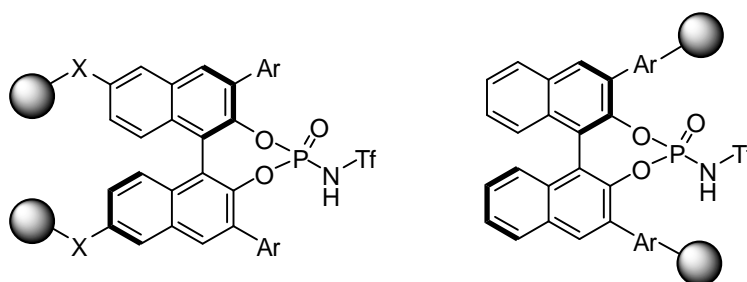


Abbildung 91 - Bindung des *N*-Triflylphosphoramids an eine feste Phase.



---

## Abkürzungsverzeichnis

---

Ar	Aryl
BINOL	2,2'-Binaphtyldiol
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
BOX	Bisoxazolin
CD	Circulardichroismus
DCM	Dichlormethan
DPP	Diphenylphosphat
ee	enantiomeric excess
ESCA	Electron spectroscopy for chemical analysis
FC	Friedel-Crafts
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
h	Stunde
HOMO	Highest occupied molecular orbital
HPLC	High performance liquid chromatography
keV	Kiloelektronenvolt
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
MOM	Methoxymethyl
MS	Molekularsieb
NMR	Nuclear magnetic resonance
PyBOX	Pyridiniumbisoxazolin
RT	Raumtemperatur
T	Temperatur
t	Zeit
Tf	Triflat
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TFSA	Trifluormethansulfonsäure



---

## Literaturverzeichnis

---

- [1] A. Baeyer, V. Villiger, *Chem. Ber.* **1902**, 35, 1189-1201.  
[2] H. Meerwein, K. van Emster, *Chem. Ber.* **1922**, 55, 2500-2528.  
[3] G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 808-820.  
[4] W. Kirmse, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 36-41.  
[5] D. Lenoir, Y. Apeloig, D. Arad, P. V. Schleyer, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 661-675.  
[6] G. A. Olah, G. K. S. Prakash, M. Saunders, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 440-448.  
[7] G. A. Olah, G. Liang, G. D. Mateescu, Riemensch. JI, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8698-8702.  
[8] F. Seel, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1943**, 250, 331-351.  
[9] G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 75, 800.  
[10] N. F. Hall, J. B. Conant, *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, 49, 3047-3061.  
[11] Gillespi.Rj, *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 202-209.  
[12] L. P. Hammett, A. J. Deyrup, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 2721-2739.  
[13] Gillespi.Rj, T. E. Peel, E. A. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5083-5087.  
[14] Gillespi.Rj, T. E. Peel, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5173-5178.  
[15] R. D. Howells, J. D. McCown, *Chem. Rev.* **1977**, 77, 69-92.  
[16] G. Busca, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5366-5410.  
[17] G. A. Olah, *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 41-52.  
[18] H. C. Brown, *Acc. Chem. Res.* **1973**, 6, 377-386.  
[19] G. A. Olah, G. K. S. Prakash, M. R. Bruce, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6463-6465.  
[20] G. A. Olah, G. Rasul, C. York, G. K. S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11211-11214.  
[21] G. A. Olah, G. K. S. Prakash, T. Mathew, E. R. Marinez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2547-2548.  
[22] G. A. Olah, T. Mathew, E. R. Marinez, P. M. Esteves, M. Etkorn, G. Rasul, G. K. S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11556-11561.  
[23] Y. Sato, M. Yato, T. Ohwada, S. Saito, K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3037-3043.  
[24] G. A. Olah, M. Calin, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4736-4738.  
[25] G. A. Olah, D. H. Obrien, M. Calin, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3582-&.  
[26] G. A. Olah, M. Calin, D. H. Obrien, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3586-3590.  
[27] M. Herlem, *Pure Appl. Chem.* **1977**, 49, 107-113.  
[28] C. A. Reed, K. C. Kim, E. S. Stoyanov, D. Stasko, F. S. Tham, L. J. Mueller, P. D. W. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1796-1804.  
[29] D. Farcasiu, A. Ghenciu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10901-10908.  
[30] M. Juhasz, S. Hoffmann, E. Stoyanov, K. C. Kim, C. A. Reed, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5352-5355.  
[31] I. A. Koppel, P. Burk, I. Koppel, I. Leito, T. Sonoda, M. Mishima, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5114-5124.

- [32] C. A. Reed, K. C. Kim, R. D. Bolskar, L. J. Mueller, *Science* **2000**, 289, 101-104.
- [33] C. A. Reed, *Chem. Commun.* **2005**, 1669-1677.
- [34] H. Willner, F. Aubke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2403-2425.
- [35] T. Drews, K. Seppelt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 273-274.
- [36] C. Friedel, J. M. Crafts, *J. Chem. Soc.* **1877**, 32.
- [37] N. O. Calloway, *Chem. Rev.* **1935**, 17, 327-392.
- [38] G. A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4834-4838.
- [39] V. N. Ipatieff, A. V. Grosse, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 2339-2339.
- [40] G. G. Yakobson, G. G. Furin, *Synthesis* **1980**, 345-364.
- [41] A. V. Grosse, V. N. Ipatieff, *J. Org. Chem.* **1937**, 1, 559-566.
- [42] H. Gilman, R. N. Meals, *J. Org. Chem.* **1943**, 8, 126-146.
- [43] G. H. Posner, M. H. Parker, J. Northrop, J. S. Elias, P. Ploypradith, S. J. Xie, T. A. Shapiro, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 300-304.
- [44] Y. Tada, A. Satake, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1996**, 1021-1022.
- [45] I. Shimizu, T. Sakamoto, S. Kawaragi, Y. Maruyama, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1997**, 137-138.
- [46] I. Shimizu, K. M. Khien, M. Nagatomo, T. Nakajima, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1997**, 851-852.
- [47] M. Noji, T. Ohno, K. Fujii, N. Futaba, H. Tajima, K. Ishii, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9340-9347.
- [48] T. Tsuchimoto, K. Tobita, T. Hiyama, S. Fukuzawa, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6997-7005.
- [49] S. Fukuzawa, T. Tsuchimoto, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 151-156.
- [50] I. Iovel, K. Mertins, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3913-3917.
- [51] B. Q. Wang, S. K. Xiang, Z. P. Sun, B. T. Guan, P. Hu, K. Q. Zhao, Z. J. Shi, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4310-4312.
- [52] K. Mertins, I. Iovel, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 238-242.
- [53] J. Le Bras, J. Muzart, *Tetrahedron* **2007**, 63, 7942-7948.
- [54] F. Muhlthau, O. Schuster, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9348-9349.
- [55] F. Muhlthau, D. Stadler, A. Goepfert, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9668-9675.
- [56] D. Stadler, F. Muhlthau, P. Rubenbauer, E. Herdtweck, T. Bach, *Synlett* **2006**, 2573-2576.
- [57] P. Rubenbauer, T. Bach, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1125-1130.
- [58] M. Bandini, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 550-556.
- [59] F. Bigi, G. Casiraghi, G. Casnati, G. Sartori, G. G. Fava, M. F. Belicchi, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5018-5022.
- [60] G. Erker, A. A. H. Vanderzeijden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 512-514.
- [61] N. Gathergood, W. Zhuang, K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12517-12522.
- [62] W. Zhuang, N. Gathergood, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1009-1013.
- [63] M. P. A. Lyle, N. D. Draper, P. D. Wilson, *Org. Lett.* **2005**, 7, 901-904.
- [64] J. L. Zhao, L. Liu, Y. Sui, Y. L. Liu, D. Wang, Y. J. Chen, *Org. Lett.* **2006**, 8, 6127-6130.
- [65] A. Ishii, V. A. Soloshonok, K. Mikami, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1597-1599.
- [66] K. Mikami, S. Matsukawa, *Nature* **1997**, 385, 613-615.

- [67] H. M. Dong, H. H. Lu, L. Q. Lu, C. B. Chen, W. J. Xiao, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1597-1603.
- [68] F. Gosselin, R. A. Britton, J. Mowat, P. D. O'Shea, I. W. Davies, *Synlett* **2007**, 2193-2196.
- [69] P. Kwiatkowski, E. Wojaczynska, J. Jurczak, *J. Mol. Cat. A* **2006**, *257*, 124-131.
- [70] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, C. Murthy, G. M. Kumar, C. Madan, *Synthesis* **2001**, 783-787.
- [71] J. L. Zhao, L. Liu, C. L. Gu, D. Wang, Y. J. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1476-1479.
- [72] S. Ogawa, N. Shibata, J. Inagaki, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8666-8669.
- [73] M. Johannsen, *Chem. Commun.* **1999**, 2233-2234.
- [74] G. B. Rowland, E. B. Rowland, Y. X. Liang, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609-2611.
- [75] G. L. Li, G. B. Rowland, E. B. Rowland, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4065-4068.
- [76] M. Terada, S. Yokoyama, K. Sorimachi, D. Uruguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1863-1867.
- [77] Y. Q. Wang, J. Song, R. Hong, H. M. Li, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156-8157.
- [78] Q. Kang, Z. A. Zhao, S. L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484-1485.
- [79] Y. X. Jia, J. Zhong, S. F. Zhu, C. M. Zhang, Q. L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5565-5567.
- [80] M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292-293.
- [81] S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701-1716.
- [82] K. B. Jensen, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 160-163.
- [83] R. Rasappan, M. Hager, A. Gissibl, O. Reiser, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6099-6102.
- [84] P. K. Singh, A. Bisai, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1127-1129.
- [85] S. Yamazaki, Y. Iwata, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 739-743.
- [86] C. Palomo, M. Oiarbide, B. G. Kardak, J. M. Garcia, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154-4155.
- [87] D. A. Evans, K. A. Scheidt, K. R. Fandrick, H. W. Lam, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780-10781.
- [88] D. A. Evans, K. R. Fandrick, H. J. Song, K. A. Scheidt, R. S. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029-10041.
- [89] D. A. Evans, K. R. Fandrick, H. J. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8942-8943.
- [90] G. Blay, I. Fernandez, J. R. Pedro, C. Vila, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2601-2604.
- [91] S. F. Lu, D. M. Du, J. X. Xu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2115-2118.
- [92] M. S. Taylor, D. N. Zalatan, A. M. Lerchner, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313-1317.
- [93] M. Bandini, A. Melloni, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3753-3763.
- [94] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370-4371.
- [95] J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172-1173.
- [96] S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192-1194.
- [97] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894-7895.
- [98] H. Gaspard-Illoughmane, C. Le Roux, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517-2532.

- [99] N. M. Leonard, L. C. Wieland, R. S. Mohan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8373-8397.
- [100] H. Suzuki, T. Ikegami, Y. Matano, *Synthesis* **1997**, 249-267.
- [101] P. Rubenbauer, T. Bach, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1305-1309.
- [102] T. A. Hanna, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 429-440.
- [103] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1033-1037.
- [104] J. Kischel, I. Jovel, K. Mertins, A. Zapf, M. Beller, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 19-22.
- [105] B. M. Trost, Fullerto.Tj, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292-294.
- [106] G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203-214.
- [107] T. Graening, H. G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2580-2584.
- [108] M. Yasuda, T. Somyo, A. Baba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 793-796.
- [109] G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1699-1712.
- [110] V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731-1769.
- [111] J. Kischel, K. Mertins, D. Michalik, A. Zapf, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 865-870.
- [112] T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010.
- [113] T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758.
- [114] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743.
- [115] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520-1543.
- [116] S. Xu, Z. Wang, X. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2840-2843.
- [117] M. Terada, K. Soga, N. Momiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4122-4125.
- [118] M. Rueping, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097-2100.
- [119] L. M. Yagupolskii, V. N. Petrik, N. V. Kondratenko, L. Soovali, I. Kaljurand, I. Leito, I. A. Koppel, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 2* **2002**, 1950-1955.
- [120] I. A. Koppel, J. Koppel, I. Leito, I. Koppel, M. Mishima, L. M. Yagupolskii, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 2* **2001**, 229-232.
- [121] D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626-9627.
- [122] P. Jiao, D. Nakashima, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411-2413.
- [123] M. Bartoszek, M. Beller, J. Deutsch, M. Klawonn, A. Kockritz, N. Nemati, A. Pews-Davtyan, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1316-1322.
- [124] F. Y. Zhang, W. H. Kwok, A. S. C. Chan, *Tetrahedron-Asymmetry* **2001**, *12*, 2337-2342.
- [125] M. Rueping, E. Sugiono, T. Theissmann, A. Kuenkel, A. Kockritz, A. Pews-Davtyan, N. Nemati, M. Beller, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1065-1068.
- [126] K. Maruoka, T. Itoh, Y. Araki, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2975-2976.
- [127] R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84-86.
- [128] M. Bandini, A. Eichholzer, A. Umani-Ronchi, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2007**, *4*, 115-124.
- [129] G. Dujardin, S. Leconte, A. Benard, E. Brown, *Synlett* **2001**, 147-149.
- [130] K. A. E. Jorgensen, *Synthesis* **2003**, 1117-1125.
- [131] M. Petrini, E. Torregiani, *Synthesis* **2007**, 159-186.
- [132] L. A. F. de Godoy, N. S. Camilo, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7853-7856.
- [133] W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856.
- [134] I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404-13405.



- [135] I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1577-1580.



---

## Publikationen

---

### 9.1 “Efficient Metal-Catalyzed Hydroarylation of Styrenes”

M. Rueping, B. J. Nachtsheim, T. Scheidt, *Organic Letters* **2006**, 8, 3717.

#### **Eigenanteil**

Diese Reaktion wurde als erstes von mir gefunden und optimiert (Tabelle 1). Weiterhin wurden ca. 80% der hier gezeigten Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierten Transformationen von mir durchgeführt (Tabelle 2 und 3) und das Manuskript selbst verfasst.



Efficient Metal-Catalyzed Hydroarylation  
of Styrenes

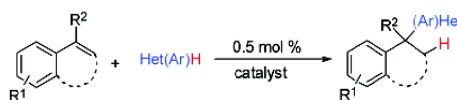
Magnus Rueping,\* Boris J. Nachtsheim, and Thomas Scheidt

Degussa Endowed Professorship, Institute of Chemistry and Chemical Biology,  
Johann-Wolfgang Goethe University Frankfurt am Main, Max-von-Laue-Str. 7,  
D-60438 Frankfurt, Germany

m.rueping@chemie.uni-frankfurt.de

Received May 27, 2006

## ABSTRACT



A highly efficient metal-catalyzed hydroarylation of various styrenes has been developed. This new bismuth-catalyzed C–H functionalization provides straightforward access to a series of valuable 1,1-diaryllalkane products.

The functionalization of arenes and heteroarenes is of great importance in the synthesis of pharmaceuticals, agro-, and fine chemicals, and various procedures for their acylation and alkylation have been reported. Traditionally, these transformations are performed by Friedel–Crafts reactions with acyl or alkyl halides in combination with at least equimolar quantities of Lewis acids. Typically, drastic reaction conditions are employed resulting in low selectivities and overalkylation. Additionally, the need of electrophile preformation, coproduction of hydrogen halides, and a large amount of salt byproducts can be a significant drawback. Therefore, in view of the demand for efficient, economic, and environmentally friendly processes, the development of direct catalytic carbon–carbon bond-forming reactions of arenes with prior unmodified substrates is an important task. Recently, promising transition-metal- and acid-catalyzed C–H transformations of arenes and heteroarenes have been reported.<sup>1</sup> Examples include the addition of olefins to

acetophenones<sup>2</sup> and aromatic imines<sup>3</sup> or the inter- and intramolecular arylation of alkynes, alkenes,<sup>4,5</sup> benzyl, and propargyl alcohols.<sup>6,7</sup> In this context, we recently demonstrated that Bi(OTf)<sub>3</sub><sup>8</sup> is a highly reactive catalyst for the addition of benzyl alcohol and its derivatives to arenes and heteroarenes.<sup>9</sup> The resulting products obtained from the latter

(1) (a) Dyker, G. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1808–1822; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698–1712. (b) Dyker, G.; Muth, E.; Hashmi, A. S. K.; Ding, L. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1247–1252. (c) Sezen, B.; Sames, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3607–3610. (d) Sezen, B.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10580–10585. (e) Sezen, B.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5274–5275. (f) Tsuchimoto, T.; Ozawa, Y.; Negoro, R.; Shirakawa, E.; Kawakami, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4231–4233. (g) Kenneddy-Smith, J.; Young, L.; Toste, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1325–1327. (h) Muhlthau, F.; Schuster, O.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9348–9349. (i) Liu, J.; Muth, E.; Flörke, U.; Henkel, G.; Merz, K.; Sauvageau, J.; Schwalke, E.; Dyker, G. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 456–462.

(2) Kakiuchi, F.; Murai, S. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826–834. (b) Guari, Y.; Castellanos, A.; Sabo-Etienne, S.; Chaudret, B. *J. Mol. Catal.* **2004**, *212*, 77–82.

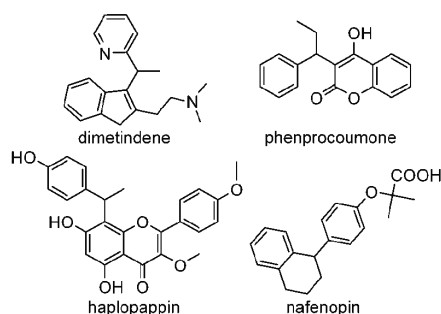
(3) (a) Jun, C. H.; Hong, J. B.; Kim, Y. H.; Chung, K. Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3440–3442. (b) Jun, C. H.; Moon, C. W.; Hong, J. B.; Lim, S. G.; Chung, K. Y.; Kim, Y. H. *Chem.–Eur. J.* **2002**, *8*, 485–492. (c) Lim, Y. G.; Han, J. S.; Koo, B. T.; Kang, J. B. *J. Mol. Catal.* **2004**, *209*, 41–49.

(4) (a) Jia, C. G.; Lu, W. J.; Oyamada, J.; Kitamura, T.; Matsuda, K.; Irie, M.; Fujiwara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7252–7263. (b) Reetz, M. T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485–3496. (c) Karstedt, D.; Bell, A. T.; Tilley, T. D. *Organometallics* **2004**, *23*, 4169–4171. (d) Bhalla, G.; Oxgaard, J.; Goddard, W. A.; Periana, R. A. *Organometallics* **2005**, *24*, 3229–3232.

(5) (a) Thalji, R. K.; Ahrendt, K. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9692–9693. (b) Dyker, G.; Hildebrandt, D.; Liu, J. H.; Merz, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4399–4402. (c) Pastine, S. J.; Youn, S. W.; Sames, D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8859–8868. (d) Ahrendt, K. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1301–1303. (e) Pastine, S. J.; Youn, S. W.; Sames, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1055–1058. (f) Pastine, S. J.; Sames, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4053–4055. (g) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem.–Eur. J.* **2004**, *10*, 4555–4575.

(6) (a) Shimizu, I.; Sakamoto, T.; Kawaragi, S.; Maruyama, Y.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.* **1997**, 137–138. (b) Shimizu, I.; Khien, K. M.; Nagatomo, M.; Nakajima, T.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.* **1997**, 851–852. (c) Tsuchimoto, T.; Tobita, K.; Hiyama, T.; Fukuzawa, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6997–7005. (d) Shiina, I.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6391–6394. (e) Noji, M.; Ohno, T.; Fuji, K.; Futaba, N.; Tajima, H.; Ishii, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9340–9347.

reaction contain a diarylmethane motif which is of great interest as it is part of various valuable biologically active compounds and pharmaceuticals, such as papaverine, beclorate, dimetindene, phenprocoumon, avrainvilleol trimethoprim, haplopappin, or nafenopin (Figure 1).



**Figure 1.** Examples of natural products or biologically active diarylalkanes.

Hence, the development of an even more practical route to this important class of products would be desirable. Therefore, we wondered whether it would be possible to replace the benzylic alcohol derivatives in our bismuth-catalyzed reaction<sup>9</sup> with readily available styrene derivatives. This hydroarylation procedure would then result in the synthesis of 1,1-diarylalkanes and 1-aryl-1-heteroalkanes, as was just elegantly demonstrated by Beller et al. using 10 mol % of an FeCl<sub>3</sub> catalyst.<sup>10</sup> Herein, we report the application of yet another highly efficient catalyst, a bismuth salt, for this important carbon–carbon bond-forming reaction.

Attracted by the direct addition of arenes to styrenes and by the fact that certain bismuth salts are highly efficient and mild Lewis acid catalysts for the arylation of benzyl alcohols, we decided to examine the bismuth-catalyzed hydroarylation of styrene. Hence, initial experiments focused on finding the appropriate bismuth catalyst, solvent, and temperature for the reaction of styrene with anisole to the corresponding 1-methoxy-4-(1-phenylethyl)benzene **1** (Table 1).

From these experiments, a considerable solvent dependence was revealed (Table 1, entries 6–10). No product formation was observed in acetonitrile or tetrahydrofuran, and unlike the arylation of benzyl alcohols, rapid exothermic decomposition and polymerization of styrene occurred in

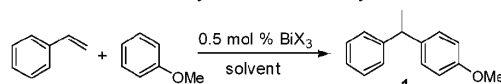
(7) (a) Mertins, K.; Jovel, I.; Kischel, J.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 238–242. (b) Jovel, I.; Mertins, K.; Kischel, J.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3913–3917. (c) Mertins, K.; Jovel, I.; Kischel, J.; Zapf, A.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 691–695.

(8) For reviews on Bismuth in catalysis, see: (a) Suzuki, H.; Ikegami, T.; Matano, Y. *Synthesis* **1997**, 249–267. (b) Leonard, N. M.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8373–8397. (c) Gaspard-Ioughmane, H.; Le Roux, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517–2532.

(9) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Ieawsuwan, W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1033–1037.

(10) Kischel, J.; Jovel, I.; Mertins, K.; Zapf, A.; Beller, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 19–22.

**Table 1.** Bismuth-Catalyzed Reaction of Styrene with Anisole



entry	bismuth salt	solvent	time (h)	temp (°C)	yield (%) <sup>a</sup>
1	BiCl <sub>3</sub>	cyclohexane	4	100	0
2	BiBr <sub>3</sub>	cyclohexane	4	100	0
3	Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>5</sub>	cyclohexane	4	100	0
4	Bi(OTf) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)	cyclohexane	3	100	84
5	Bi(OTf) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)	cyclohexane	8	60	0
6	Bi(OTf) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)	cyclohexane	8	25	0
7	Bi(OTf) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	4	100	86
8	Bi(OTf) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)	THF	4	90	0
9	Bi(OTf) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	40	0 <sup>b</sup>
10	Bi(OTf) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O)	CH <sub>3</sub> CN	4	80	0

<sup>a</sup> Isolated yield after column chromatography. <sup>b</sup> After catalyst addition, rapid decomposition and polymerization of styrene occurred.

dichloromethane. Other bismuth(III) salts tested did not show conversion to the desired products (Table 1, entries 1–3). However, in solvents such as cyclohexane or nitromethane, the reaction could be performed well with 0.5 mol % of Bi(OTf)<sub>3</sub> and the corresponding product **1** could be isolated in >80% yield after column chromatography (Table 1, entries 4 and 7). Using these optimal conditions, we first explored the scope of the bismuth-catalyzed hydroarylation by varying the arene component (Table 2). In general, different arenes and heteroarenes can be employed and the corresponding 1,1-diarylethanes could be isolated in good yields after short reaction times (2–4 h). In all cases, the para-substituted product was obtained as the major product, except in the case of phenol (Table 2, entry 6). Surprisingly, despite the high affinity of bismuth to sulfur, even thiophene and 2-methylthiophene resulted in product formation (Table 2, entries 8 and 9).<sup>11</sup>

Following the successful bismuth-catalyzed arylation of styrenes using various arenes and heteroarenes, we decided to examine a series of differently substituted styrene derivatives in the reaction with anisole (Table 3). With 0.5 mol % of Bi(OTf)<sub>3</sub>, differently halo-substituted styrenes reacted well in the hydroarylation, and the diarylalkane products were obtained in 70–90% yield (Table 3, entries 2–5). A better yield (92%) was achieved by using the more electron-donating 4-methyl-substituted styrene (entry 9). Additionally, the  $\alpha$ -methyl- and  $\alpha$ -phenyl styrene derivatives could be transformed to the corresponding products containing a quaternary carbon center, although in the latter case a larger amount of bismuth catalyst (5 mol %) had to be employed (Table 3, entries 7 and 8). Using indene and dihydronaphthalene in the hydroarylation resulted in the aryl-dihydroindene and tetrahydronaphthalene derivatives which are useful intermediates in the synthesis of several agrochemicals,

(11) Trifluoromethanesulfonic acid can also be used as a catalyst in this transformation; however, yields are considerably lower due to styrene polymerization.

**Table 2.** Reaction of Arenes and Heteroarenes with Styrene

entry	arene	main product	time [h]	selectivity <sup>a</sup>	yield [%] <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>			3	5:1:1 <sup>d</sup>	72
2 <sup>c</sup>			4	1.2:1 <sup>d</sup>	50
3 <sup>c</sup>			4	10:1	71
4			2	7:1 <sup>d</sup>	71
5			3	5:1	84
6			3	3:1	78
7			2	5:1	72
8			2	3.3:1	65
9			2	10:3:1	66

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR of the purified products. <sup>b</sup> Isolated yields after column chromatography. <sup>c</sup> 4 mL of the arene was used as solvent. <sup>d</sup> 1,3-Diphenylbut-1-ene.

fungicides, and compounds, such as nafenopin, a peroxisome proliferator.

In summary, we have developed an efficient bismuth-catalyzed hydroarylation of various styrenes. Compared to previous reactions using the Friedel–Crafts conditions, this method requires remarkably small amounts of reactive, inexpensive, and nontoxic Bi(OTf)<sub>3</sub> catalyst (0.5 mol %). Furthermore, the mild reaction conditions, operational simplicity, and practicability, as well as the applicability to differently substituted substrates, render this transformation an attractive approach to the valuable 1,1-diarylethanes. Further investigations are directed toward the application of this procedure in the synthesis of interesting biologically active compounds and its extension to the possible bismuth-catalyzed hydroalkylation of styrenes.

**Table 3.** Reaction of Various Styrene Derivatives with Anisole

entry	styrene	major product	time [h]	selectivity <sup>a</sup>	yield [%] <sup>b</sup>
1			3	5:1	84
2			8	20:1	89
3			24	6:1	81
4			20	20:1	73
5			24	10:1	76
6			16	10:1	67
7			8	99:1	42
8			24	99:1	78 <sup>c</sup>
9			3	11:1	92
10			3	20:1	62

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR of the purified products. <sup>b</sup> Isolated yield after column chromatography. <sup>c</sup> With 5 mol % of catalyst.

**Acknowledgment.** We thank Degussa AG for financial support, and fruitful discussions with Prof. Dr. M. Beller (Leibniz-Institute, Rostock) are gratefully acknowledged.

**Supporting Information Available:** A general experimental procedure and spectroscopic data of all new compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL0612962





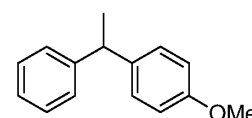
## An Efficient Metal-Catalyzed Hydroarylation of Styrenes

Magnus Rueping,\* Boris J. Nachtsheim, Thomas Scheidt

### Supporting Information

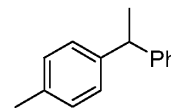
**General:** Unless otherwise noted, all materials were obtained from commercial suppliers and were used without further purification. Solvents for extraction and chromatography were technical grade and distilled prior to use. For thin-layer chromatography (TLC), silica gel plates coated aluminium plates (Merck, silica gel 60 F<sub>254</sub>) were used and chromatograms were visualised by irradiation with UV light at 254 nm. Column chromatography was performed using Merck silica gel 60 (particle size 0.040-0.063 mm). Solvents mixtures are understood as volume/volume.

<sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR were recorded on a Bruker AM 250 spectrometer in CDCl<sub>3</sub>. Data are reported in the following order: chemical shift (δ) in ppm; multiplicities are indicated (bs (broadened singlet), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet)); coupling constants (*J*) are in Hertz (Hz). MALDI-TOF mass spectra were obtained on a VG-TofSpec spectrometer. ESI mass spectra were obtained on a VG-Platform II (Fisons instruments). Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker Tensor 27 FT-IR spectrometer and are reported in terms of frequency of absorption (cm<sup>-1</sup>).



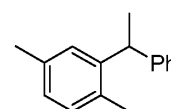
**Preparation of 1-methoxy-4-(1-phenylethyl)benzene<sup>[1]</sup> - General Procedure for the FC-arylation of styrenes:** In a typical experiment Bi(OTf)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub> (0.005 mmol; 0.5 mol%) <sup>1</sup> and anisole (4 mmol; 4 eq.) were dissolved in 4 ml of cyclohexane and styrene (1 mmol, 1 eq) was added. The solution was heated to reflux for 3 h, cooled down and gently evaporated under vacuo. The resulting crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Gradient hexane to hexane/ethyl acetate 100:1) to afford 178 mg (84 %) of a colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.42 - 7.27 (m, 7H), 6.97 (m, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.76, (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)

<sup>1</sup> The water content of the catalyst was determined by elemental analysis



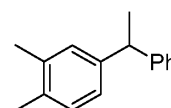
**1-methyl-4-(1-phenylethyl)benzene (Table 2 - Entry 1)<sup>[2]</sup>**

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.47 - 7.15 (m, 9H), 4.21 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.71 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H)



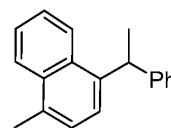
**1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)benzene (Table 2 - Entry 2)<sup>[3]</sup>**

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.28 - 6.82 (m, 8H), 4.19 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.50 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H)



**1,2-dimethyl-4-(1-phenylethyl)benzene (Table 2 - Entry 3)<sup>[4]</sup>**

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.34 - 7.13 (m, 8H), 4.18 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.71 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H)



**1-methyl-4-(1-phenylethyl)naphthalene (Table 2 - Entry 4)**

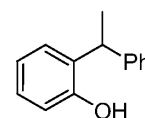
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.20 - 7.02 (m, 7H), 4.81 (q,  $J$  = 7.13, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.66 (d,  $J$  = 7.14, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 147.0, 139.8, 133.1, 132.9, 131.8, 128.5, 127.7, 126.3, 126.0, 125.6, 125.2, 124.9, 124.6, 124.1, 40.5, 22.7, 19.6

**IR** (neat):  $\nu$  = 3060, 3025, 2966, 2931, 2871, 1947, 1871, 1806, 1600, 1514, 1492, 1450, 1423, 1390, 1372, 1335, 1257, 1163, 1075, 1029, 1011, 978, 908, 833, 786, 756, 726, 700, 561 cm<sup>-1</sup>

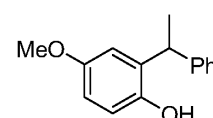
**MS** (ESI):  $m/z$  = 247.0 ([M+H]<sup>+</sup>)

**EA**: calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>: C 92.64, H 7.36; found: C 92.39, H 7.43



**2-(1-phenylethyl)phenol (Table 2 - Entry 6)<sup>[5]</sup>**

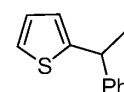
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.24-7.08 (m, 6H), 7.02 (td,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 1.8$  Hz, 1H), 6.96 (td,  $J_1 = 7.5$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz, 1H), 6.66 (dd,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 1.3$  Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.28 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 1.54 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H)



**4-methoxy-2-(1-phenylethyl)phenol (Table 2 - Entry 7)<sup>[6]</sup>**

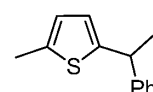
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.19 - 7.01 (m, 5H), 6.74 - 6.73 (m, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.26 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.8, 147.3, 145.2, 133.4, 128.8, 127.6, 126.5, 116.7, 114.4, 111.6, 55.8, 39.0, 21.0



**2-(1-phenylethyl)thiophene (Table 2 - Entry 8)<sup>[7]</sup>**

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.22 - 7.10 (m, 5H), 7.05 (dd,  $J_1 = 5.1$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 6.73 - 6.70 (m, 1H), 4.26 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 1.62 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H)



**2-methyl-5-(1-phenylethyl)thiophene (Table 2 - Entry 9)**

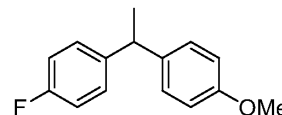
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.23 - 7.05 (m, 5H), 6.48-6.43 (m, 2H), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.56 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.5, 146.3, 138.1, 128.6, 127.4, 126.6, 124.6, 123.3, 41.0, 23.3, 15.4

IR (neat): ν = 3060, 3025, 2967, 2918, 2872, 1600, 1492, 1451, 1373, 1230, 1048, 800, 699, 447 cm<sup>-1</sup>

MS (ESI):  $m/z = 202.6$  ([M+H]<sup>+</sup>)

EA: calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>S: C 77.18, H 6.97; found: C 77.16, H 6.98

**1-fluoro-4-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)benzene (Table 3 - Entry 2)**

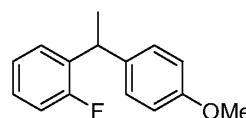
colorless oil

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.24 - 7.15 (m, 4H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.65 (d, *J* = 7.2 Hz)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.2, 159.3, 158.0, 142.5, 142.5, 138.4, 138.4, 129.0, 128.9, 128.5, 115.3, 114.9, 113.8, 55.3, 43.3, 22.3

**IR** (neat): ν = 3035, 2965, 2932, 2834, 2058, 1885, 1605, 1583, 1508, 1461, 1302, 1245, 1179, 1159, 1034, 1014, 830, 753 cm<sup>-1</sup>

**MS** (MALDI-TOF): *m/z* = 230.2 (100) [M]

**1-fluoro-2-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)benzene (Table 3 - Entry 3)**

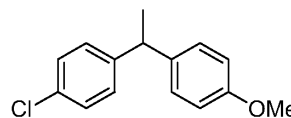
colorless oil

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.26 - 7.03 (m, 7H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 4.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.5, 158.7, 158.0, 137.2, 133.8, 133.6, 128.5, 128.4, 127.7, 127.5, 124.1, 124.1, 115.6, 115.2, 113.8, 55.3, 36.9, 36.8, 21.0, 20.9

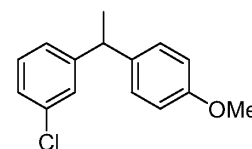
**IR** (neat): ν = 3035, 2968, 2933, 2875, 2835, 2058, 1880, 1611, 1583, 1511, 1488, 1453, 1247, 1227, 1179, 1118, 1035, 831, 810, 758 cm<sup>-1</sup>

**MS** (MALDI-TOF): *m/z* = 231.4 (100) [M+H<sup>+</sup>]

**1-chloro-4-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)benzene (Table 4 - Entry 4)<sup>[4]</sup>**

colorless oil

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.26 - 7.03 (m, 4H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.66 (d, *J* = 7.2 Hz)



**1-chloro-3-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)benzene (Table 4 - Entry 5)**

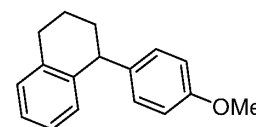
colorless oil

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.25 - 7.11$  (m, 7H),  $6.90 - 6.87$  (m, 2H),  $4.12$  (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H),  $3.83$  (s, 3H),  $1.64$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 158.1, 148.9, 137.7, 134.2, 129.6, 128.5, 127.7, 126.2, 125.8, 113.9, 55.3, 43.8, 21.9$   $\text{cm}^{-1}$

**IR** (neat):  $\nu = 2965, 2932, 2833, 1879, 1611, 1594, 1572, 1510, 1462, 1303, 1248, 1179, 1080, 1035, 881, 831, 805, 787, 742, 695$

**MS** (MALDI-TOF):  $m/z = 246.29$  [M]



**1-(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (Table 3 - Entry 6)**

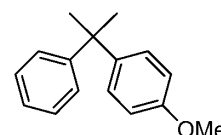
pale yellow oil

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.04 - 7.03$  (m, 2H),  $6.99 - 6.92$  (m, 3H),  $6.78 - 6.72$  (m, 3H),  $3.99$  (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H),  $3.70$  (s, 3H),  $2.87 - 2.75$  (m, 2H),  $2.08 - 2.00$  (m, 1H),  $1.83 - 1.66$  (m, 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 157.8, 139.8, 139.7, 137.5, 130.1, 129.7, 129.0, 125.8, 125.6, 113.6, 55.3, 44.8, 33.4, 29.8, 21.0$

**IR** (neat):  $\nu = 3057, 3014, 2930, 2857, 2834, 1610, 1583, 1510, 1491, 1449, 1302, 1244, 1176, 1107, 1037, 827, 778, 741$   $\text{cm}^{-1}$

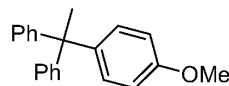
**MS** (MALDI-TOF):  $m/z = 239.4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]



**1-(2-(4-methoxyphenyl)propan-2-yl)benzene (Table 3 - Entry 7)<sup>[8]</sup>**

pale yellow oil

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.34 - 7.24$  (m, 5H),  $7.22$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H),  $6.88$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H),  $3.85$  (s, 3H),  $1.73$  (s, 6H)



**1-(1,1-diphenylethyl)-4-methoxybenzene (Table 3 - Entry 8)**

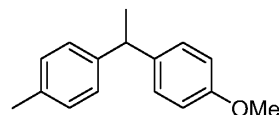
pale yellow oil

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.22 - 7.12 (m, 6H), 7.03 - 7.01 (m, 4H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 157.6, 149.4, 141.2, 129.7, 128.7, 127.8, 125.9, 113.1, 55.2, 51.9, 30.612

IR (neat): ν = 3081, 3056, 3021, 2978, 2834, 1951, 1888, 1808, 1759, 1598, 1580, 1510, 1492, 1463, 1443, 1374, 1297, 1250, 1183, 1030, 911, 851, 822, 790, 761, 700, 585, 571 cm<sup>-1</sup>

MS (MALDI-TOF): *m/z* = 287.98 [M]



**1-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)-4-methylbenzene (Table 3 - Entry 9)**

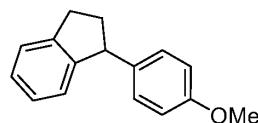
colorless oil

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.06 - 6.97 (m, 6H), 6.74 - 6.71 (m, 2H), 3.98 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 157.8, 143.9, 138.8, 135.4, 129.1, 128.5, 127.4, 113.8, 55.3, 43.6, 22.2, 21.2

IR (neat): ν = 2963, 2834, 1898, 1610, 1582, 1510, 1459, 1246, 1177, 1120, 1036, 816, 745

MS (MALDI-TOF): *m/z* = 249.36 [M+Na]



**1-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-indene (Table 3 - Entry 10)**

pale yellow oil

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 4H), 6.84 - 6.87 (m, 1H), 6.76 - 6.73 (m, 2H), 4.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 158.2, 147.2, 144.3, 137.6, 129.1, 126.5, 126.4, 124.9, 124.4, 113.9, 77.6, 77.1, 76.6, 55.3, 50.9, 36.8, 31.9

IR (neat): ν = 3065, 3019, 2951, 2835, 2061, 1878, 1611, 1584, 1512, 1477, 1457, 1440, 1344, 1302, 1244, 1177, 1107, 1038, 828, 763,

MS (MALDI-TOF): *m/z* = 223.67 [M-H<sup>+</sup>]

## References of the known products:

- [1] K. H. Y.Yamaushi, S.Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1986**, *59*, 3617
- [2] T. Miyai, Y. Onishi, A. Baba, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1017.
- [3] G. Montaudo, Finocchi.P, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6745.
- [4] J. Kischel, I. Jovel, K.Mertins, A.Zapf, M.Beller, *Org.Lett*, **2006**, *8*, 19-22.
- [5] R. M. Jones, R. W. Van de Water, C. C. Lindsey, C. Hoarau, T. Ung, T. R. R. Pettus, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3435.
- [6] K. R. B.Hunter, A.Zaghloul, *Can. J. Chem.* **1983**, *62*, 124.
- [7] S. F. S.Hall, *J. Heterocycl. Chem* **1987**, *24*, 1205.
- [8] C. A. Van Walree, M. R. Roest, W. Schuddeboom, L. W. Jenneskens, J. W. Verhoeven, J.M. Warman, H. Kooijman, A. L. Spek, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, *118*, 8395-8407





## 9.2 “An Efficient Metal-Catalyzed Hydroalkylation”

M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Synlett* **2007**, 1391.

### **Eigenanteil**

Die Bismut-katalysierte Hydroalkylierung von Styrenen mit Acetylacetonaten wurde als erstes von mir gefunden und die Reaktion wurde von mir optimiert (Tabelle 1). Weiterhin wurden ca. 70% der hier gezeigten Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierten Transformationen, die zu den verschiedenen Hydroalkylierungsprodukten führten, von mir durchgeführt (Tabelle 2). Das Manuskript wurde selbst verfasst.



## An Efficient Metal-Catalyzed Hydroalkylation

Magnus Rueping,\* Boris J. Nachtsheim, Alexander Kuenkel

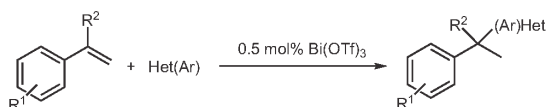
Degussa Endowed Professorship, Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology, Johann-Wolfgang Goethe University Frankfurt am Main, Max-von-Laue Straße 7, 60438 Frankfurt, Germany  
 Fax +49(69)79829248; E-mail: M.Rueping@chemie.uni-frankfurt.de

Received 28 February 2007

**Abstract:** An efficient metal-catalyzed hydroalkylation of various styrenes, norbornene, and cyclohexadiene with 1,3-dicarbonyl compounds has been developed. This new bismuth-catalyzed C–H functionalization provides the corresponding alkylated pentanediones in good to excellent isolated yields after short reaction times.

**Key words:** hydroalkylation, hydroarylation, benzylation, bismuth, C–H activation, catalysis, styrene, alkene

Hydroalkylation and hydroarylation reactions are of great general interest in organic chemistry. These transformations are highly atom-economic and hence represent valuable examples of green and sustainable chemistry. In view of the demand for efficient, economic and environmentally benign processes, the development of direct catalytic carbon–carbon bond-forming reactions of prior unmodified substrates is an important task. Consequently, considerable progress has been made in the development of promising metal-catalyzed C–H functionalizations, including the addition of olefins to acetophenones and aromatic imines or the inter- and intramolecular arylation of alkynes and alkenes, benzyl acetates and alcohols.<sup>1</sup> In this context we were recently able to successfully develop highly efficient bismuth-catalyzed reactions, such as the addition of benzyl alcohols to arenes,<sup>2</sup> the direct benzylation and allylic alkylation of 2,4-pentanediones<sup>3</sup> as well as the hydroarylation of styrenes (Scheme 1).<sup>4</sup>

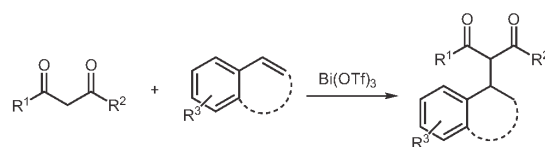


**Scheme 1** Bismuth-catalyzed hydroarylation of styrenes

Generally, these transformations can conveniently be performed in short reaction times, under mild reaction conditions with low catalyst loadings. Thus, 0.5 mol% of  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  is sufficient to catalyze the hydroarylation of various styrenes.<sup>4</sup>

Herein, we report an extension of this procedure to the inter- and intramolecular hydroalkylation of styrenes (Scheme 2) using 1,3-dicarbonyl compounds as the nucleophile. Typically, the products obtained have been

prepared by use of stoichiometric amounts of base and alkylhalides or activated alcohol derivatives leading to large amounts of salt byproducts. More recently, however, the first intra- and intermolecular addition of 1,3-dicarbonyl compounds to styrenes have been reported using palladium,<sup>5</sup> silver, and gold catalysts<sup>6</sup> or heterogeneous Brønsted acids.<sup>7</sup>



**Scheme 2** Bismuth(III)-catalyzed hydroalkylation of styrenes

Attracted by the direct hydroalkylation of styrenes and therewith the prevention of electrophile preformation and knowing that bismuth salts are highly reactive catalysts, we started our investigations with the direct addition of 2,4-pentanedione (**2a**) to styrene (**1a**), as shown in Table 1. From these experiments we found that the reaction could best be performed in nitromethane using  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  as catalyst (entries 4–6). Other bismuth salts as well as trifluoromethanesulfonic acid did not result in the corresponding product (entries 1–3, 7). Reactions in nonpolar solvents such as cyclohexane led to product

**Table 1** Evaluation of Different Bismuth Salts in the Hydroalkylation of Styrene with 2,4-Pentanedione<sup>10</sup>

Entry	Catalyst	mol (%)	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>
1	$\text{BiCl}_3$	5	8	0
2	$\text{BiBr}_3$	5	8	0
3	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_5$	5	8	0
4	$\text{Bi}(\text{OTf})_3(\text{H}_2\text{O})_4$	1	2	67
5	$\text{Bi}(\text{OTf})_3(\text{H}_2\text{O})_4$	2	2	76
6	$\text{Bi}(\text{OTf})_3(\text{H}_2\text{O})_4$	5	2	81
7	$\text{TfOH}$	15	8	0

<sup>a</sup> Isolated yield after flash chromatography.

formation, but with the generation of a byproduct.<sup>8</sup> In chlorinated solvents including dichloromethane and chloroform, an immediate decomposition of the styrene was observed, even at room temperature. Decreasing the catalyst loading resulted in lower yields (entries 4–6). Thus, by employing 5 mol% of Bi(OTf)<sub>3</sub> in nitromethane, the corresponding product **3a** could be isolated in 81% isolated yield after chromatography.

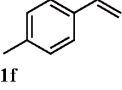
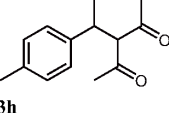

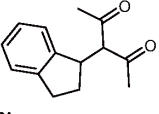

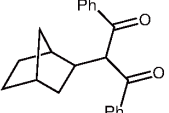

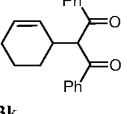
Using these optimized conditions, we explored the scope of the bismuth-catalyzed hydroalkylation by varying the styrene as well as the 1,3-carbonyl components (Table 2). Generally different styrene derivatives **1a–f** and 2,4-pentanediones **2a–c** can be employed and the corresponding products **3a–h** could be isolated in good yields after short reaction times (Table 2, entries 1–8). With regard to the

styrene derivatives electron-donating, as well as electron-withdrawing substituents (entries 4–8) are tolerated and even indene resulted in the cyclic 3-substituted dihydroindene **3i**, though only in moderate yield (entry 9). Furthermore, we were able to extend the scope of this transformation to other substrates, including norbornene (**1h**) and cyclohexadiene (**1i**). For instance, bismuth-catalyzed hydroalkylation of **1h** with the more reactive dibenzoylmethane **2c** gave the corresponding alkylated norbornene **3j** in 90% yield after 90 minutes (entry 10). Surprisingly, cyclohexadiene was also successfully transformed to the alkylated cyclohexene **3k**, although the reaction was performed at ambient temperature (entry 11).<sup>9</sup>

**Table 2** Scope of the Intermolecular Hydroalkylation of Different Styrene Derivatives with 2,4-Pentanediones<sup>10,11</sup>

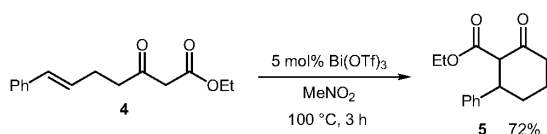
Entry	Electrophile <b>1</b>	Pentanedione <b>2</b>	Cat. (mol%)	Temp (°C)	Time (h)	Product <b>3</b>	Yield (%) <sup>a</sup>
1			5	80	2		81
2	<b>1a</b>		5	100	4.5		88 <sup>b</sup>
3	<b>1a</b>		5	50	2		89
4		<b>2a</b>	5	100	5		78
5		<b>2a</b>	5	100	20		41
6		<b>2a</b>	5	100	4		89
7		<b>2a</b>	5	100	4		71

**Table 2** Scope of the Intermolecular Hydroalkylation of Different Styrene Derivatives with 2,4-Pentanediones<sup>10,11</sup> (continued)

Entry	Electrophile <b>1</b>	Pentanedione <b>2</b>	Cat. (mol%)	Temp (°C)	Time (h)	Product <b>3</b>	Yield (%) <sup>a</sup>
8		<b>2a</b>	5	100	3		86
9		<b>2a</b>	5	90	5		41 <sup>c</sup>
10		<b>2c</b>	5	90	1.5		90
11		<b>2c</b>	5	r.t.	4		45

<sup>a</sup> Isolated yield after flash chromatography.<sup>b</sup> Diastereomeric ratio = 1:1<sup>c</sup> 2,4-Pentanedione (1 mL) was used as solvent.

Following a successful bismuth-catalyzed hydroalkylation of various styrenes, norbornene, and cyclohexadiene, we decided to examine an intramolecular variant of this transformation. Thus, starting from cinnamyl bromide and ethyl 3-oxobutanoate, we prepared the substituted  $\beta$ -ketoester **4** and carried out the intramolecular hydroalkylation reaction. Although  $\beta$ -ketoesters did not show efficient reactivity in the intermolecular reaction with styrene derivatives, in the intramolecular case, the substituted cyclohexanone **5** could be isolated in 72% yield after three hours (Scheme 3).

**Scheme 3** Intramolecular hydroalkylation of  $\beta$ -ketoester **4**

In summary we have developed an efficient bismuth-catalyzed hydroalkylation of various styrenes, norbornene, and cyclohexadiene derivatives with different 2,4-pentanediones. The short reaction times, simplicity and practicability as well as the use of small amounts of reactive, cheap, non-moisture-sensitive, and nontoxic  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  catalyst renders this hydroalkylation procedure an inter-

esting alternative to previous methods. Additionally, an intramolecular hydroalkylation of  $\beta$ -ketoesters has been developed resulting in the corresponding substituted cyclohexanone in excellent yield.

### Acknowledgment

We gratefully acknowledge Degussa AG for financial support and the Fonds der Chemischen Industrie for a stipend to B.J.N.

### References and Notes

- (1) For reviews, see: (a) Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1699. (b) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731.
- (2) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Ieawsuwan, W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1033.
- (3) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Kuenkel, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 825.
- (4) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Scheidt, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3717.
- (5) (a) Pei, T.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11290. (b) Pei, T.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Commun.* **2002**, 650. (c) Wang, X.; Pei, T.; Han, X. Q.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2699. (d) Widenhoefer, R. A. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 671. (e) Qian, H.; Pei, T.; Widenhoefer, R. A. *Organometallics* **2005**, *24*, 287. (f) Han, X. Q.; Wang, X.; Pei, T.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6333.

- (6) (a) Yao, X. Q.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6884. (b) Nguyen, R. V.; Yao, X. Q.; Bohle, D. S.; Li, C. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 673. (c) Yao, X. Q.; Li, C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5752.
- (7) Motokura, K.; Fujita, N.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2605.
- (8) 1,3-Diarylbut-1-enes were observed as the major byproducts.
- (9) For other metal-catalyzed hydroalkylation procedures of dienes and 1,3-dicarbonyl compounds, see: (a) Jolly, P. W.; Kokel, N. *Synthesis* **1990**, 771. (b) Trost, B. M.; Zhi, L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1831. (c) Goddard, R.; Hopp, G.; Jolly, P. W.; Kruger, C.; Mynott, R.; Wirtz, C. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *486*, 163. (d) Leitner, A.; Larsen, J.; Steffens, C.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7552.
- (10) **Typical Procedure: Preparation of 3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]pentane-2,4-dione (3f)**  
A two-necked round-bottom flask charged with Bi(OTf)<sub>3</sub> (H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub> (0.036 g, 0.05 mmol) and 2,4-pentanedione (400 mg, 4 mmol) dissolved in MeNO<sub>2</sub> (3 mL) was heated to 100 °C. 4-Fluorostyrene (1 mmol) dissolved in 1 mL of MeNO<sub>2</sub> was added dropwise via syringe for 4 h and stirred at this temperature for 1 h. After cooling the reaction mixture to r.t. the crude reaction mixture was directly purified by column chromatography on silica gel (hexane–EtOAc, 10:1) to give 198 mg (89%) of the product as a pale yellow oil which solidified upon standing. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.19–7.09 (m, 2 H, ArH), 7.03–6.91 (m, 2 H, ArH), 3.97 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, CH), 3.58 (dq, *J* = 11.3, 6.9 Hz, 1 H, CH), 2.25 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.84 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 203.8, 203.7, 162.2 (d, *J* = 245.4 Hz), 139.4 (d, *J* = 3.4 Hz), 129.4 (d, *J* = 7.9 Hz), 116.24 (d, *J* = 21.3 Hz), 77.4, 40.2, 30.4, 30.2, 21.5. IR (neat): ν = 3441, 3260, 2925, 2845, 1647, 1385, 1076, 698, 466 cm<sup>-1</sup>. ESI-MS: *m/z* (%) = 240.0(100) [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>2</sub>: C, 70.25; H, 6.80. Found: C, 70.53; H, 6.76.
- (11) **Spectroscopic Data for 3-[1-(2-fluorophenyl)ethyl]pentane-2,4-dione (3g)**  
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.34–6.95 (m, 4 H, ArH), 4.24 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H, CH), 3.89 (dq, *J* = 11.3, 6.9 Hz, 1 H, CH), 2.28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.94 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 203.13, 202.98, 160.5 (d, *J* = 245.7 Hz), 129.7 (d, *J* = 14.0 Hz), 129.2 (d, *J* = 4.9 Hz), 128.6 (d, *J* = 8.4 Hz), 124.5 (d, *J* = 3.5 Hz), 116.0 (d, *J* = 22.6 Hz), 74.86, 34.6, 30.2, 28.9, 19.48. IR (neat): ν = 3441, 2980, 1699, 1493, 1452, 1360, 1281, 1228, 1246, 761 cm<sup>-1</sup>. ESI-MS: *m/z* (%) = 239.9 (100) [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 462.3 (90) [2 M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>2</sub>: C, 70.25; H, 6.80. Found: C, 70.51; H, 6.78.

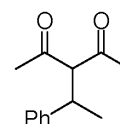
## An Efficient Metal-Catalyzed Hydroalkylation

Magnus Rueping, Boris J. Nachtsheim, Alexander Künkel

### Supporting Information

**General:** Unless otherwise noted, all materials were obtained from commercial suppliers and were used without further purification. Solvents for extraction and chromatography were technical grade and distilled prior to use. For thin-layer chromatography (TLC), silica gel plates coated aluminium plates (Merck, silica gel 60 F<sub>254</sub>) were used and chromatograms were visualised by irradiation with UV light at 254 nm. Column chromatography was performed using Merck silica gel 60 (particle size 0.040-0.063 mm). Solvents mixtures are understood as volume/volume.

<sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR were recorded on a Bruker AM 250 spectrometer in CDCl<sub>3</sub>. Data are reported in the following order: chemical shift (δ) in ppm; multiplicities are indicated (bs (broadened singlet), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet)); coupling constants (*J*) are in Hertz (Hz). MALDI-TOF (MAL) mass spectra were obtained with Finnigan MAT 95 instrument. Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker Tensor 27 FT-IR spectrometer and are reported in terms of frequency of absorption (cm<sup>-1</sup>)

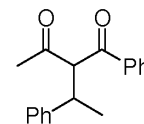


**General Procedure for the hydroalkylation of styrenes:** In a typical experiment Bi(OTf)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub> (0.005 mmol; 5 mol%)<sup>1</sup> and acetylacetonate (3 mmol; 3 eq.) were dissolved in 4 mL nitromethane. The mixture was heated up to 100°C and styrene (1 mmol; 1 eq.) dissolved in 1 ml nitromethane was added dropwise over 3.5 h. Afterwards the reaction mixture was stirred for 30 min at 100°C, cooled down to rt, evaporated under vacuo and purified by silica gel chromatography (Gradient hexane to hexane/ethyl acetate 20:1) to afford 181 mg (89 % of a colorless solid).

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.31-7.16 (m, 5H), 4.03 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.65-3.52 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 203.4, 203.4, 143.0, 128.8, 127.3, 127.0, 76.7, 40.4, 29.8, 29.7, 20.9

<sup>1</sup> The water content of the catalyst was determined by elemental analysis



**1-phenyl-2-(1-phenylethyl)butane-1,3-dione – diastereomer 1**

colorless solid

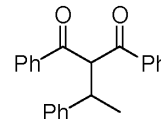
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.02\text{-}7.99$  (m, 2H),  $7.55\text{-}7.38$  (m, 6H),  $7.24\text{-}7.13$  (m, 5H),  $4.84$  (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H),  $3.86\text{-}3.73$  (m, 1H),  $1.82$  (s, 3H),  $1.13$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.2, 195.2, 143.2, 137.3, 133.9, 128.9, 128.9, 127.6, 127.0, 70.9, 41.0, 27.9, 21.6$

**1-phenyl-2-(1-phenylethyl)butane-1,3-dione – diastereomer 2**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.73\text{-}7.69$  (m, 2H),  $7.44\text{-}7.38$  (m, 1H),  $7.30\text{-}7.11$  (m, 2H),  $7.02\text{-}6.98$  (m, 5H),  $4.75$  (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H),  $3.84\text{-}3.71$  (m, 1H),  $2.17$  (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.7, 195.3, 143.5, 137.1, 133.5, 128.6, 128.5, 127.4, 126.7, 71.6, 40.4, 27.6, 20.3$

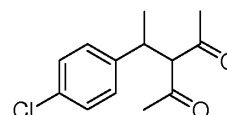


**1,3-diphenyl-2-(1-phenylethyl)propane-1,3-dione**

colorless solid

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.98\text{-}7.94$  (m, 2H),  $7.68\text{-}7.65$  (m, 2H),  $7.48\text{-}7.45$  (m, 1H),  $7.37\text{-}7.34$  (m, 3H),  $7.23\text{-}7.18$  (m, 4H),  $7.12\text{-}7.09$  (m, 2H),  $7.07\text{-}7.00$  (m, 1H),  $5.53$  (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H),  $4.06\text{-}3.95$  (m, 1H),  $1.27$  (d,  $J = 7$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $195.0, 194.6, 143.8, 137.2, 136.9, 133.6, 133.1, 128.9, 128.9, 128.5, 128.5, 128.4, 127.8, 126.6, 64.9, 41.2, 20.3$

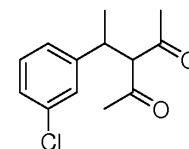


**3-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)pentane-2,4-dione**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.32\text{-}7.25$  (m, 1H),  $7.17\text{-}7.12$  (m, 2H),  $4.00$  (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H),  $3.67\text{-}3.54$  (m, 1H),  $2.27$  (s, 3H),  $1.88$  (s, 3H),  $1.20$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $203.0, 203.0, 141.6, 132.7, 129.9, 128.7, 39.7, 29.8, 29.6, 20.8$

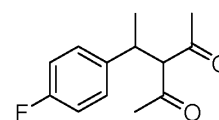




**3-(1-(3-chlorophenyl)ethyl)pentane-2,4-dione**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.21\text{-}6.98$  (m, 4H), 3.94 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.57-3.44 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.87$  Hz, 1H)

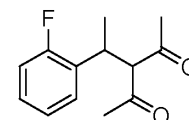
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 202.9, 202.8, 145.2, 134.6, 130.1, 127.5, 127.2, 125.6, 76.4, 39.9, 29.9, 29.7, 20.7



**3-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)pentane-2,4-dione**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.20\text{-}7.15$  (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 2H), 4.00 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.68-3.55 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H)

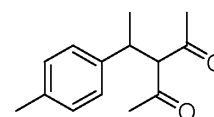
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.8, 203.7, 164.2, 160.3, 139.4, 139.3, 129.4, 129.3, 116.4, 116.1, 77.4, 40.2, 30.4, 30.2, 21.5$



**3-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)pentane-2,4-dione**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.25\text{-}6.99$  (m, 4H), 4.24 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.96-3.83 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)

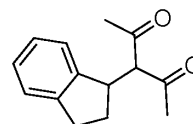
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.1, 203.0, 162.5, 158.6, 129.8, 129.6, 129.2, 129.1, 128.7, 128.5, 124.6, 124.5, 116.2, 115.8, 74.9, 34.6, 30.2, 28.9, 19.5, 19.5$



**3-(1-(p-tolylethyl)pentane-2,4-dione**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.05\text{-}6.97$  (m, 4H), 3.94 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)

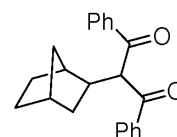
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.6, 140.0, 136.5, 129.5, 127.2, 127.1, 76.8, 40.1, 29.8, 29.7, 21.0$



**3-(2,3-dihydro-1H-inden-3-yl)pentane-2,4-dione**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.18\text{--}7.00$  (m, 3H),  $6.95\text{--}6.92$  (m, 1H),  $3.98\text{--}3.89$  (m, 1H),  $3.80$  (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H),  $2.92\text{--}2.72$  (m, 2H),  $2.25\text{--}2.14$  (m, 1H),  $2.10$  (s, 3H),  $2.07$  (s, 3H),  $1.69\text{--}1.56$  (m, 1H)

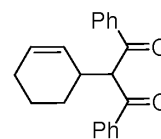
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 204.0, 203.5, 143.9, 143.5, 127.4, 126.5, 124.9, 124.1, 73.7, 44.5, 31.1, 30.9, 30.0, 29.2$



**2-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.98\text{--}7.95$  (m, 2H),  $7.88\text{--}7.85$  (m, 2H),  $7.52\text{--}7.28$  (m, 6H),  $4.95$  (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H),  $2.69\text{--}2.60$  (m, 1H),  $2.16$  (m, 1H),  $1.87$  (m, 1H),  $1.58\text{--}1.49$  (m, 1H),  $1.43\text{--}1.38$  (m, 3H),  $1.22\text{--}1.00$  (m, 4H)

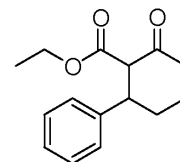
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 195.9, 195.3, 137.2, 137.1, 133.5, 133.3, 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 64.5, 43.7, 39.7, 37.3, 36.7, 36.0, 30.1, 28.5$



**2-(cyclohex-2-enyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.93\text{--}7.90$  (m, 4H),  $7.49\text{--}7.43$  (m, 2H),  $7.38\text{--}7.32$  (m, 4H),  $5.69\text{--}5.61$  (m, 1H),  $5.46\text{--}5.41$  (m, 1H);  $5.21$  (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H),  $3.41$  (m, 1H),  $1.92$  (m, 2H),  $1.72\text{--}1.46$  (m, 3H),  $1.37\text{--}1.23$  (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 195.2, 194.8, 137.2, 137.0, 133.5, 133.4, 129.4, 128.8, 128.8, 128.8, 128.7, 128.6, 62.5, 37.3, 27.4, 25.1, 21.2$

**ethyl 2-oxo-6-phenylcyclohexanecarboxylate**

$^1\text{H-NMR}$  (Keto + Enol); ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.59$  (s, 1H, enol), 7.29-7.14 (m, 6H, keto + enol), 4.00 (m, 2.4H, keto + enol), 3.68 (m, 0.2H, keto), 3.39 (0.2H, keto), 2.39 (m, 2H, enol), 2.00-1.87 (m, 1.4H, enol), 1.78-1.59 (m, 3.5H, keto + enol), 1.00 (t,  $J = 7.1$  Hz, 0.6H, keto), 0.95 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, enol)

$^{13}\text{C-NMR}$  (keto + enol) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 205.4, 173.7, 172.5, 168.8, 146.4, 142.3, 128.7, 127.9, 127.5, 127.1, 127.0, 125.7, 100.1, 63.8, 60.8, 60.0, 47.7, 41.1, 38.7, 33.0, 31.6, 29.2, 25.5, 17.3, 14.0, 13.8$



### **9.3 “Efficient Metal-Catalyzed Direct Benzylolation and Allylic Alkylation of 2,4-Pentanediones”**

M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Organic Letters* **2007**, 9, 825.

#### **Eigenanteil**

Die Bismut-katalysierte Alkylierung von 2,4-Pentandionen wurde im Zuge dieser Arbeit als erstes gefunden und die Reaktion wurde von mir optimiert (Tabelle 1). Weiterhin wurden ca. 70% der hier gezeigten Bi(OTf)<sub>3</sub>-katalysierten Transformationen die zu den verschiedenen benzylierten 2,4-Pentandionen führten von mir durchgeführt (insbesondere die in Tabelle 2 und 5 gezeigten Beispiele). Außerdem wurde der neuartige Syntheseweg zum hoch substituierten Inden von mir gefunden und optimiert (Schema 1). Weiterhin wurde das Manuskript selbst verfasst.



# Efficient Metal-Catalyzed Direct Benzylation and Allylic Alkylation of 2,4-Pentanediones

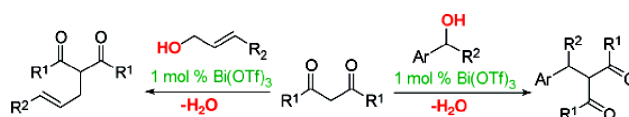
Magnus Rueping,\* Boris J. Nachtsheim, and Alexander Kuenkel

*Degussa Endowed Professorship, Institute of Organic Chemistry & Chemical Biology,  
Johann-Wolfgang Goethe University Frankfurt am Main, Max-von-Laue-Str. 7,  
D-60438 Frankfurt, Germany*

*m.rueping@chemie.uni-frankfurt.de*

Received December 17, 2006

## ABSTRACT



A highly effective metal-catalyzed benzylation and allylic alkylation of 2,4-pentanediones has been developed. This new bismuth-catalyzed direct carbon–carbon bond forming reaction provides the corresponding monoalkylated dicarbonyl compounds in high yields after short reaction times using the lowest amounts of catalyst (1 mol %) and the free alcohol. In addition, a new route to substituted indenenes is presented.

The functionalization of activated methylene units, such as 1,3-dicarbonyl compounds, is one of the most utilized types of carbon–carbon bond forming reactions. Generally, these transformations are performed using alkyl halides, and at least equimolar amounts of base or Lewis acid are required, resulting in large amounts of salt byproducts. Additionally, the need of electrophile preformation and coproduction of hydrogen halides may lead to undesired side reactions which can be a significant drawback. Thus, in view of the demand for efficient, economic, and ecologically valuable processes, the development of direct catalytic carbon–carbon bond forming reactions of prior unmodified substrates is an important task. Recently, interesting examples of such reactions have been reported, including the direct functionalization of benzyl alcohols with the generation of water as the single byproduct. In this context, considerable progress has been made in the metal-catalyzed Friedel–Crafts-type alkylations of arenes using benzyl alcohols as the electrophilic component resulting in products containing a diaryl-methane moiety commonly found in biologically active compounds and pharmaceuticals.<sup>1</sup> Recently, we were able to demonstrate that bismuth salts are highly efficient catalysts for this transformation, and the use of 0.5–1 mol % of Bi(OTf)<sub>3</sub> was sufficient to catalyze the addition of benzyl alcohol and derivatives to arenes and heteroarenes.<sup>2,3</sup>

However, so far, C nucleophiles other than arenes have not been investigated. Hence, we herein report the first direct bismuth-catalyzed benzylation of 2,4-pentanediones using benzyl alcohol and its derivatives.<sup>4</sup> Furthermore, we describe an extension of this procedure to a new bismuth-catalyzed allylic alkylation using the corresponding free allylic alcohols.

Bismuth(III) salts have been used as a catalyst for various transformations, including acylations, sulfonylations, phosphorylations, desilylations, Diels–Alder reactions, oxidations, halogenations, and rearrangements.<sup>5</sup> Among the bismuth-

(1) (a) ElGihani, M. T.; Heaney, H.; Shuhaibar, K. F. *Synlett* **1996**, 871–872. (b) Shimizu, I.; Khien, K. M.; Nagatomo, M.; Nakajima, T.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.* **1997**, 851–852. (c) Tsuchimoto, T.; Tobita, K.; Hiyama, T.; Fukuzawa, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6997–7005. (d) Shiina, I.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6391–6394. (e) Noji, M.; Ohno, T.; Fuji, K.; Futaba, N.; Tajima, H.; Ishii, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9340–9347. (f) Mertins, K.; Iovel, I.; Kischel, J.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 238–242. (g) Iovel, I.; Mertins, K.; Kischel, J.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3913. (h) Mertins, K.; Iovel, I.; Kischel, J.; Zapf, A.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 691–695.

(2) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Ieawsuwan, W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1033–1037.

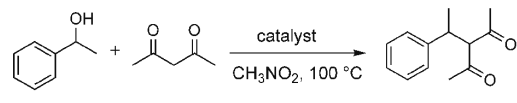
(3) For a metal-catalyzed hydroarylation of styrenes, see: Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Scheidt, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3717–3719.

(4) During our investigations, Baba and co-workers described a similar indium-catalyzed transformation: Yasuda, M.; Somyo, T.; Baba, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 793–796.

(III) derivatives, Bi(OTf)<sub>3</sub> belongs to the most reactive and used catalyst with Lewis acid properties comparable to other metal triflates such as Sc(OTf)<sub>3</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub>, or Y(OTf)<sub>3</sub>.

Attracted by the direct functionalization of alcohols and therewith the prevention of electrophile preformation or coproduction of hydrogen halides and the fact that certain bismuth salts are compatible with air and moisture, we investigated various bismuth salts and Brønsted acids in the reaction of 1-phenylethanol with acetylacetone (Table 1).

**Table 1.** Evaluation of Bismuth(III) Salts and Brønsted Acids

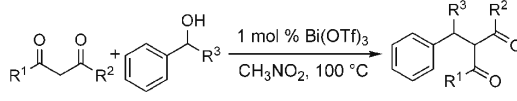


entry	catalyst	mol %	time (h)	yield (%) <sup>a</sup>
1	BiCl <sub>3</sub>	5	3	87
2	BiBr <sub>3</sub>	5	3	90
3	Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>5</sub>	5	3	68
4	Bi(OTf) <sub>3</sub>	5	3	93
5	Bi(OTf) <sub>3</sub>	1	3	91
6	Bi(OTf) <sub>3</sub>	0.1	6	83
7	TfOH	3	3	0
8	HCl	10	4	0
9	none	-	4	0

<sup>a</sup> Isolated yield after column chromatography.

From these experiments, Bi(OTf)<sub>3</sub>, BiCl<sub>3</sub>, and BiBr<sub>3</sub> emerged as the best catalysts and the corresponding products were obtained in 87–93% yield after column chromatography (Table 1, entries 1–4).<sup>6</sup> Brønsted acids, such as trifluoromethanesulfonic acid or hydrochloric acid (Table 1, entries 7 and 8), did not show catalytic activity. The catalyst

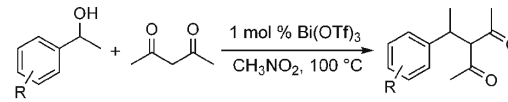
**Table 2.** Variation of the 1,3-Dicarbonyl Scaffold



entry	pentanedione	product	R <sup>3</sup>	cat. (mol %)	time (h)	yield (%) <sup>a</sup>
1			H	1	18	58
2			Me	1	3	91
3			H	1	8.5	72
4			Me	5	5	93 <sup>b</sup>
5			H	1	6	84
6			Me	5	3	96

<sup>a</sup> Isolated yield after column chromatography. <sup>b</sup>dr: 1:1

**Table 3.** Reaction of Various 1-Phenylethanol Derivatives



entry	alcohol	product	time (h)	yield (%) <sup>a</sup>
1			3	91
2			4	84
3			4	65
4			4	87
5			3	85
6			2	54 <sup>b</sup>
7			3 <sup>c</sup>	76 <sup>d</sup>
8			3	90

<sup>a</sup> Isolated yield after column chromatography. <sup>b</sup>10% of branched product observed. <sup>c</sup>Reaction performed at rt. <sup>d</sup>Additionally, 16% of indene derivative was obtained.

loading could be decreased to 1 mol % without loss of reactivity, and even with 0.1 mol % of Bi(OTf)<sub>3</sub> catalyst the product could be isolated in 83% yield (Table 1, entries 4–6).

(5) For reviews see: (a) Leonard, N. M.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8373–8397. (b) Gaspard-Illoughmane, H.; Le Roux, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517–2532.



Further experiments concentrated on the evaluation of the 1,3-dicarbonyl scaffold (Table 2). As expected, the use of different 2,4-pentanediones resulted in the corresponding products in good yields irrespective of whether a primary or secondary benzyl alcohol was applied (Table 2).

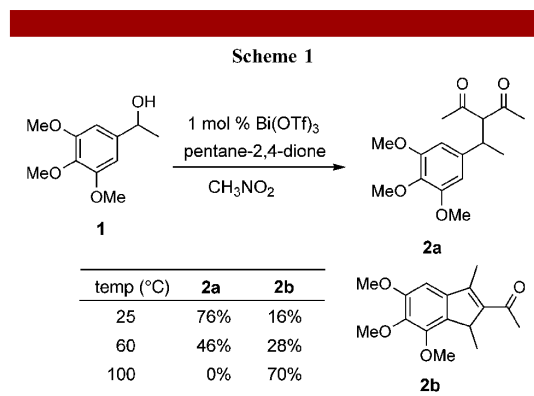
However, the reaction with 1-phenylethanol proceeded generally more readily, which is in agreement with a more stabilized carbocation intermediate.

Hence, we applied various 1-phenyl ethanol derivatives in the direct alkylation reaction of acetyl acetone using 1 mol % of Bi(OTf)<sub>3</sub> as catalyst (Table 3). In general, a range of differently substituted benzyl alcohols with electron-donating or -withdrawing groups are tolerated and the corresponding products were isolated after short reaction times (2–4 h) in good to excellent yields. Interestingly, if 1-phenylallyl alcohol was employed (Table 3, entry 6), the linear styrene derivative was obtained as the main product, together with the generation of 10% of the branched isomer.

In further experiments, we investigated the bismuth-catalyzed alkylation of dibenzoylmethane by employing various primary benzyl alcohol derivatives (Table 4). Again,

differently substituted benzyl alcohols could be applied, and the products were isolated in good to excellent yields.

During our investigations of the bismuth-catalyzed alkylation with 1-trimethoxyphenylethanol as the electrophile (Table 3, entry 7), we observed that product formation proceeds already at room temperature with generation of a second product (Scheme 1).



**Table 4.** Reaction with Various Benzyl Alcohol Derivatives

entry	alcohol	product	temp (°C)	time (h)	yield (%) <sup>a</sup>
1			100	6	84
2			80	10	69
3			60	7	91
4			40	6	61
5			60	11	70

<sup>a</sup> Isolated yield after column chromatography.

This byproduct was identified to be the indene derivative **2b** and is the result of the benzylation of acetyl acetone followed by an intramolecular arylation. When performing the reaction at higher temperature, we were able to shift the product formation from the alkylated product **2a** toward the indene **2b**, and at 100 °C only indene formation was observed.

Following a successful bismuth-catalyzed direct benzylation of 2,4-pentanediones, we decided to examine cinnamyl alcohols as the electrophile in this reaction (Table 5). The allylic alkylation represents an important transformation, and

**Table 5.** Allylic Alkylation of Cinnamyl Alcohol Derivatives

entry	pentanedione	product	R <sup>3</sup>	temp (°C)	time (h)	yield (%) <sup>a</sup>
1			H	60	5	62
2			Ac	25	4	55
3			H	25	5	73
4			Ac	25	5	70
5			H	25	5	62
6			Ac	25	4	78

<sup>a</sup> Isolated yield after column chromatography.

various metal-catalyzed processes, using predominantly palladium<sup>7</sup> but also copper,<sup>8</sup> tungsten,<sup>9</sup> nickel,<sup>10</sup> ruthenium,<sup>11</sup> molybdenum,<sup>12</sup> iridium,<sup>13</sup> indium,<sup>14</sup> and iron<sup>15</sup> complexes, have been described.

Most of these reactions have been performed with activated C nucleophiles or with acylated allyl alcohols leading to the corresponding  $\alpha$ -branched products. Here, we present our investigations on the first bismuth-catalyzed direct allylic alkylation using a free allylic alcohol as the electrophile. Reactions were performed with different 1,3-dicarbonyl compounds and cinnamyl alcohol in the presence

of 1 mol % of Bi(OTf)<sub>3</sub> catalyst (Table 5, entries 1, 3, and 5). Again the products were obtained in good isolated yields in short reaction times. Surprisingly, no significant improvement on the reactivity was observed when cinnamyl acetate was employed (Table 5, entries 2, 4, and 6).

Mechanistically, we believe that the alcohol is activated by the oxophilic bismuth catalyst, resulting in a better leaving group for the C nucleophile displacement.

In summary, we have developed a new and efficient bismuth-catalyzed direct benzylation of 2,4-pentanediones using various free benzyl alcohols and dicarbonyl compounds. The corresponding products of this direct C–C bond forming reaction have been isolated in good to excellent yields (Tables 2–4). Furthermore, we were able to extend this procedure to a direct allylic alkylation of 2,4-pentanediones resulting in the linear, unbranched products (Table 5). Compared to previous alkylations with preformed or activated electrophiles and the use of stoichiometric amounts of base and/or metal salts, this method requires remarkably small amounts of reactive, inexpensive, and nontoxic Bi(OTf)<sub>3</sub> catalyst (1 mol %) and the free benzylic or allylic alcohol. Furthermore, the mild reaction conditions, operational simplicity, practicability, and applicability to various substrates render this approach an interesting alternative to previously applied procedures. Additionally, a first extension of this procedure to highly functionalized indene derivatives was accomplished.

**Acknowledgment.** We gratefully acknowledge Degussa AG for financial support and the Fonds der Chemischen Industrie for a stipend to B.J.N.

**Supporting Information Available:** A general experimental procedure and spectroscopic data of all new compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL063048B

(6) In the case of benzyl alcohol as the electrophile and BiCl<sub>3</sub> or BiBr<sub>3</sub> as the catalyst, (1-(benzyloxy)methyl)benzene was obtained as the major product. For a BiBr<sub>3</sub>-promoted etherification using benzyl alcohols, see: Boyer, B.; Keramane, E. M.; Roque, J. P.; Pavia, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2891–2894.

(7) (a) Moreno-Manas, M.; Trius, A. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3009–3015. (b) Sakakibara, M.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8013–8014. (c) Mukhopadhyay, M.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6761–6764. (d) Nishibayashi, Y.; Wakiji, I.; Ishii, Y.; Uemura, S.; Hidai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3393–3394. (e) Ozawa, F.; Okamoto, H.; Kaeagishi, S.; Yamamoto, S.; Minami, T.; Yoshifuji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10968–10969. (f) Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3241–3244. (g) Kayaki, Y.; Koda, T.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2595–2597. (h) Nishibayashi, Y.; Yoshikawa, M.; Inada, Y.; Hidai, M.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3408–3412. (i) Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4085–4088.

(8) (a) Baruah, J. B.; Samuelson, A. G. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *361*, C57–C60. (b) Persson, E. S. M.; Klaveren, M.; Grove, D.; Bäckvall, J. D.; Koten, D. *Chem.–Eur. J.* **1995**, *1*, 351–359.

(9) (a) Trost, B. M.; Hung, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7757–7759. (b) Trost, B. M.; Tometzki, G. B.; Hung, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2176–2177.

(10) (a) Didiuk, M. T.; Morken, J. P.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7273–7274. (b) Chung, K.; Miyake, Y.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 15–18.

(11) (a) Morisaki, Y.; Kondo, T.; Mitsudo, T. *Organometallics* **1999**, *18*, 4742–4746. (b) Trost, B. M.; Fraisse, P. L.; Ball, Z. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1059.

(12) Trost, B. M.; Dogra, K.; Hachiya, I.; Emura, T.; Hughes, D. L.; Krska, S.; Reamer, R. A.; Palucki, M.; Yasuda, N.; Reider, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1929–1932.

(13) Bartels, B.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **1999**, 741–742.

(14) Yasuda, M.; Saito, T.; Ueba, M.; Baba, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1414–1416.

(15) Plietker, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1469–1473.

## Supporting Information

### Efficient Metal-Catalysed Direct Benzylation and Allylic Alkylation of 2,4-Pentanediones

Magnus Rueping,<sup>\*</sup> Boris J. Nachtsheim, Alexander Kuenkel  
Degussa Endowed Professorship, Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology,  
Johann-Wolfgang Goethe University Frankfurt am Main, Max-von-Laue-Str. 7, D-60439  
Frankfurt, Germany

*M.Rueping@chemie.uni-frankfurt.de*

## Table of Contents

General Procedure	S3
Characterization data for Table 2 – Entry 1	S4
Characterization data for Table 2 – Entry 2	S4
Characterization data for Table 2 – Entry 3	S4
Characterization data for Table 2 – Entry 4	S4
Characterization data for Table 2 – Entry 5	S4
Characterization data for Table 2 – Entry 6	S5
Characterization data for Table 3 – Entry 2	S5
Characterization data for Table 3 – Entry 3	S5
Characterization data for Table 3 – Entry 4	S5
Characterization data for Table 3 – Entry 5	S6
Characterization data for Table 3 – Entry 6	S6
Characterization data for Table 3 – Entry 7	S6
Characterization data for Table 3 – Entry 8	S6
Characterization data for Table 4 – Entry 2	S7
Characterization data for Table 4 – Entry 3	S7
Characterization data for Table 4 – Entry 4	S7
Characterization data for Table 4 – Entry 5	S7
Characterization data for Table 5 – Entry 3	S8
Characterization data for Table 5 – Entry 5	S8
Characterization data for compound 2b	S8
References	S9
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 2 – Entry 1	S10
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 2 – Entry 2	S12
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 2 – Entry 3	S14
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 2 – Entry 4	S16
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 2 – Entry 5	S18
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 2 – Entry 6	S20
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 3 – Entry 2	S22
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 3 – Entry 3	S24
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 3 – Entry 4	S26
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 3 – Entry 5	S28
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 3 – Entry 6	S30
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 3 – Entry 7	S32
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 3 – Entry 8	S34
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 4 – Entry 2	S36
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 4 – Entry 3	S38
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 4 – Entry 4	S40
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 4 – Entry 5	S42
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 5 – Entry 3	S44
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Table 5 – Entry 5	S46
<sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR of Scheme 1 – Compound 2b	S48

**General:** Unless otherwise noted, all materials were obtained from commercial suppliers and were used without further purification. Solvents for extraction and chromatography were technical grade and distilled prior to use. For thin-layer chromatography (TLC), silica gel coated aluminium plates (Merck, silica gel 60 F<sub>254</sub>) were used and chromatograms were visualised by irradiation with UV light at 254 nm. Column chromatography was performed using Merck silica gel 60 (particle size 0.040-0.063 mm). Solvents mixtures are understood as volume/volume.

<sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR were recorded on a Bruker AM 250 spectrometer in CDCl<sub>3</sub>. Data are reported in the following order: chemical shift ( $\delta$ ) in ppm; multiplicities are indicated (bs (broadened singlet), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet)); coupling constants ( $J$ ) are in Hertz (Hz). MALDI-TOF mass spectra were obtained on a VG-TofSpec spectrometer. ESI mass spectra were obtained on a VG-Platform II (Fisons instruments). Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker Tensor 27 FT-IR spectrometer and are reported in terms of frequency of absorption (cm<sup>-1</sup>).

**Preparation of 3-(1-phenylethyl)pentane-2,4-dione - General Procedure for the alkylation of 1-phenylethanol and benzylalcohol:** In a typical experiment Bi(OTf)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub> (0.01 mmol; 0.5 mol%) and 2,4 pentanedione (3 mmol) were dissolved in nitromethane (4 mL) and heated up to 100°C. 1-Phenylethanol (1 mmol) was dissolved in nitromethane (1mL), slowly added for 2.5 h and the remaining solution stirred at 100°C for 30 minutes. The mixture was evaporated under vacuuo and purified by column chromatography on silica gel (gradient hexane / ethylacetate 20:1) to afford 185 mg (93 %) of a colorless oil which solidifies upon standing.

**3-benzylpentane-2,4-dione<sup>1</sup> (Table 2 – Entry 1):** 58% as a pale yellow oil; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40-7.10 (m, 10H, keto+enol), 4.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, keto), 3.67 (s, 2H, enol), 3.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, keto), 2.13 (s, 6H), 2.08 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 203.6, 191.9, 139.7, 138.0, 128.8, 128.7, 128.6, 127.4, 126.8, 126.3, 108.3, 70.0, 34.3, 32.9, 29.8, 23.3.

**3-(1-phenylethyl)pentane-2,4-dione<sup>2</sup> (Table 2 – Entry 2):** 91% as a colorless oil which solidifies upon standing; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.18 (m, 5H), 3.97 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 203.5, 203.4, 143.0, 128.8, 127.3, 127.0, 76.7, 40.4, 29.8, 29.7, 20.9.

**2-benzyl-1-phenylbutane-1,3-dione (Table 2 – Entry 3):** 72% as a pale yellow oil which solidifies upon standing; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.95-7.75 (m, 2H), 7.56-7.44 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.19-7.05 (m, 5H), 4.72 (t, *J* = 7.2, Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 203.3, 195.8, 138.4, 136.5, 133.8, 128.9, 128.8, 128.7, 128.7, 126.7, 64.8, 34.8, 28.7; IR (neat): 3447, 1709, 1678, 1450, 1362, 1259, 757, 694, 405 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI): *m/z* (%) = 253.0 (100) ([M+H]<sup>+</sup>); EA: calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: C 80.93, H 6.39; found: C 81.11, H 6.55.

**1-phenyl-2-(1-phenylethyl)butane-1,3-dione<sup>3</sup> (Table 2 – Entry 4):** 93% as a white solid; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.10-7.86 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.29-7.08 (m, 5H), 4.83 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.80 (qd, *J* = 11.0, 6.8 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 203.2, 195.2, 143.2, 137.3, 133.9, 128.9, 128.9, 127.5, 127.0, 70.9, 41.0, 28.0, 21.6.

**2-benzyl-1,3-diphenylpropane-1,3-dione<sup>5</sup> (Table 2 – Entry 5):** 84% as a pale yellow solid; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.89-7.71 (m, 4H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.19-7.03 (m, 5H), 5.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 195.4, 139.1, 136.1, 133.5, 129.0, 128.9, 128.6, 126.7, 59.1, 35.3.

**1,3-diphenyl-2-(1-phenylethyl)propane-1,3-dione<sup>2</sup> (Table 2 – Entry 6):** 96% as a white solid; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.03-7.88 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.54-7.42 (m, 1H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 4H), 7.13-7.05 (m, 2H), 7.04-6.95 (m, 1H), 5.53 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.00 (qd, *J* = 10.1, 7.0 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 195.0, 194.6, 143.9, 137.2, 136.9, 133.6, 133.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.5, 128.4, 127.8, 126.6, 65.0, 41.2, 20.3.

**3-(1-(4-bromophenyl)ethyl)pentane-2,4-dione (Table 3 – Entry 2):** 84% as a white solid; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.39-7.30 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.58-3.42 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 203.0, 202.9, 142.2, 131.9, 129.1, 120.8, 76.6, 39.7, 29.8, 29.6, 20.7; mp: 87°C; IR (KBr): 2965, 1722, 1697, 1491, 1363, 1284, 1176, 1146, 822 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI): *m/z* (%) = 304.8 (100) ([M+Na]<sup>+</sup>), 306.9 (98) ([M+Na]<sup>+</sup>); EA: calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>2</sub>: C 55.14, H 5.34; found: C 55.14, H 5.40.

**3-(1-(3-bromophenyl)ethyl)pentane-2,4-dione (Table 3 – Entry 3):** 65% as a colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.41-7.29 (m, 2H), 7.21-7.06 (m, 2H), 4.00 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.56 (qd, *J* = 11.3, 6.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 202.9, 202.8, 145.5, 130.4, 130.4, 130.2, 126.0, 122.8, 76.4, 39.9, 29.9, 29.7, 20.7; IR (neat): 2968, 2933, 1726, 1699, 1427, 1358, 1201, 1157, 785, 698 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI): *m/z* (%) = 299.9 (100) ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>); 301.9 (98) ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), EA: calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>2</sub>: C 55.14, H 5.34; found: C 55.26, H 5.41.

**3-(1-(naphthalen-2-yl)ethyl)pentane-2,4-dione (Table 3 – Entry 4):** 87% as a white solid; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.87-7.76 (m, 3H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 4.20 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.81 (qd, *J* = 11.3, 6.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 203.4, 140.5, 133.5, 132.5, 128.7, 127.8, 127.7, 126.2, 126.0, 125.8, 125.3, 76.6, 40.5, 29.8, 29.8, 20.9; mp:

93°C; IR (KBr): 2962, 1691, 1359, 1193, 1153, 904, 864  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI):  $m/z$  (%) = 272.0 (100) ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ); EA: calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : C 80.28, H 7.13; found: C 80.39, H 7.22.

**3-(1-*o*-tolylethyl)pentane-2,4-dione (Table 3 – Entry 5):** 85% as a colorless oil;  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.16-6.89 (m, 4H), 4.09 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 3.89-3.73 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.05 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 203.5, 203.3, 141.4, 135.4, 130.9, 126.6, 126.5, 125.5, 76.0, 35.0, 29.9, 29.4, 20.6, 19.6; IR (neat): 2969, 1697, 1356, 1184, 1159, 762, 729  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI):  $m/z$  (%) = 240.9 (100) ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 236.1 (67) ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ); EA: calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : C 77.03, H 8.31; found: C 77.14, H 8.38.

**3-(1-phenylallyl)pentane-2,4-dione<sup>4</sup> (Table 3 – Entry 6):** 54% as a pale yellow oil–Keto / Enol (1.2 : 2);  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.45-7.17 (m, 9H, keto+enol), 6.57-6.03 (m, 3H, keto + enol), 3.83 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, keto), 3.19 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5 Hz, 2H, enol), 2.78 (dt,  $J$  = 7.2, 1.4 Hz, 1H, keto), 2.24 (s, 3H, keto), 2.19 (s, 6H, enol);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 203.6, 191.6, 137.1, 136.8, 132.8, 130.1, 128.9, 128.6, 128.6, 127.7, 127.5, 127.3, 126.2, 126.1, 125.5, 68.4, 31.6, 30.5, 29.4, 23.1.

**3-(1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)pentane-2,4-dione (Table 3 – Entry 7):** 76% as a white solid;  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.32 (s, 2H), 3.94 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (qd,  $J$  = 11.1, 6.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.13 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 203.5, 203.2, 153.3, 138.8, 136.8, 104.2, 76.7, 60.8, 56.1, 40.7, 29.9, 29.6, 20.9; mp: 148-149°C; IR (KBr): 2962, 1724, 1590, 1456, 1421, 1363, 1251, 1132  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI):  $m/z$  (%) = 312.1 (36) ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ), 317.1 (29) ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); EA: calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : C 65.29, H 7.53; found: C 65.41, H 7.61

**3-(1-(biphenyl-4-yl)ethyl)pentane-2,4-dione (Table 3 – Entry 8):** 90% as a white solid;  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.53-7.41 (m, 4H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.30-7.13 (m, 3H), 4.00 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 3.68-3.45 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.17 (d,  $J$  = 6.8 Hz,



3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 203.5, 203.4, 142.1, 140.6, 139.9, 128.8, 127.7, 127.5, 127.3, 127.0, 76.8, 40.1, 29.9, 29.8, 20.9; mp: 104-105°C; IR (neat): 2970, 1724, 1693, 1362, 1147, 764  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI):  $m/z$  (%) = 298.0 (35) ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ), 303.0 (32) ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); EA: calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : C 81.40, H 7.19; found: C 81.58, H 7.24.

**2-(4-chlorobenzyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione<sup>6</sup> (Table 4 – Entry 2):** 84% as a pale yellow solid;  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.88-7.75 (m, 4H), 7.54-7.42 (m, 2H), 7.42-7.27 (m, 4H), 7.16-7.06 (m, 4H), 5.39 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.34 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 195.2, 137.5, 135.9, 133.7, 132.5, 130.4, 128.9, 128.7, 128.6, 59.2, 34.6.

**2-(4-methylbenzyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione<sup>5</sup> (Table 4 – Entry 3):** 65% as a pale yellow solid;  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.80-7.67 (m, 4H), 7.46-7.31 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 4H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.92-6.81 (m, 2H), 5.33 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 3.25 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 195.5, 136.2, 136.1, 136.0, 133.5, 129.3, 128.9, 128.8, 128.7, 59.3, 34.8, 21.0.

**2-(3,4-dimethoxybenzyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (Table 4 – Entry 4):** 87% as a pale green oil;  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.89-7.74 (m, 4H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 4H), 6.74-6.61 (m, 3H), 5.40 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.33 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 195.6, 148.9, 147.8, 136.1, 133.5, 131.6, 128.8, 128.6, 120.9, 112.6, 111.4, 59.5, 55.9, 55.8, 35.1; IR (neat): 3445, 1696, 1660, 1516, 1448, 1262, 1028, 692  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI):  $m/z$  (%) = 375.2 (54) ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 392.0 (65) ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ), 397.2 (22) ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); EA: calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_4$ : C 76.99, H 5.92; found: C 76.80, H 6.09.

**2-(2-methoxybenzyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (Table 4 – Entry 5):** 85% as a pale yellow solid which solidifies upon standing;  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.86-7.71 (m, 4H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 4H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.06-6.92 (m, 1H), 6.70-

6.60 (m, 2H), 5.54 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.26 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 195.9, 157.4, 136.2, 133.3, 132.1, 128.7, 128.6, 128.0, 127.0, 120.7, 110.1, 56.2, 55.2, 31.0$ ; IR (neat): 3448, 1698, 1665, 1595, 1494, 1447, 1343, 1275, 1246, 1195, 1114, 1029, 761, 686, 404  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI):  $m/z$  (%) = 344.9 (100) ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EA: calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : C 80.21, H 5.85; found: C 80.04, H 5.93.

**2-cinnamyl-1-phenylbutane-1,3-dione<sup>7</sup> (Table 5 – Entry 3):** 73% as a pale yellow oil;  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.14\text{--}7.90$  (m, 2H), 7.69–7.47 (m, 3H), 7.38–7.17 (m, 5H), 6.55–6.44 (m, 1H), 6.25–6.06 (m, 1H), 4.64 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.99–2.85 (m, 2H), 2.21 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 203.5, 195.8, 136.9, 136.4, 133.9, 132.7, 129.0, 128.8, 128.5, 127.5, 126.2, 125.9, 63.2, 32.4, 28.3$ .

**2-cinnamyl-1,3-diphenylpropane-1,3-dione<sup>8</sup> (Table 5 – Entry 5):** 62% as a pale yellow oil which solidifies upon standing;  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.98\text{--}7.78$  (m, 4H), 7.54–7.42 (m, 2H), 7.41–7.30 (m, 4H), 7.23–7.05 (m, 5H), 6.38 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.24–6.03 (m, 1H), 5.28 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 2.94 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 195.6, 137.0, 136.0, 133.6, 132.5, 129.0, 128.6, 128.5, 127.4, 126.8, 126.2, 57.2, 33.0$ .

**1-(5,6,7-trimethoxy-1,3-dimethyl-1H-inden-2-yl)ethanone (2b):** 70% as a pale yellow oil;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6.67$  (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70–3.55 (m, 1H) 2.58 (d,  $J = 2.1$  Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.26 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 196.5, 154.8, 150.6, 149.1, 146.9, 143.2, 141.5, 128.5, 102.5, 61.3, 60.9, 56.2, 45.0, 31.0, 17.6, 15.2$ ; IR (neat): 2931, 1629, 1599, 1463, 1340, 1230, 1101, 1031  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI):  $m/z$  (%) = 277.1 (100) ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); EA: calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : C 69.54, H 7.30; found: C 69.48, H 7.50.

---

**References**

- [1] Xue, D.; Chen, Y. C.; Cui, X.; Wang, Q. W.; Zhu, J.; Deng, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3584-3591.
- [2] Yao, X.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6884 – 6885.
- [3] Algarra, F.; Baldovi, M. V.; Garcia, H.; Miranda, M.; Primo, J. *Monatsh. Chem.* **1993**, *124*, 209-216.
- [4] Prat, M.; Moreno-Mama, M.; Ribas, M. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 7205-7212.
- [5] Yamada, T.; Nagata, T.; Sugi, K. D.; Yorozu, K.; Ikeno, T.; Ohtsuka, Y.; Miyazaki, D.; Mukaiyama, T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4485-4509.
- [6] Marquet, J.; Morenomanas, M.; Pacheco, P. Prat, M.; Katritzky, A. R.; Brycki, B. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5333-5346.
- [7] Liao, M. C.; Duan, X. H.; Liang, Y. M. *Tetrahedron. Lett.* **2005**, *46*, 3469-3472.
- [8] Patil, N. T.; Pahad, N. K.; Yamamoto, Y. *Synthesis*, **2004**, *13*, 2186-2190.



## 9.4 “An Efficient Synthesis of Novel Warfarin Derivatives”

M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Organic Letters*, **2008**, manuscript submitted.

### **Eigenanteil**

Die Bismut-katalysierte Alkylierung von Warfarinen wurde als erstes von mir gefunden. Alle in diesem Manuskript gezeigten Reaktionen wurden von mir durchgeführt. Das Manuskript wurde selbst verfasst.



# An Efficient Synthesis of Novel Warfarin Derivatives

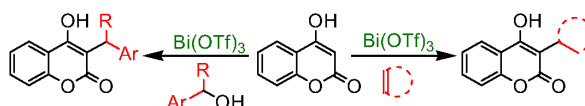
Magnus Rueping\* and Boris J. Nachtsheim

*Degussa Endowed Professorship, Institute of Chemistry and Chemical Biology,  
Johann-Wolfgang Goethe University Frankfurt am Main, Max-von-Laue-Str. 7,  
D-60439 Frankfurt, German Email Address*

[M.Rueping@chemie.uni-frankfurt.de](mailto:M.Rueping@chemie.uni-frankfurt.de)

Received Date (will be automatically inserted after manuscript is accepted)

## ABSTRACT



A highly effective metal-catalyzed benzylation and hydroalkylation of 4-hydroxycoumarin has been developed. With 0.5 to 5 mol% of  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  as a cheap, non-toxic and air-stable Lewis-acid catalyst the 3-alkylated hydroxycoumarins were isolated in high yields after short reaction times. Finally, with this new methodology in hand, the two widely used anticoagulants Phenprocoumon and Coumatetralyl were synthesised in high yields under mild reaction conditions.

3-alkylated coumarins are highly interesting structural motifs since they have a wide range of application for the chemical and pharmaceutical industry. Coumarin derivatives are well known for inhibiting clotting factor synthesis by interrupting the vitamin  $\text{K}_1$  epoxide cycle.<sup>[1]</sup> The resulting anticoagulant activity allows a broad application for the prophylaxis of thrombosis and embolism. In higher concentrations coumarins such as Coumatetralyl or Difenacoum are widely used as effective rodenticides. Brodifacoum,<sup>[2]</sup> a second generation drug (“superwarfarin”) has an  $\text{LD}_{50}$  value for rats of 0.27–0.30 mg/kg. Although this class of drugs is widely applicable and useful, the synthesis still needs very harsh reaction conditions, such as equimolar amounts on concentrated sulfuric acid and temperatures of up to 160 °C.<sup>[3]</sup> To the best of our knowledge there is no widely applicable methodology available using only catalytic amounts of a Lewis acid for the synthesis of warfarine-derivatives.<sup>[4]</sup>

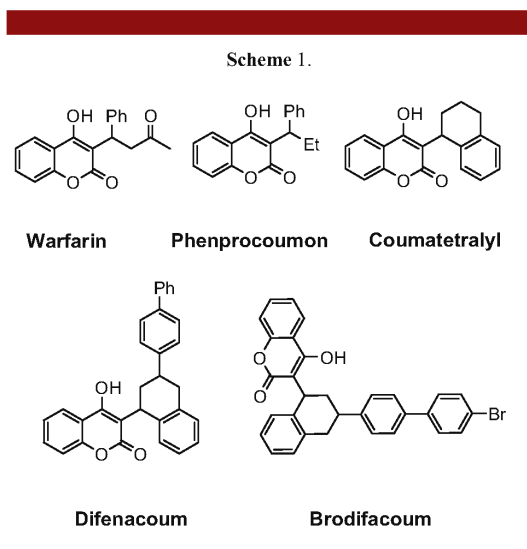
Recently our group developed an highly efficient process for the alkylation of 1,3-dicarbonyl compounds.<sup>[5]</sup> Here we were able to functionalize acetylacetonates with several benzyl alcohols or activated double bonds such as styrene as the electrophilic component. By using lowest

amounts (1–2 mol%) of bismuth(III)triflate as Lewis acid catalyst the desired products were isolated in high yields and short reaction times. In this process the only produced byproduct was water, whereas the reaction of acetylacetonate with styrene was 100% atom ecological.

Bismuth(III) salts have been used as catalyst for various transformations, including acylations, sulfonylations, phosphorylations, desilylations, Diels-Alder reactions, oxidations, halogenations and Friedel-Crafts Alkylations.<sup>[6,7]</sup> Among bismuth(III) derivatives,  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  belongs to the most reactive and used catalyst with Lewis acid properties comparable to other metal triflates.

- (1) (a) B. K. Park, *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 19.  
 (2) M. R. Hadler, R. S. Shadbolt, *Nature* **1975**, *253*, 275. (b) B. K. Park, J. B. Leck, *Biochem. Pharmacol.* **1982**, *31*, 3635.  
 (3) (a) Patent Bayer 1000395. (b) R. S. Shadbolt, D. R. Woodward, P. J. Birchwood, *J. Chem. Soc.,-Perk. Trans. 1* **1976**, 1190. (c) D. U. Chen, P. Y. Kuo, D. Y. Yang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2665. (d) M. Gebauer, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2414.  
 (4) For an  $\text{FeCl}_3$ -chloride catalyzed synthesis of Warfarin and Phenprocoumon see: (a) J. Kischel, D. Michalik, A. Zapf, M. Beller, *Chemistry-an Asian Journal* **2007**, *2*, 909. (b) J. Kischel, K. Mertins, D. Michalik, A. Zapf, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 865.

Therefore  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  is our catalysts of choice since it is compared to other metal triflates non-toxic, air- and moisture stable and well soluble in most organic solvents.

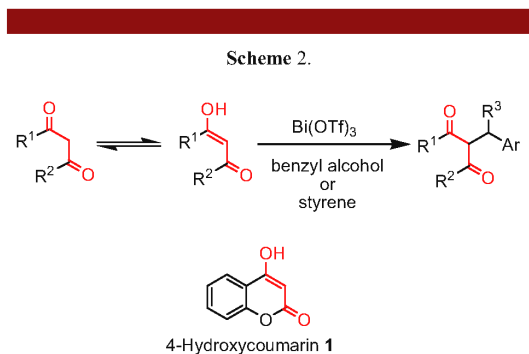


Since 4-Hydroxycoumarin carries a 1,3-dicarbonyl scaffold, trapped in its enolic form, we suggested a similar nucleophilic behaviour as described in our previous work (Scheme 2). Thus we tested the reaction of 4-Hydroxycoumarin with 1-phenylethanol. The reaction could be performed in different polar aprotic solvents such as nitromethane, chlorobenzene or 1,2-dichloroethane (Table 1 – Entry 7 – 9). The catalyst loading could be decreased down to 0.5 mol% without a noteworthy loss in reactivity. With other Bi(III)-salts such as  $\text{BiCl}_3$  or  $\text{BiBr}_3$  the desired 3-benzylated hydroxycoumarin was isolated in only poor yields (Table 1, entry 13 and 14). Trifluoromethanesulfonic also showed a catalytic activity but due to its highly corrosive properties a metal contamination (especially iron) can not be excluded (Table 1- entry 15). However, the best results could be obtained using 1 mol% of  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  in 1,2-dichloroethane as a solvent (Table 1 – entry 9). Under these conditions the desired product was isolated in 93% yield after a short reaction period of 4 h. With only 0.5 mol% of  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  89% yield were obtained (Table 1 – entry 10).

(5) (a) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 825. (b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Synlett* **2007**, 1391.

(6) (4) For Reviews see: a) N. M. Leonard, L. C. Wieland, R. S. Mohan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8373. b) H. Gaspard-Illoughmane, C. Le Roux, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517.

(7)  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -catalyzed FC-alkylations: (a) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, *Adv. Synth. Cat.* **2006**, *348*, 1033-1037. (b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, T. Scheidt, *Org. Lett.* **2006**, *17*, 3717-3719.



To discover the scope of this new methodology we tested several 1-alkyl-1-aryl alcohols in their reaction with 4-hydroxycoumarin using 0.5 mol% of  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ . To our delight several electron withdrawing- and donating functional groups such as bromine, methyl or methoxy were tolerated within the aryl scaffold of the benzyl alcohol (Table 2 – entry 2, 4 and 9).

**Table 1.** Finding the conditions.

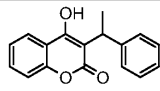
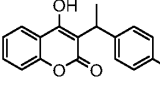
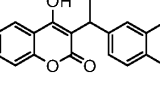
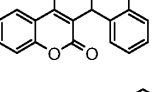
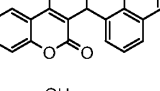
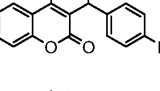
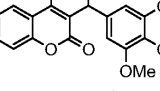
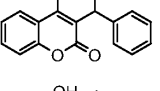
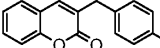
entry	cat.	mol%	Solvent	T [°C]	t [h]	yield [%] <sup>a</sup>
1	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	5	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	25	12	-
2	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	5	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	40	12	traces
3	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	5	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	90	4	77
4	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	1	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	90	4	89
5	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	0.5	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	90	5	85
6	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	0.2	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	90	7	23
7	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	5	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	60	8	82
8	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	1	Ph-Cl	90	5	84
9	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	1	1,2- $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	90	4	93
10	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	0.5	1,2- $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	90	5	89
11	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	1	$(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{O}$	90	8	traces
12	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	1	$^i\text{PrOH}$	80	4	traces
13	$\text{BiCl}_3$	1	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	90	6	26
14	$\text{BiBr}_3$	1	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	90	6	10
15	TfOH	3	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	90	4	71

<sup>a</sup>Isolated yield after column chromatography.





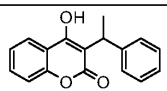
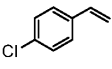
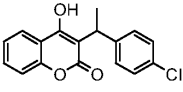
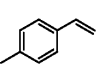
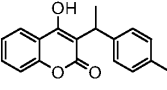

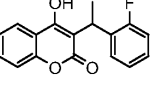

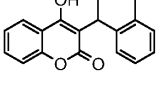

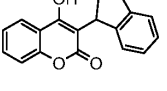

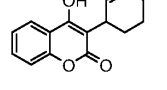

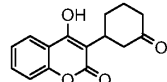
Furthermore 1-, and 2-naphtyl substituted aryl alcohols could be used for this transformation giving the desired warfarin derivatives in 60 and 93% yield (Table 2 – entry 3 and 5). Starting from commercial available 1-phenyl-1-propanol we could generate the widely used anticoagulant phenprocoumon in 62% yield (Table 2 – entry 8). While in previous cases, O-alkylation could never be observed, the usage of allyl alcohol as the alkylating agent gave the O-allylether **2** in 50% yield (Scheme 3).

**Table 2.** Reaction of various 1-phenylethanol derivatives.

4-Hydroxy-coumarin + HO-CH(R <sup>1</sup> )-Ar		0.5 mol% Bi(OTf) <sub>3</sub>		1,2-dichlorethane		Product	
Entry	R <sup>1</sup>	Ar	Product	t [h]	Yield [%] <sup>[a]</sup>		
1	Me	Ph		5	89		
2	Me	4-Br-Ph		8	61		
3	Me	2-Naphtyl		5	93		
4	Me	2-Me-Ph		3	88		
5	Me	1-Naphtyl		6	60		
6	Me	4-Biphenyl		5	80		
7	Me	3,4,5-OMe-Ph		3	79		
8	Et	Ph		4	62		
9	Me	4-OMe-Ph		3	97		

<sup>[a]</sup>Isolated yield after column chromatography.

**Table 2.** Hydroalkylation of 4-Hydroxycoumarin.

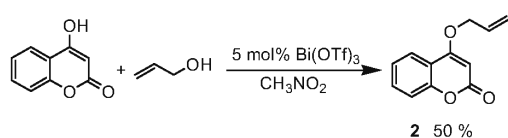
4-Hydroxy-coumarin + 		5 mol% Bi(OTf) <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>		Product	
Entry	Electrophile	Product	t [h]	Yield [%] <sup>[a]</sup>			
1			4	75			
2			7	80			
3			5	58			
4			4	67			
5			5	76			
6			5	34			
7			4	41			
8			4	89			

<sup>[a]</sup>Isolated yield after column chromatography.

To expand the substrate scope of this reaction and in similarity to our recently developed hydroalkylation procedure we were now interested in the bismuth(III)-catalyzed hydroalkylation of 4-hydroxycoumarin. Due to a rapid polymerization side reaction of styrenes in chlorinated solvents in the presence of Bi(OTf)<sub>3</sub>, here, nitromethane was the solvent of choice. For a better reactivity, 5 mol% of Bi(OTf)<sub>3</sub> were used.<sup>[x]</sup> However the reaction of 4-hydroxycoumarin and styrene in nitromethane gave the desired product in 75% yield after 4h (Table 3 – entry 1). Again different styrene derivatives bearing electron withdrawing groups such as fluorine or chlorine and electron donating groups such as CH<sub>3</sub> were

tolerated and the corresponding products were isolated in good to excellent yields (Table 3 – entry 2-4). Additionally were able to use 1,3-cyclohexadiene (Table 3 – entry 7), cyclohexenone (Table 3 – entry 8) and indene (Table 3 – entry 6) as the electrophilic component. The reaction of 1,2-dihydronaphthalene and 4-hydroxycoumarin with 5 mol% of Bi(OTf)<sub>3</sub> directly gave the widely used rodenticide coumatetralyl in 76% yield (Table 3 – entry 5).

Scheme 3.



In summary we have developed an effective benzylation and hydroalkylation procedure of 4-hydroxycoumarins. This method requires only small amounts of inexpensive, air-stable and non-toxic Bi(OTf)<sub>3</sub> as a catalyst (1-5 mol%) and the free 1-aryl-alkohols or styrenes. Furthermore, the mild reaction conditions, operational simplicity practicability and applicability to various substrates render this approach an interesting alternative for the synthesis of very useful warfarin derivatives.

**Acknowledgment** We gratefully acknowledge Degussa AG for financial support and the Fonds der Chemischen Industrie for a stipend to B.J.N.

**Supporting Information Available** A general experimental procedure and spectroscopic datas of all new compounds are available free of charge in the internet at <http://pubs.acs.org>.

(1) (a) B. K. Park, *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 19.

(2) M. R. Hadler, R. S. Shadbolt, *Nature* **1975**, *253*, 275. (b) B. K. Park, J. B. Leck, *Biochem. Pharmacol.* **1982**, *31*, 3635.

(3) (a) R. S. Shadbolt, D. R. Woodward, P. J. Birchwood, *J. Chem. Soc.,-Perk. Trans. 1* **1976**, 1190. (b) D. U. Chen, P. Y. Kuo, D. Y. Yang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2665. (c) M. Gebauer, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2414.

(4) For an FeCl<sub>3</sub>-chloride catalyzed synthesis of Warfarin and Phenprocoumon see: (a) J. Kischel, D. Michalik, A. Zapf, M. Beller, *Chemistry-an Asian Journal* **2007**, *2*, 909. (b) J. Kischel, K. Mertins, D. Michalik, A. Zapf, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 865.

(5) (a) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 825. (b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Synlett* **2007**, 1391.

(6) (4) For Reviews see: a) N. M. Leonard, L. C. Wieland, R. S. Mohan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8373. b) H. Gaspard-Illoughmane, C. Le Roux, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517.

(7) Bi(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed FC-alkylations:: (a) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Jeawsuwan, *Adv. Synth. Cat.* **2006**, *348*, 1033-1037. (b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, T. Scheidt, *Org. Lett.* **2006**, *17*, 3717-3719.

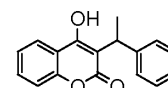
## An Efficient Synthesis of Novel Warfarin Derivatives

Magnus Rueping\* and Boris J. Nachtsheim

### Supporting Information

**General:** Unless otherwise noted, all commercially available compounds were used as provided without further purification. Solvents for chromatography were technical grade and distilled prior to use. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on Merck silica gel aluminium plates with F-254 indicator and visualised by irradiation with UV light. Column chromatography was performed using silica gel Merck 60 (particle size 0.040-0.063 mm). Solvent mixtures are understood as volume/volume.

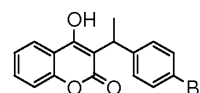
$^1\text{H-NMR}$  and  $^{13}\text{C-NMR}$  were recorded on a Bruker AM 250, a Bruker AV 300 or a Bruker AV 400 spectrometer in  $\text{CDCl}_3$ . Data are reported in the following order: chemical shift ( $\delta$ ) in ppm; multiplicities are indicated br s (broadened singlet), s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet); coupling constants ( $J$ ) are in Hertz (Hz). Mass spectra (MS-EI, 70 eV) were conducted on GC-MS Shimadzu QP2010 (column: Equity<sup>®</sup>-5, length  $\times$  I.D. 30 m  $\times$  0.25 mm,  $d_f$  0.25  $\mu\text{m}$ , lot # 28089-U, Supelco). IR spectra were recorded on a Jasco FT/IR-420 spectrometer and are reported in terms of frequency of absorption ( $\text{cm}^{-1}$ ). The yields are given in the corresponding tables.



**Preparation of 4-hydroxy-3-(1-phenylethyl)-2H-chromen-2-one - General Procedure for the Bismuth(III)-Catalyzed benzylation of 4-Hydroxycoumarin:** In a typical experiment 4-Hydroxycoumarin (1 mmol) and  $\text{Bi}(\text{OTf})_3(\text{H}_2\text{O})_4$  (0.005 mmol, 0.5 mol%) were suspended in 5 ml of 1,2-dichloroethane and heated

up to 90 °C. Now 1-Phenylethanol dissolved in 1 ml 1,2-dichlorethane was added (2.5 mmol) dropwise over 4h. The clear solution was allowed to cool down to rt, the solvent evaporated under vacuuo and the crude mixture purified by column chromatographie (hexane / ethylacetate 3:1) to afford 248 mg (93%) of a white solid.

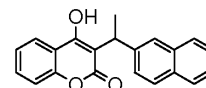
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.76-7.66 (m, 1H), 7.62-7.47 (m, 5H), 7.44-7.22 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 4.85-4.72 (q,  $J = 7.25$  Hz, 1H), 1.72 (d,  $J = 7.25$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.4, 159.6, 152.5, 141.5, 131.8, 129.9, 128.0, 127.3, 123.8, 122.9, 116.4, 116.1, 110.1, 34.6, 16.5; IR (neat):  $\tilde{\nu} = 3231$  (b), 1669, 1610, 11216, 753  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 266.1 (100)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 251.1 (48)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^{+\bullet}$ , 189.1 (7)  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^{+\bullet}$ ; anal. calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : C 76.68, H 5.30; found: C 76.84, H 5.51



### 3-(1-(4-bromophenyl)ethyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one

white amorphous solid

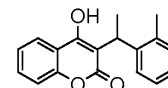
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.77-7.70 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.44-7.26 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 4.72 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 1.71 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.3, 159.6, 152.6, 140.7, 132.7, 132.1, 129.1, 124.0, 122.8, 116.5, 115.9, 109.7, 34.1, 16.6; IR (neat):  $\tilde{\nu} = 3436$  (b), 1716, 1660, 1605, 1203, 754  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 344.0 (100)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 345.0 (22)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 346.0 (97)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 347.0 (18)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ ; anal. calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : C 59.15, H 3.80; found: C 58.91.39, H 3.90



**4-hydroxy-3-(1-(naphthalen-2-yl)ethyl)-2H-chromen-2-one**

white amorphous solid

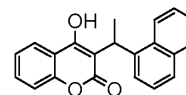
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.94-7.89 (m, 1H), 7.85-7.72 (m, 3H), 7.56-7.35 (m, 5H), 7.28-7.06 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.81 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 1.71 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.6, 160.1, 152.7, 139.6, 133.6, 132.8, 131.9, 129.9, 127.9, 127.8, 126.9, 126.7, 126.6, 124.3, 123.9, 122.9, 116.4, 116.1, 109.7, 34.9, 16.5; IR (neat):  $\tilde{\nu} = 3419$  (b), 1670, 1608, 1213,  $755\text{ cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 316.2 (100)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 301.1 (48)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^{+\bullet}$ ; anal. calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : C 79.73, H 5.10; found: C 79.54, H 5.28



**4-hydroxy-3-(1-o-tolyloethyl)-2H-chromen-2-one**

white solid

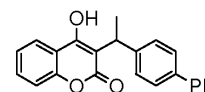
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.65-7.49 (m, 2H), 7.47-7.08 (m, 6H), 6.17 (s, 1H), 4.60 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.61 (d,  $J = 7.18$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 159.7, 152.5, 140.0, 139.0, 132.1, 131.8, 128.3, 127.6, 124.5, 123.8, 122.9, 116.4, 108.2, 105.0, 33.4, 19.6, 17.3; IR (neat):  $\tilde{\nu} = 3244$  (b), 1667, 1623, 1396, 1215, 1162,  $754\text{ cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 280.1 (100)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 265.1 (44)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^{+\bullet}$ ; anal. calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : C 77.12, H 5.75; found: C 76.91, H 5.82



**4-hydroxy-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-2H-chromen-2-one**

white solid

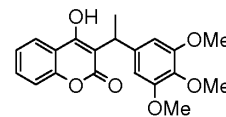
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.12–7.80 (m, 4H), 7.70–7.46 (m, 5H), 7.41–7.29 (m, 1H), 7.24–7.14 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.33 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 1.88 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 160.8, 152.5, 139.0, 134.3, 132.0, 131.8, 129.5, 129.0, 127.3, 127.0, 125.5, 124.2, 123.8, 122.9, 122.356, 116.4, 116.0, 109.4, 32.4, 17.3; IR (neat):  $\tilde{\nu} = 3200$  (b), 3019, 1666, 1621, 1214  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 316.2 (100)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 301.1 (31)  $[\text{M-CH}_3]^{+\bullet}$ ; anal. calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : C 79.73 H 5.10; found: C 79.13, H 5.10



**3-(1-(biphenyl-4-yl)ethyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one**

white solid

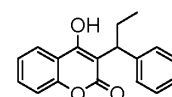
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.64–7.56 (m, 3H), 7.55–7.46 (m, 4H), 7.45–7.34 (m, 3H), 7.32–7.22 (m, 2H), 7.19–7.12 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.70 (q,  $J = 7.22$  Hz, 1H), 1.63 (d,  $J = 7.25$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.4, 159.7, 152.6, 140.8, 140.4, 140.1, 131.9, 128.9, 128.4, 127.7, 127.6, 127.0, 123.9, 122.9, 116.4, 116.1, 110.0, 34.3, 16.6; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3396$  (b), 1670, 1496, 1395, 1216  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 341.9 (17)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 322.1 (4)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 326.9 (7)  $[\text{M-CH}_3]^{+\bullet}$ ; anal. calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : C 80.68, H 5.30; found: C 80.69, H 5.49



**4-hydroxy-3-(1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)-2H-chromen-2-one**

white solid

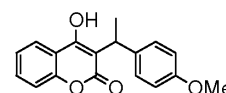
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.68–7.54 (m, 1H), 7.50–7.39 (m, 1H), 7.29–7.10 (m, 2H), 6.65–6.59 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.59 (q,  $J = 7.20$  Hz, 1H), 3.79 (m, 9H), 1.56 (d,  $J = 7.22$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.6, 160.0, 154.4, 152.5, 137.7, 137.3, 131.9, 123.9, 123.0, 116.4, 116.1, 109.9, 104.2, 61.0, 56.4, 34.9, 16.8; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3368$  (b), 3010, 2938, 2837, 1671, 1610, 1238, 1128, 756  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 355.9 (23); anal. calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : C 67.41 H 5.66; found: C 67.37, H 5.84



**4-hydroxy-3-(1-phenylpropyl)-2H-chromen-2-one**

white solid

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.63–7.58 (m, 1H), 7.48–7.31 (m, 5H), 7.28–7.11 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 4.47 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 2.28–1.92 (m, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.7, 159.9, 152.6, 141.1, 131.9, 129.8, 127.8, 127.7, 123.9, 122.9, 116.4, 116.0, 109.0, 105.0, 41.7, 24.0, 12.4; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3404$  (b), 2965, 1666, 1609, 1215, 754  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 280.1 (49)  $[\text{M}]^+$ , 251.1 (83)  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ ; anal. calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : C 77.12, H 5.75; found: C 77.37, H 5.86

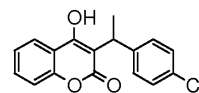


**4-hydroxy-3-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)-2H-chromen-2-one**

white solid

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.61–7.56 (m, 1H), 7.46–7.39 (m, 1H), 7.36–7.31 (m, 2H), 7.25–7.11 (m, 2H), 6.91–6.86 (m, 2H), 6.14

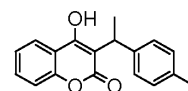
(s, 1H), 4.59 (q,  $J = 7.20$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.56 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.5, 159.7, 159.2, 152.5, 132.9, 131.8, 128.5, 123.8, 122.9, 116.3, 116.2, 115.2, 110.1, 55.3, 33.9, 16.8; IR (neat):  $\tilde{\nu} = 3255$  (b), 1668, 1623, 1245, 753  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 295.9 (18)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 281.0 (16)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^{+\bullet}$ ; anal. calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : C 72.96, H 5.44; found: C 73.07, H 5.61



### 3-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one

white solid

$^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.67–7.63 (m, 1H), 7.50–7.42 (m, 1H), 7.36–7.26 (m, 4H), 7.24–7.14 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.62 (q,  $J = 7.23$  Hz, 1H), 1.59 (d,  $J = 7.25$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.5, 159.9, 152.5, 140.3, 133.6, 132.1, 129.6, 128.7, 124.1, 122.9, 116.5, 115.9, 109.7, 33.9, 16.7; IR (neat):  $\tilde{\nu} = 3420$  (b), 1672, 1604, 1557, 1196, 1087, 754  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 300.0 (74)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 300.9 (17)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 301.9 (25)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ ; anal. calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : C 67.89, H 4.36; found: C 67.98, H 4.54

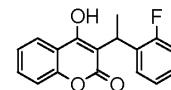


### 4-hydroxy-3-(1-p-tolyloethyl)-2H-chromen-2-one

white solid

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.59–7.55 (m, 1H), 7.47–7.39 (m, 1H), 7.34–7.29 (m, 2H), 7.26–7.22 (m, 1H), 7.20–7.11 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 4.61 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.57 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 159.6, 152.5, 138.2, 137.8, 131.8, 130.6, 127.2, 123.8, 122.9, 116.3, 110.2, 34.3, 21.1, 16.6; IR (neat):  $\tilde{\nu} = 3403$  (b), 1669, 1215, 755  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 280.0 (80)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 264.9 (33)  $[\text{M}-\text{CH}_3]$ ; anal. calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : C 77.12, H 5.75; found: C 77.31, H 5.98

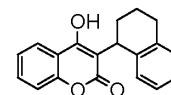




**3-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one**

white solid

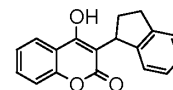
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.71-7.58 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 4H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.66 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 1.66 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 162.5, 159.1, 159.1, 152.5, 131.8, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 127.9, 127.8, 125.1, 125.0, 123.9, 123.1, 116.4, 116.1, 115.9, 115.8, 108.3, 28.9, 16.4; IR (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3262, 3019, 2399, 1672, 1625, 1396, 1215, 758  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 284.1 (92)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 285.1 (21)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 269.1 (32)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^{+\bullet}$ , 270.1 (6)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^{+\bullet}$ ; anal. calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : C 71.82, H 4.61; found: C 72.00, H 4.79



**4-hydroxy-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-2H-chromen-2-one**

white solid

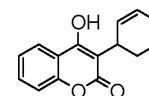
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.62-7.58 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.21-7.11 (m, 5H), 5.81 (s, 1H), 4.54 (t,  $J$  = 6.81 Hz, 1H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.7, 160.0, 152.5, 138.1, 134.7, 131.9, 130.6, 129.6, 128.0, 127.5, 123.9, 123.0, 116.4, 116.2, 109.4, 36.4, 29.9, 29.3, 21.8; IR (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3395, 2934, 1669, 1610, 1215, 755  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 292.0 (100)  $[\text{M}]^{+\bullet}$



**3-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one**

white solid

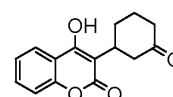
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.67–7.62 (m, 1H), 7.49–7.40 (m, 1H), 7.32–7.14 (m, 6H), 5.97 (s, 1H), 4.81 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.10–2.85 (m, 2H), 2.69–2.54 (m, 1H), 2.03–1.85 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.9, 160.2, 152.6, 145.1, 140.9, 131.9, 128.5, 127.5, 126.0, 124.7, 123.9, 123.0, 116.5, 116.1, 107.0, 41.9, 32.9, 31.9; IR (neat):  $\tilde{\nu} = 3319$  (b), 2950, 1670, 1625, 1394, 1216, 750  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 278.1 (100)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 279.1 (26)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ ; anal. calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : C 77.68, H 5.07; found: C 77.52, H 5.23



**3-(cyclohex-2-enyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one**

white solid

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.76–7.65 (m, 2H), 7.48–7.40 (m, 1H), 7.25–7.15 (m, 2H), 6.30–6.20 (m, 1H), 6.03–5.95 (m, 1H), 3.85–3.75 (m, 1H), 2.19–2.10 (m, 2H), 2.07–1.96 (m, 1H), 1.79–1.51 (m, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.4, 161.1, 152.5, 135.1, 131.8, 129.0, 123.9, 122.9, 116.4, 116.2, 107.5, 33.2, 28.2, 25.3, 21.1; IR (neat):  $\tilde{\nu} = 3350$  (b), 2931, 1683, 1624, 1213, 755  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 242.0 (88)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 243.0 (16)  $[\text{M}]^{+\bullet}$

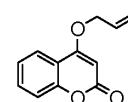


**4-hydroxy-3-(3-oxocyclohexyl)-2H-chromen-2-one**

colorless oil

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.77–7.71 (m, 1H), 7.48–7.40 (m, 1H), 7.22–7.13 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.39–3.31 (m, 1H), 2.27–2.01 (m, 3H), 1.89–1.74 (m, 2H), 1.69–1.50 (m, 2H), 1.47–1.27 (m,

1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 162.7, 161.5, 152.7, 131.7, 123.9, 122.7, 116.5, 115.1, 102.9, 102.5, 38.6, 35.9, 29.4, 28.3, 19.0; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3368 (b), 2941, 1677, 1622, 1156, 1045, 745; MS-EI:  $m/z$ (%): 258.1 (100)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 259.1 (74)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 260.1 (12)  $[\text{M}]^{+\bullet}$



#### 4-(allyloxy)-2H-chromen-2-one

white solid

$^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.81-7.76 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.28-7.16 (m, 2H), 6.09-5.93 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.50-5.30 (m, 2H), 4.62 (td,  $J$  = 5.43, 1.32 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 165.2, 162.9, 153.4, 132.5, 130.7, 123.9, 123.1, 119.6, 116.8, 115.8, 91.0, 69.9; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2067, 1626, 1400, 1245  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z$ (%): 202.0 (17)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 288.1 (5)  $[\text{M}-\text{CH}_2]^{+\bullet}$ , 145.0 (6)  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}]^{+\bullet}$



**9.5 “Chiral Brønsted Acids in the Catalytic Asymmetric Nazarov Cyclization – The First Enantioselective Organocatalytic Electrocyclic Reaction”**

M. Rueping, W. leawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angewandte Chemie-International Edition* **2007**, 46, 2097.

**Eigenanteil**

Alle in diesem Manuskript verwendeten *N*-Triflylphosphoramide wurden von mir synthetisiert.



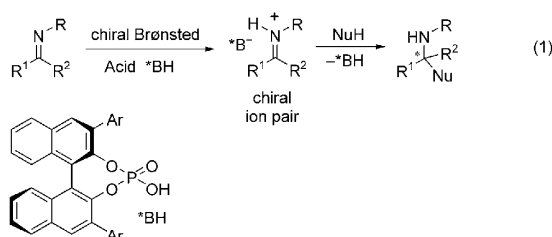
## Organocatalysis

## Chiral Brønsted Acids in the Catalytic Asymmetric Nazarov Cyclization—The First Enantioselective Organocatalytic Electrocyclic Reaction\*\*

Magnus Rueping,\* Winai Ieawsuwan, Andrey P. Antonchick, and Boris J. Nachtsheim

Dedicated to Professor Gerhard Quinkert on the occasion of his 80th birthday

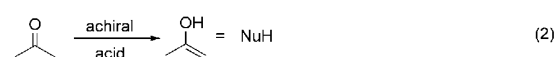
The application of chiral Brønsted acids in metal-free enantioselective catalysis is increasing rapidly.<sup>[1]</sup> Within the last two years the first highly enantioselective transformations have been developed in which chiral Brønsted acids function as biomimetic catalysts. The central role performed by the Brønsted acids in such reactions is the activation of the electrophile by catalytic protonation, thereby enabling them to react with a nucleophile. In this manner it has been possible to realise enantioselective transformations with aldimines and ketoimines using chiral Brønsted acids such as binol phosphates [Eq. (1)].<sup>[2–5]</sup> In these transformations a proton is



initially transferred from the Brønsted acid to an aldimine or ketoimine to form an intermediary chiral ion pair which subsequently reacts with a nucleophile to form the corresponding amine and the regenerated Brønsted acid.

Within this field of chiral ion pair catalysis, only aldimines and ketoimines have been activated to date. More recently, however, we have been successful in the activation of both the electrophile and the nucleophile in a new double Brønsted acid catalyzed reaction.<sup>[5]</sup> In these reactions the simultaneous and co-operative activation of the aldimine by the chiral binol

phosphate \*BH [Eq. (1)], and the carbonyl nucleophile by an achiral Brønsted acid [Eq. (2)], result in the desired products.<sup>[5]</sup>



The enantioselective Brønsted acid catalyzed activation of a “pure” carbonyl compound using a chiral binol phosphate has not previously been described. Here we report for the first time the development of such a reaction: a Brønsted acid catalyzed enantioselective Nazarov cyclization. The Nazarov reaction belongs to the group of electrocyclic reactions and is one of the most versatile methods for the synthesis of five-membered rings, which are the key structural elements of numerous natural products.<sup>[6]</sup> In general, the Nazarov cyclization can be catalyzed by Brønsted or Lewis acids. However, only a few asymmetric variations have been described, of which most require the use of large amounts of chiral metal complexes.<sup>[7]</sup>

Building on our previous results,<sup>[3–5]</sup> we decided to examine a metal-free Nazarov reaction catalyzed by a binol phosphate. This would not only be the first example of a Brønsted acid catalyzed, enantioselective, electrocyclic reaction but would additionally provide a simple and direct route to optically pure cyclopentenones.

We assumed that the catalytic protonation of a divinylketone **A** by the binol phosphate (\*BH) would result in the formation of an adduct **B**, which consisted of a cyclopentadienyl cation and a phosphate anion (Scheme 1). Subsequent conrotatory 4π electrocyclization would lead to oxallyl cation **C** which, through the elimination of a proton, would form enolate **D**. Successive protonation of this enolate should then result in the formation of cyclopentenone **E** and the regenerated Brønsted acid catalyst \*BH.

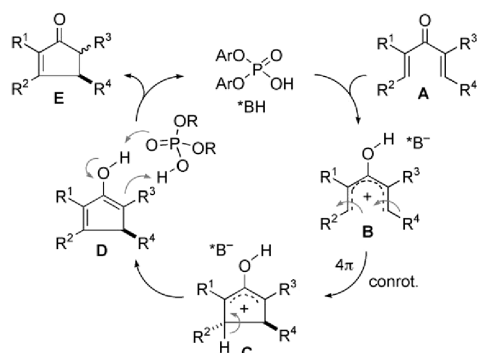
At the outset of our experimental work we searched for a suitable Brønsted acid catalyst for the enantioselective electrocyclization of dienone **2** (Table 1).<sup>[8]</sup> The initial reactions conducted with various binol phosphates **1a–1e** in toluene at 60 °C provided cyclopentenones **2a** and **2b** with enantioselectivities of up to 82% *ee* (Table 1, entries 2 and 3). However, improved reactivity could be achieved by using the corresponding *N*-triflyl phosphoramides<sup>[9]</sup> **1f** and **1g**, which even at 0 °C gave complete conversion after ten minutes.

[\*] Prof. Dr. M. Rueping, W. Ieawsuwan, Dr. A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim  
Degussa Endowed Professorship  
Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology  
Johann Wolfgang Goethe-University Frankfurt am Main  
Max-von-Laue Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main (Germany)  
Fax: (+49) 69-798-29248  
E-mail: m.rueping@chemie.uni-frankfurt.de

[\*\*] We acknowledge Degussa AG for generous support and the Fonds der Chemischen Industrie for a stipend to B.J.N.

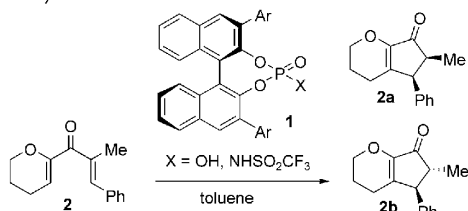
Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.angewandte.org> or from the author.

## Communications



**Scheme 1.** Brønsted acid catalyzed Nazarov cyclization.

**Table 1:** Evaluation of Brønsted acids **1a–1g** in the enantioselective Nazarov cyclization.<sup>[a]</sup>



Entry	Ar	X	2a/2b <sup>[b]</sup>	ee (2a), ee (2b) <sup>[c]</sup>
1	phenyl ( <b>1a</b> )	OH	1.5:1	64, 8
2	1-naphthyl ( <b>1b</b> )	OH	2.3:1	81, 55
3	9-anthracenyl ( <b>1c</b> )	OH	3.4:1	82, 60
4	4-biphenyl ( <b>1d</b> )	OH	1:1.5	73, 22
5	2-naphthyl ( <b>1e</b> )	OH	1:1	54, 9
6	1-naphthyl ( <b>1f</b> )	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> <sup>[d]</sup>	5.2:1	83, 96
7	9-phenanthryl ( <b>1g</b> )	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> <sup>[d]</sup>	7:1	86, 94

[a] Reaction conditions: **2**, 10 mol % **1**, in toluene at 60 °C. [b] Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and HPLC analysis. [c] Enantiomeric excess (in %) determined by HPLC analysis (Chiralcel OD-H column). [d] Reactions at 0 °C, 10 min.

Additionally, it was shown that the use of these catalysts significantly improved both the diastereoselectivity (*cis/trans* ratio up to 7:1) and the enantioselectivity (up to 96% *ee*; Table 1, entries 6 and 7).

Apart from various dienones, the solvent, temperature, as well as catalyst loading and concentration were varied in further experiments. These experiments showed that the reactivities and enantioselectivities of the Brønsted acid catalyzed Nazarov cyclization are strongly dependent on the solvent (Table 2). While no reactions are observed in polar solvents such as THF or acetonitrile, the products were formed in good yields and with very good selectivities in aromatic (Table 2, entries 1–4) and halogenated solvents (Table 2, entries 7–12). The best enantioselectivities were obtained in chloroform. Thus, the electrocyclicization of **3** using 2 mol % of catalyst **1g**<sup>[10]</sup> at 0 °C for one hour afforded the

**Table 2:** Influence of solvents on the enantioselectivity of the organo-catalytic Nazarov reaction.

Entry <sup>[a]</sup>	Solvent	Catalyst	Yield [%] <sup>[b]</sup>	3a/3b <sup>[c]</sup>	ee (3a), ee (3b) <sup>[d]</sup>
1	toluene <sup>[e]</sup>	<b>1f</b>	90	1.8:1	69, 80
2	toluene	<b>1f</b>	90	3.8:1	75, 81
3	benzene	<b>1f</b>	67	4.4:1	72, 75
4	PhCF <sub>3</sub>	<b>1f</b>	65	2:1	67, 71
5	CH <sub>3</sub> CN	<b>1f</b>	–	–	–
6	THF	<b>1f</b>	–	–	–
7	DCE	<b>1f</b>	53	1.9:1	51, 68
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>1f</b>	77	2.1:1	68, 81
9	CHCl <sub>3</sub>	<b>1f</b>	86	2:1	89, 95
10	CHCl <sub>3</sub>	<b>1g</b>	95	3.5:1	90, 93
11	CHCl <sub>3</sub>	<b>1g</b> <sup>[f]</sup>	85	2.9:1	89, 89
12	CHCl <sub>3</sub>	<b>1g</b> <sup>[f,g]</sup>	78	3.2:1	91, 91

[a] Reaction conditions: **3**, 10 mol % **1** in 2 mL solvent at 0 °C. [b] Yields of isolated product after chromatography. [c] Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. [d] Determined by HPLC analysis (*ee* value in %). [e] Reactions at room temperature. [f] 2 mol % catalyst. [g] In 1 mL CHCl<sub>3</sub>. DCE = 1,2-dichloroethane.

diastereomers **3a** and **3b** with excellent enantiomeric excesses of 91% *ee*.

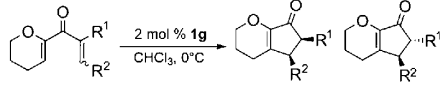
We applied various dienones to the Brønsted acid catalyzed enantioselective Nazarov reaction procedure under these optimized conditions (Table 3).<sup>[11]</sup> In general it was possible to successfully transfer differently substituted dienones **2–12** to the corresponding cyclopentenones in good yields and with excellent enantioselectivities (86–99% *ee*). The reaction is not only applicable to the alkyl- and aryl-substituted dienones **2–10** (Table 3, entries 1–9), but also to the dialkyl-substituted dienones **11** and **12** (Table 3, entries 10 and 11). Interestingly, the conversion of dienones **11** and **12** resulted exclusively in the *cis* isomer—in the latter case with a diastereomeric excess of 98% *de*.

The absolute configuration of the products was obtained from a X-ray crystal-structure analysis. The *cis* product of compound **9a** has the *S* configuration at both stereogenic centers (Figure 1).

While our newly developed Brønsted acid catalyzed Nazarov reaction primarily generates the *cis*-cyclopentenones, the so far described asymmetric metal-catalyzed variations often provide the *trans* product.<sup>[7]</sup> To demonstrate that a route to these isomers is also possible we isomerized the *cis*-cyclopentenone **5a** to the corresponding *trans*-cyclopentenone **5b** without loss of enantiomeric purity [Eq. (3)].<sup>[10a]</sup>

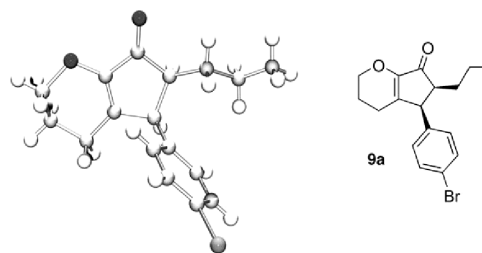
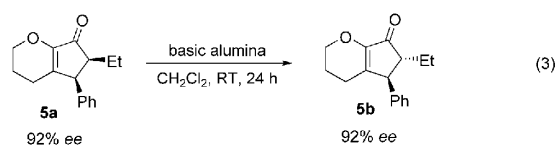
Thus, we have developed an efficient Brønsted acid catalyzed process by which we are able to obtain all four possible stereoisomers with excellent enantioselectivities.



**Table 3:** Scope of the enantioselective Brønsted acid catalyzed Nazarov cyclization.


Entry <sup>[a]</sup>	Substrate	t [h]	Yield [%] <sup>[b]</sup>	cis/trans <sup>[c]</sup>	ee (cis), ee (trans) <sup>[d]</sup>
1		2	88	6:1	87, 95
2		1	78	3.2:1	91, 91
3		2	92	9.3:1	88, 98
4		2	61	4.3:1	92, 96
5		1	85	3.2:1	93, 91
6		1	77	2.6:1	91, 90
7		1	83	1.5:1	87, 92
8		1.5	87	4.6:1	92, 92
9		2	72	3.7:1	90, 91
10		4.5	68	cis	86, –
11		6	45	cis	[e]

[a] Reaction conditions: substrate, 2 mol% **1g** in 1 mL CHCl<sub>3</sub> at 0°C.  
 [b] Yields of isolated product after chromatography. [c] Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. [d] Determined by HPLC analysis. [e] Diastereomeric excess: 98%; 61% *de* with diphenyl phosphate.

**Figure 1.** Molecular structure of **9a**.

In conclusion we have developed the first enantioselective Brønsted acid catalyzed Nazarov reaction. This efficient method is not only the first example of an organocatalytic electrocyclic reaction but it also provides the corresponding cyclopentenones in good yields and with excellent enantioselectivities (86–98% *ee*). The Nazarov reaction introduced here represents the first enantioselective activation of a carbonyl group catalyzed by a binol phosphate. Compared to the metal-catalyzed reaction, special features of our new Brønsted acid catalyzed electrocyclization are the lower catalyst loadings (2 mol%), higher enantioselectivities, access to all possible stereoisomers, as well as the mild conditions and fast reaction times.

Received: November 27, 2006

Published online: February 5, 2007

**Keywords:** binol phosphate · Brønsted acids · electrocyclization · ion-pair catalysis · Nazarov cyclization

- [1] Reviews: a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289; b) P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2062; c) C. Bolm, T. Rantanen, I. Schiffers, L. Zani, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1758; d) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1924; e) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520; f) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999.
- [2] a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566; b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356; c) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11804; d) T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2583; e) T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1523; f) G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15696; g) M. Terada, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Synlett* **2006**, 13; h) S. Hofmann, A. M. Seayad, B. List,

## Communications

- Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424; i) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* **2006**, 141; j) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84; k) J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1087; l) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254; m) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193; n) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796; o) A. Hasegawa, Y. Naganawa, M. Fushimi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3175; p) S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074; q) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368; r) T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070; s) application of triflyl phosphoramides: D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626.
- [3] a) M. Rueping, C. Azap, E. Sugiono, T. Theissmann, *Synlett* **2005**, 2367; b) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781; c) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Synlett* **2006**, 1071; d) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683; e) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751.
- [4] a) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617; b) M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, in press.
- [5] M. Rueping, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7996; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832.
- [6] Reviews on the Nazarov cyclization: a) K. L. Habermas, S. E. Denmark, T. K. Jones, *Org. React.* **1994**, *45*, 1–158; b) S. E. Denmark in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 5* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, p. 51; c) A. J. Frontier, C. Collison, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7577; d) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6479; e) M. A. Tius, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2193.
- [7] Metal-catalyzed enantioselective Nazarov reactions: a) G. Liang, S. N. Gradl, D. Trauner, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5931; b) V. K. Aggarwal, A. J. Belfield, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5075; asymmetric Nazarov reactions through enantioselective protonations: c) G. Liang, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9544.
- [8] Dienones **2–12** have been chosen on the basis of the favored *s-trans/s-trans* orientation and the stabilization of the oxyallyl cation formed as an intermediate.
- [9] The *N*-triflyl phosphoramides **1f** and **1g** were prepared by a slightly modified procedure of Nakashima and Yamamoto (Ref. [2s]).
- [10] Examples of Nazarov reactions with low catalyst loadings: a) T. K. Jones, S. E. Denmark, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2377; b) S. Giese, F. G. West, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10221; c) W. He, X. F. Sun, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14278; d) C. Bee, E. Leclerc, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4927; e) M. Janka, W. He, A. J. Frontier, R. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6846.
- [11] A comparison of catalysts **1f** and **1g** is given in the Supporting Information.

---

**Development of the First Enantioselective Organocatalytic  
Electrocyclic Reaction – Chiral Brønsted Acids in the Catalytic  
Asymmetric Nazarov Cyclization**

*Magnus Rueping,\* Winai Jeawsuwan, Andrey P. Antonchick  
and Boris J. Nachtsheim*

**General:** Unless otherwise noted, all commercially available compounds were used as provided without further purification. Solvents for chromatography were technical grade and distilled prior to use. Chloroform used in reaction was reagent grade and distilled from CaH<sub>2</sub>. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on Merck silica gel aluminium plates with F-254 indicator, visualised by irradiation with UV light. Column chromatography was performed using silica gel Merck 60 (particle size 0.063-0.2 mm). Solvent mixtures are understood as volume/volume.

<sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR were recorded on a Bruker AM 250 spectrometer or a Bruker AV 300 in CDCl<sub>3</sub>. Data are reported in the following order: chemical shift ( $\delta$ ) in ppm; multiplicities are indicated, s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet); coupling constants (*J*) are in Hertz (Hz). Mass spectra (MS-ESI) were conducted on ESI-MS: *VG-Platform* II (Fisons Instruments). IR spectra were recorded on a Jasco FT/IR-420 spectrometer and are reported in terms of frequency of absorption (cm<sup>-1</sup>). Optical rotations were measured on a Perkin Elmer 241 polarimeter. The enantiomeric excesses were determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (column, Daicel Co. CHIRALCEL OD-H or AD-H; eluent: hexane/2-propanol).

---

[\*] E-mail: M.rueping@chemie.uni-frankfurt.de

The HPLC methods were calibrated with the corresponding racemic mixtures. Chemical yields refer to mixture of two diastereoisomers of products. The isolated yields and enantiomeric excesses are given in the tables.

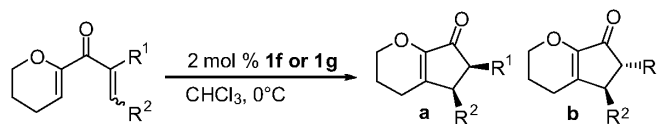
**Preparation of substrates:** Preparation of substrates **2**, **11** and **12** were reported.<sup>[1]</sup> Preparation of substrates **3-10** were carried out following the same general procedures.<sup>[1]</sup>

**Preparation of catalysts:** The chiral-phosphoric acids **1a-1e** were prepared according to the reported procedure.<sup>[2-3]</sup> The chiral *N*-triflyl phosphoramidate **1f** and **1g** were prepared in a slightly modified procedure than originally reported by Yamamoto et al.<sup>[4]</sup>

**General procedure for the Nazarov reaction:** The substrate was suspended in chloroform (1 mL) in a screw-capped test-tube and allowed to stir at 0 °C for 10 min. The catalyst (2 mol%) was quickly added to this solution and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1-4 h (see table). Subsequently, the reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane) to afford the product.

**General procedure for alumina-catalysed epimerization:**<sup>[5]</sup> The *cis*-substrate and basic alumina (activity I, Fluka cat. 6290, 5 mg per 1 mg of substrate) were suspended in dichloromethane (1 mL) in a screw-capped vial and allowed to stir at room temperature for 24 h. The reaction mixture was filtered through silica gel and washed with dichloromethane to give the *trans*-product without loss of enantiomeric excess.

**Table 1 supp.** Comparison of chiral *N*-triflyl phosphoramides **1f** and **1g** in the catalytic enantioselective Nazarov Reaction.



Entry <sup>[a]</sup>	Substrate	Cat.	Time [h]	Yield [%] <sup>[b]</sup>	cis/trans <sup>[c]</sup>	ee (cis/trans) [%] <sup>[d]</sup>
1		<b>1g</b>	2	88	6/1	<b>87 / 95 % ee</b>
2		<b>1f</b>	2	83	5.4/1	<b>85 / 95 % ee</b>
3		<b>1g</b>	1	78	3.2/1	<b>91 / 91 % ee</b>
4		<b>1f</b>	1	82	2/1	<b>88 / 92 % ee</b>
5		<b>1g</b>	2	92	9.3/1	<b>88 / 99% ee</b>
6		<b>1f</b>	2	83	7.9/1	<b>83 / 99% ee</b>
7		<b>1g</b>	2	61	4.3/1	<b>92 / 96% ee</b>
8		<b>1f</b>	2	78	2.6/1	<b>86 / 96% ee</b>
9		<b>1g</b>	1	85	3.2/1	<b>93 / 91 % ee</b>
10		<b>1f</b>	1	84	2.2/1	<b>89 / 94 % ee</b>
11		<b>1g</b>	1	77	2.6/1	<b>91 / 90% ee</b>
12		<b>1f</b>	1	79	2.3/1	<b>90 / 88% ee</b>
13		<b>1g</b>	1	83	1.5/1	<b>87 / 92% ee</b>
14		<b>1f</b>	1	86	2.5/1	<b>86 / 88% ee</b>
15		<b>1g</b>	1.5	87	4.6/1	<b>92 / 92% ee</b>
16		<b>1f</b>	1.5	76	2.2/1	<b>90 / 95% ee</b>
17		<b>1g</b>	2	72	3.7/1	<b>90 / 91% ee</b>
18		<b>1f</b>	2	82	2.5/1	<b>88 / 92% ee</b>
19		<b>1g</b>	4.5	68	cis	<b>86% ee</b>
20		<b>1g</b>	6	45	cis	<b>98% de</b>

[a] Substrate, 2 mol-% **1g** or **1f** in 1 ml CHCl<sub>3</sub> at 0 °C. [b] After column chromatography. [c] Determined by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy. [d] Determined by HPLC analysis with a chiral stationary phase column.

**Physical data:****(5*S*, 6*S*)-6-Methyl-5-phenyl-3,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one [2a].<sup>[11]</sup>**

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29-7.17 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 2H), 4.21-4.03 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.12 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 0.62 ppm (d, *J* = 7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 203.00, 151.63, 144.89, 138.66, 128.91, 128.53, 127.17, 67.13, 48.90, 43.33, 22.55, 21.71, 12.34 ppm. IR (KBr): ν 2964, 2927, 1704, 1653, 1492, 1454, 1398, 1290, 1278, 1165, 1140, 1095, 1068, 1047, 981, 903, 756, 704 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS: *m/z* = 229 [M+H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = -38 (*c* = 0.1 in CHCl<sub>3</sub>); HPLC conditions: OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 98/2, flow rate = 1 mL min<sup>-1</sup>, major enantiomer: *t*<sub>R</sub> = 48.6 min; minor enantiomer: *t*<sub>R</sub> = 36.7 min.

**(5*S*, 6*S*)-6-Pentyl-5-phenyl-3,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one [3a].**

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-7.14 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.16-4.01 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.18-1.73 (m, 4H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.28-1.07 (m, 1H), 1.06-1.89 (m, 4H), 0.89-0.70 (m, 2H), 0.65 ppm (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 202.40, 151.23, 145.13, 138.55, 128.36, 127.15, 67.03, 49.38, 48.73, 31.53, 27.13, 26.44, 22.38, 22.09, 21.71, 13.86 ppm; IR (neat): ν 2954, 2929, 2858, 1712, 1653, 1493, 1454, 1400, 1298, 1270, 1163, 1138, 1107, 1053, 704 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS: *m/z* = 285 [M+H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +53 (*c* = 0.1 in CHCl<sub>3</sub>); HPLC conditions: OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 99/1, flow rate = 1 mL min<sup>-1</sup>, major enantiomer: *t*<sub>R</sub> = 49.4 min; minor enantiomer: *t*<sub>R</sub> = 46.1 min.

**(5*S*,6*S*)-6-Methyl-5-(2-naphthyl)-3,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[b]pyran-7(2*H*)-one [4a].**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.79–7.69 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.44–7.36 (m, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.23–4.08 (m, 3H), 2.82–2.70 (m, 1H), 2.12 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 1.99–1.80 (m, 2H), 0.65 ppm (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.92, 151.71, 144.79, 136.23, 133.40, 132.66, 128.15, 127.68, 127.59, 126.30, 125.86, 67.14, 49.08, 43.43, 22.56, 21.69, 12.28 ppm; IR (neat):  $\nu$  3050, 2969, 2929, 2873, 1714, 1650, 1600, 1508, 1454, 1400, 1371, 1288, 1160, 1139, 1103, 1066, 1047, 983, 958, 914, 860, 821, 754, 733  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS:  $m/z = 279$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +7$  ( $c = 0.1$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: AD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 98.5/1.5, flow rate = 1  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}} = 55.7$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}} = 52.6$  min.

**(5*S*,6*S*)-6-Ethyl-5-phenyl-3,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[b]pyran-7(2*H*)-one [5a].**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.23–7.17 (m, 3H), 6.99 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.18–4.00 (m, 2H), 3.94 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.49–2.40 (m, 1H), 2.17–1.94 (m, 2H), 1.94–1.73 (m, 2H), 1.64–1.48 (m, 1H), 0.94–0.73 (m, 1H), 0.66 ppm (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.25, 151.25, 145.03, 138.56, 128.40, 127.16, 67.04, 50.96, 48.57, 22.36, 21.70, 20.04, 12.36 ppm; IR (KBr):  $\nu$  2960, 2931, 2873, 1701, 1649, 1491, 1454, 1302, 1279, 1165, 1146, 1108, 1069, 1052, 750, 704  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS:  $m/z = 243$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +35$  ( $c = 0.1$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: AD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 98/2, flow rate = 1  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}} = 23.8$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}} = 33.4$  min.

**(5*S*, 6*S*)-6-Ethyl-5-phenyl-3,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one [5b].**

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29-7.14 (m, 3H), 7.09-7.03 (m, 2H), 4.06 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.93-1.72 (m, 3H), 1.63-1.46 (m, 1H), 0.90 ppm (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 202.29, 150.88, 146.09, 141.74, 128.94, 127.38, 127.03, 66.88, 55.33, 50.67, 24.08, 22.06, 21.57, 11.33. IR (neat): ν 2962, 2931, 2875, 1710, 1650, 1492, 1454, 1400, 1290, 1268, 1164, 1122, 1045, 910, 732, 702 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +35 (c = 0.1 in CHCl<sub>3</sub>). HPLC conditions: AD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 98/2, flow rate = 1 mL min<sup>-1</sup>, major enantiomer: t<sub>R</sub> = 26.4 min; minor enantiomer: t<sub>R</sub> = 28.6 min.

**(5*S*, 6*S*)-5-Phenyl-6-propyl-3,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[*b*]pyran-7(2*H*)-one [6a].**

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27-7.14 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.17-4.00 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.1-2.93 (m, 2H), 1.93-1.73 (m, 2H), 1.59-1.42 (m, 1H), 1.26-0.93 (m, 2H), 0.84-0.67 (m, 1H), 0.58 ppm (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 202.42, 151.23, 145.09, 138.59, 128.38, 127.15, 67.04, 49.08, 48.73, 28.72, 22.37, 21.70, 20.78, 13.83 ppm; IR (neat): ν 2956, 2931, 2871, 1711, 1653, 1492, 1454, 1400, 1295, 1163, 1138, 1107, 1057, 733, 704 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS: *m/z* = 257 [M+H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +36 (c = 0.1 in CHCl<sub>3</sub>); HPLC conditions: OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 98/2, flow rate = 0.6 mL min<sup>-1</sup>, major enantiomer: t<sub>R</sub> = 53.5 min; minor enantiomer: t<sub>R</sub> = 51.6 min.



**(5S,6S)-5-(4-Methylphenyl)-6-propyl-3,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[b]pyran-7(2H)-one [7a].**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$   $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.03 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 4.16-4.00 (m, 2H), 3.88 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.16-2.93 (m, 2H), 1.93-1.72 (m, 2H), 1.56-1.41 (m, 1H), 1.26-1.00 (m, 2H), 0.8-0.68 (m, 1H), 0.60 ppm (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.58, 151.09, 145.32, 136.71, 135.43, 129.08, 67.02, 49.08, 48.35, 28.71, 22.36, 21.72, 21.04, 20.80, 13.84 ppm; IR (neat):  $\nu$  2956, 2931, 2871, 1712, 1652, 1512, 1463, 1400, 1294, 1162, 1137, 1106, 1056, 825  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS:  $m/z$  = 271  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$  = +48 ( $c$  = 0.1 in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: OD-H column,  $n$ -hexane/2-propanol = 99/1, flow rate = 0.45  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}$  = 87.1 min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}$  = 94.6 min.

**(5S,6S)-5-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-6-propyl-3,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[b]pyran-7(2H)-one [8a].**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.68 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.53-6.35 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 4.17-3.99 (m, 2H), 3.85 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 2.55-2.44 (m, 1H), 2.16-1.69 (m, 2H), 1.96-1.73 (m, 2H), 1.60-1.42 (m, 1H), 1.30-1.00 (m, 2H), 0.88-0.72 (m, 1H), 0.64 ppm (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.31, 151.14, 147.76, 146.65, 144.95, 132.40, 108.12, 101.07, 67.03, 49.08, 48.44, 28.72, 22.32, 21.70, 20.92, 13.92 ppm; IR (neat):  $\nu$  2956, 2931, 2871, 1712, 1653, 1504, 1486, 1465, 1442, 1400, 1393, 1294, 1267, 1247, 1186, 1165, 1138, 1106, 1038, 935, 914, 862, 813, 731  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS:  $m/z$  = 301  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$  = +59 ( $c$  = 0.1 in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: AD-H column,  $n$ -hexane/2-propanol = 98.5/1.5, flow rate = 1  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}$  = 84.7 min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}$  = 181.7 min.

**(5*S*, 6*S*)-5-(4-Bromophenyl)-6-propyl-3,4,5,6-tetrahydrocyclopenta  
[b]pyran-7(2*H*)-one [9].**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.90 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.18-1.74 (m, 4H), 1.61-1.42 (m, 1H), 1.29-0.93 (m, 2H), 0.85-0.67 (m, 1H), 0.61 ppm (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.96, 151.41, 144.37, 137.78, 131.57, 121.01, 67.06, 48.82, 48.20, 28.68, 22.29, 21.63, 20.78, 13.83 ppm; IR (KBr):  $\nu$  2954, 2931, 2866, 1709, 1651, 1481, 1464, 1406, 1294, 1160, 1141, 1105, 1068, 1054, 1006, 845, 831  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS:  $m/z = 335, 337$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +52$  ( $c = 0.1$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: AD-H column,  $n$ -hexane/2-propanol = 98/2, flow rate = 0.6  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}} = 42.4$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}} = 70.1$  min.

**(5*S*, 6*S*)-5-(3-Bromophenyl)-6-propyl-3,4,5,6-tetrahydrocyclopenta  
[b]pyran-7(2*H*)-one [10].**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32 (ddd,  $J = 1.0, 2.0, 7.9$  Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (dd,  $J = 7.7, 7.9$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.18-4.01 (m, 2H), 3.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.17-1.92 (m, 2H), 1.93-1.74 (m, 2H), 1.60-1.42 (m, 1H), 1.30-0.95 (m, 2H), 0.87-0.67 (m, 1H), 0.62 ppm (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.84, 151.51, 144.13, 141.22, 130.39, 129.95, 122.61, 67.08, 48.88, 48.44, 28.69, 22.32, 21.62, 20.79, 13.82 ppm; IR (neat):  $\nu$  2956, 2929, 2871, 1712, 1652, 1590, 1567, 1473, 1427, 1400, 1295, 1162, 1137, 1106, 1070, 1054, 705, 681  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS:  $m/z = 335, 337$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +45$  ( $c = 0.1$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: AD-H column,  $n$ -hexane/2-propanol = 98/2, flow rate = 0.45  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}} = 67.3$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}} = 90.0$  min.

**(4*b*R,8*a*S)-3,4,4*b*,5,6,7,8,8*a*-Octahydroindeno[2,1-*b*]pyran-9(2*H*)-one [11a].**<sup>[1]</sup>

Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.12-3.95 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.41-2.25 (m, 2H), 2.17 (dt, *J* = 5.7, 18.9 Hz, 1H), 1.99-1.59 (m, 5H), 1.52-1.22 (m, 4H), 1.21-1.06 ppm (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 202.82, 150.37, 148.14, 66.86, 43.76, 37.58, 26.72, 22.49, 22.02, 21.69, 20.55, 20.41 ppm; IR (neat): ν 2931, 2861, 1707, 1645, 1446, 1400, 1290, 1165, 1138, 1082, 1065, 957, 908 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS: *m/z* = 193 [M+H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +12 (*c* = 0.1 in CHCl<sub>3</sub>); HPLC conditions: OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 97/3, flow rate = 1 mL min<sup>-1</sup>, major enantiomer: *t*<sub>R</sub> = 28.9 min; minor enantiomer: *t*<sub>R</sub> = 24.2 min.

**(4*b*R,6*S*,8*a*S)-6-Isopropenyl-3,4,4*b*,5,6,7,8,8*a*-octahydroindeno[2,1-*b*]pyran-9(2*H*)-one [12a].**<sup>[1]</sup>

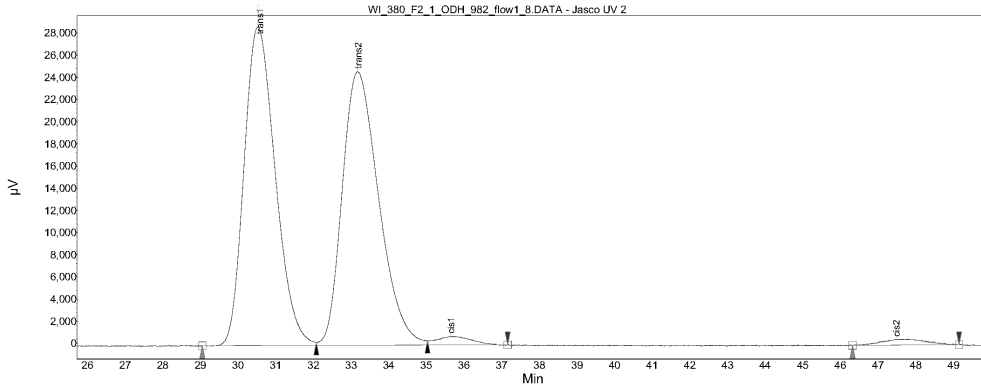
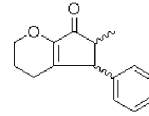
Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.63-4.59 (m, 2H), 4.12-3.98 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.48-2.09 (m, 3H), 2.07-1.50 (m, 8H), 1.63 (s, 3H), 1.31-1.15 ppm (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 203.30, 150.90, 149.81, 146.83, 108.61, 66.85, 43.07, 36.93, 36.71, 28.28, 25.75, 22.95, 21.89, 21.61, 20.67 ppm; IR (neat): ν 2935, 2866, 1709, 1645, 1442, 1402, 1375, 1290, 1171, 1124, 1084, 1033, 945, 887 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS: *m/z* = 233 [M+H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +44 (*c* = 0.1 in CHCl<sub>3</sub>); HPLC conditions: OD-H column, *n*-hexane/2-propanol = 97/3, flow rate = 1 mL min<sup>-1</sup>, major diastereoisomer: *t*<sub>R</sub> = 31.8 min; minor diastereoisomer: *t*<sub>R</sub> = 21.6 min.

**References :**

- [1] G. Liang, S. N. Gradl, D. Trauner, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4931.
- [2] (a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566. (b) T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583. (c) T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523.
- [3] (a) D. Uruguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356. (b) D. Uruguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804. (c) D. Uruguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360.
- [4] D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626.
- [5] T. K. Jones, S. E. Denmark, *Helv. Chim. Acta.* **1983**, *66*, 2377.

**Chromatogram : WI\_380\_F2\_1\_ODH\_982\_flow1\_8**

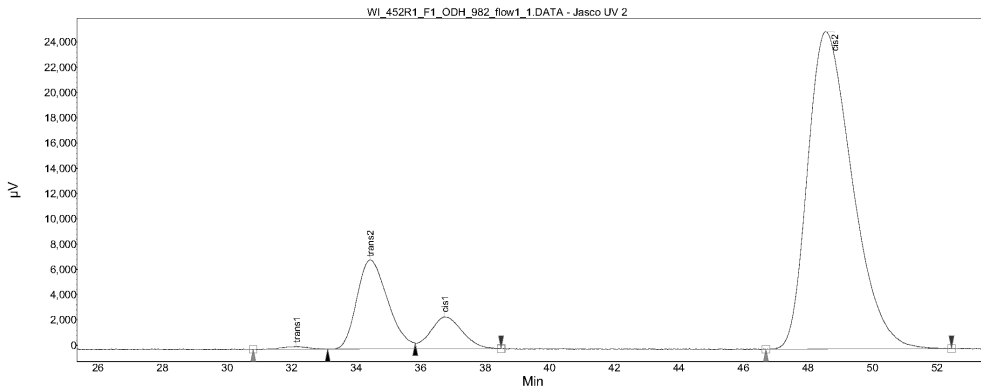
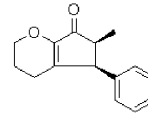
Method: ODH\_982\_flow1\_acq50  
 Data file: WI\_380\_F2\_1\_ODH\_982\_flow1\_8.DATA  
 Date: 8/17/2006 7:34:44 PM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	trans1	29.052	30.525	32.080	48.540
3	trans2	32.080	33.175	35.033	48.800
4	cis1	35.033	35.642	37.160	1.429
2	cis2	46.320	47.475	49.148	1.231
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_452R1\_F1\_ODH\_982\_flow1\_1**

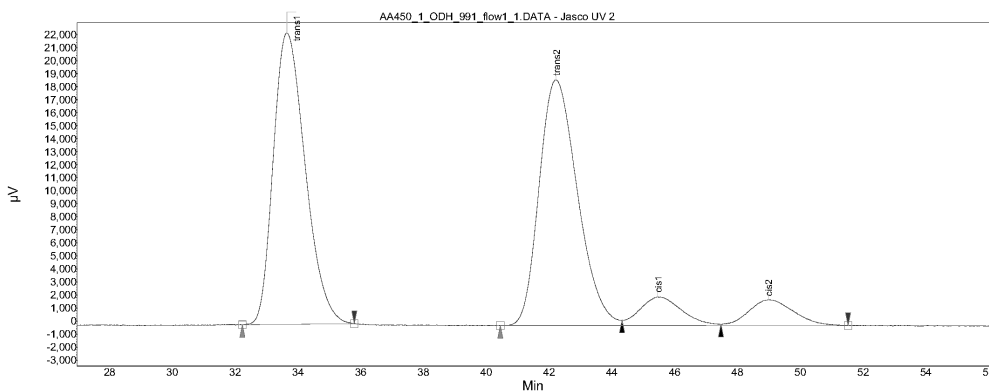
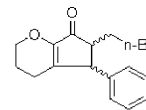
Method: ODH\_982\_flow1\_acq60  
 Data file: WI\_452R1\_F1\_ODH\_982\_flow1\_1.DATA  
 Date: 10/29/2006 8:23:59 PM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	trans1	30.811	32.142	33.118	0.324
3	trans2	33.118	34.433	35.834	15.302
4	cis1	35.834	36.733	38.491	5.619
2	cis2	46.696	48.558	52.448	78.755
Total					100.000

**Chromatogram : AA450\_1\_ODH\_991\_flow1\_1**

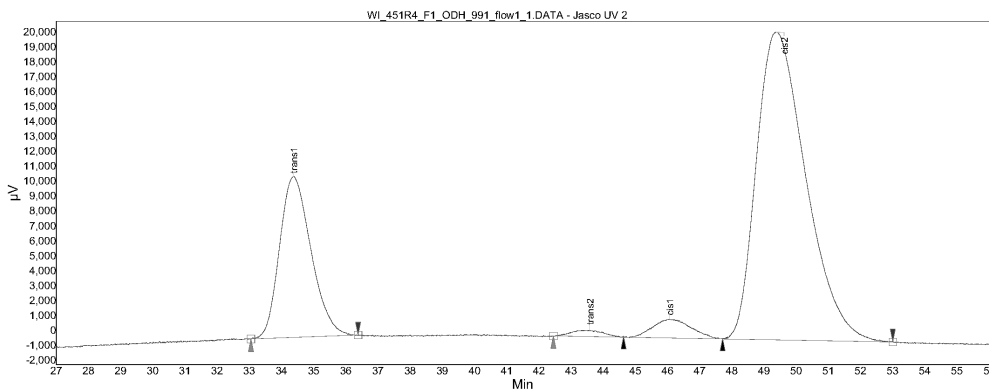
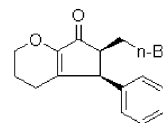
Method: ODH\_991\_flow1\_acq75  
 Data file: AA450\_1\_ODH\_991\_flow1\_1.DATA  
 Date: 9/11/2006 11:08:42 PM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	trans1	32.231	33.650	35.795	44.217
2	trans2	40.444	42.225	44.323	44.617
3	cis1	44.323	45.458	47.474	5.679
4	cis2	47.474	48.983	51.524	5.488
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_451R4\_F1\_ODH\_991\_flow1\_1**

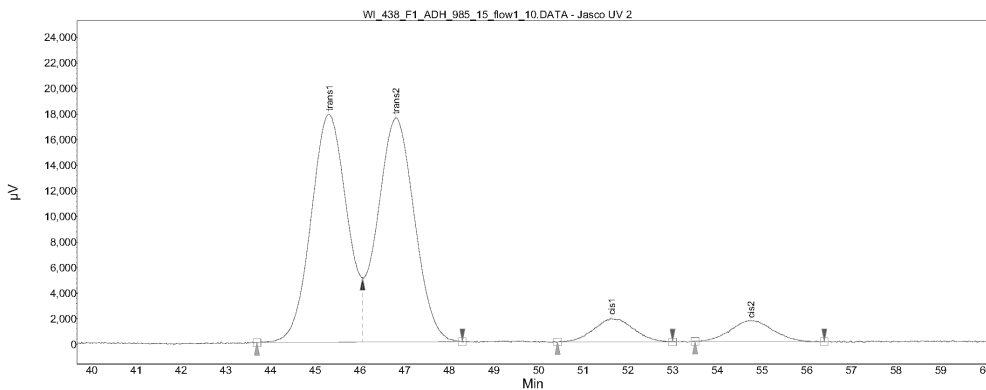
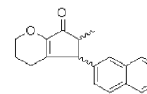
Method: ODH\_991\_flow1\_acq60  
 Data file: WI\_451R4\_F1\_ODH\_991\_flow1\_1.DATA  
 Date: 10/18/2006 3:05:08 PM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	trans1	33.052	34.375	36.382	23.903
2	trans2	42.454	43.583	44.636	0.925
3	cis1	44.636	46.067	47.715	3.368
4	cis2	47.715	49.375	53.003	71.805
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_438\_F1\_ADH\_985\_15\_flow1\_10**

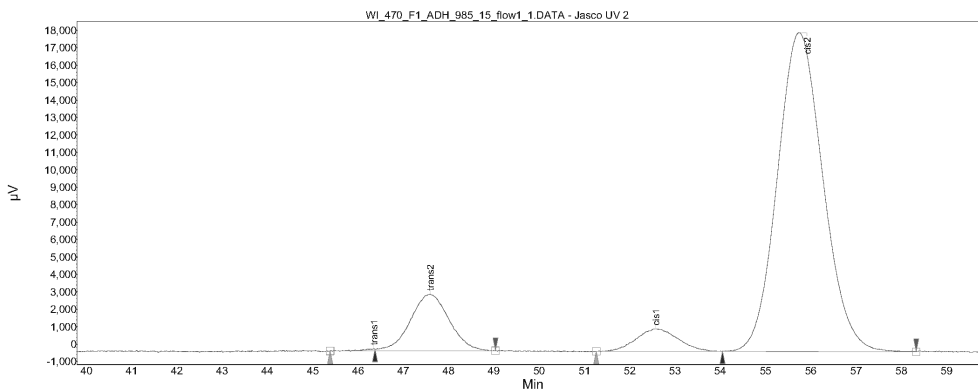
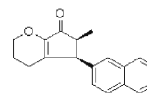
Method: ADH\_985\_15\_flow1\_acq90  
 Data file: WI\_438\_F1\_ADH\_985\_15\_flow1\_10.DATA  
 Date: 11/5/2006 1:48:45 PM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	trans1	43.697	45.300	46.059	44.804
4	trans2	46.059	46.800	48.294	45.303
2	cis1	50.424	51.625	52.997	5.045
3	cis2	53.503	54.742	56.393	4.847
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_470\_F1\_ADH\_985\_15\_flow1\_1**

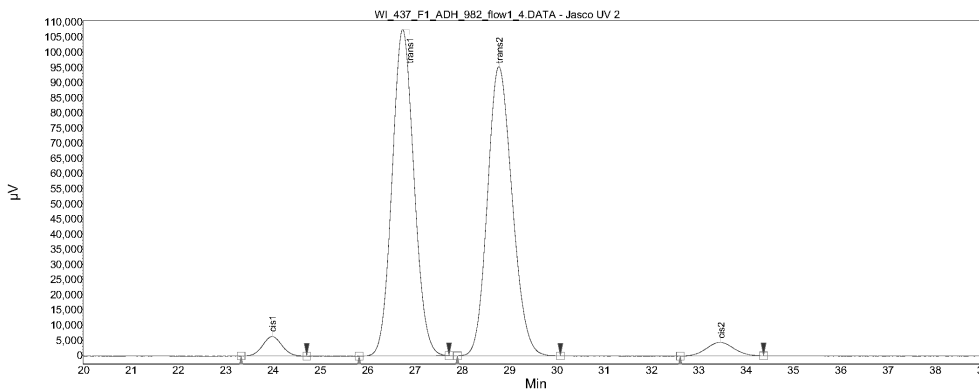
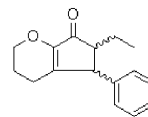
Method: ADH\_985\_15\_flow1\_acq60  
 Data file: WI\_470\_F1\_ADH\_985\_15\_flow1\_1.DATA  
 Date: 11/5/2006 8:56:58 PM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	trans1	45.383	46.342	46.376	0.151
2	trans2	46.376	47.592	49.034	12.372
3	cis1	51.260	52.567	54.050	5.292
4	cis2	54.050	55.742	58.326	82.186
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_437\_F1\_ADH\_982\_flow1\_4**

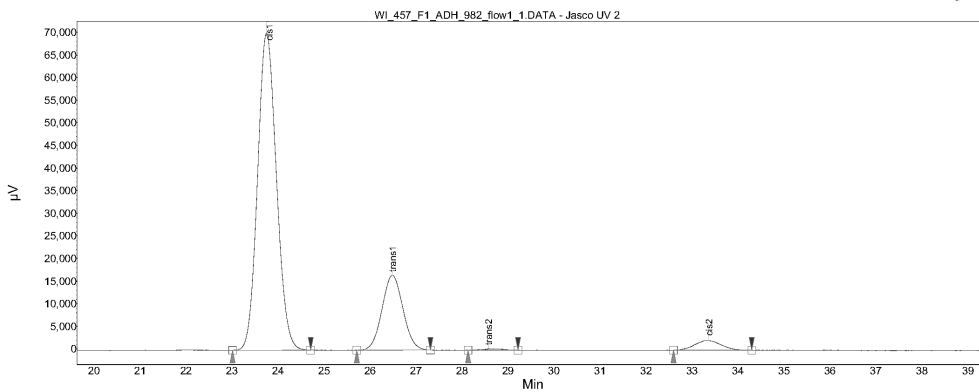
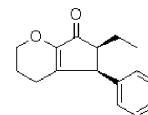
Method: ADH\_982\_flow1\_acq60  
 Data file: WI\_437\_F1\_ADH\_982\_flow1\_4.DATA  
 Date: 10/1/2006 10:00:11 PM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	cis1	23.326	23.983	24.711	2.489
3	trans1	25.819	26.742	27.719	47.510
4	trans2	27.897	28.775	30.074	47.516
2	cis2	32.606	33.458	34.367	2.486
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_457\_F1\_ADH\_982\_flow1\_1**

Method: ADH\_982\_flow1\_acq50  
 Data file: WI\_457\_F1\_ADH\_982\_flow1\_1.DATA  
 Date: 10/24/2006 1:05:08 AM

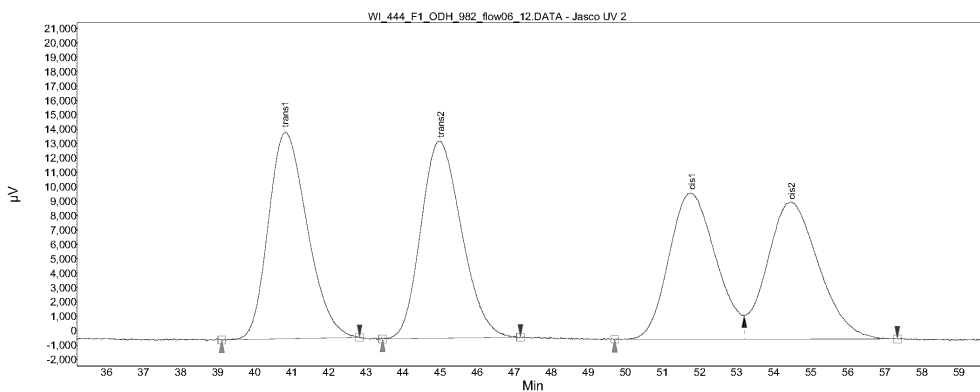
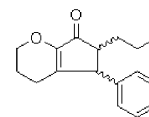


Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	cis1	23.009	23.750	24.710	76.380
2	trans1	25.714	26.483	27.312	20.030
3	trans2	28.132	28.575	29.218	0.361
4	cis2	32.599	33.358	34.299	3.228
Total					100.000



**Chromatogram : WI\_444\_F1\_ODH\_982\_flow06\_12**

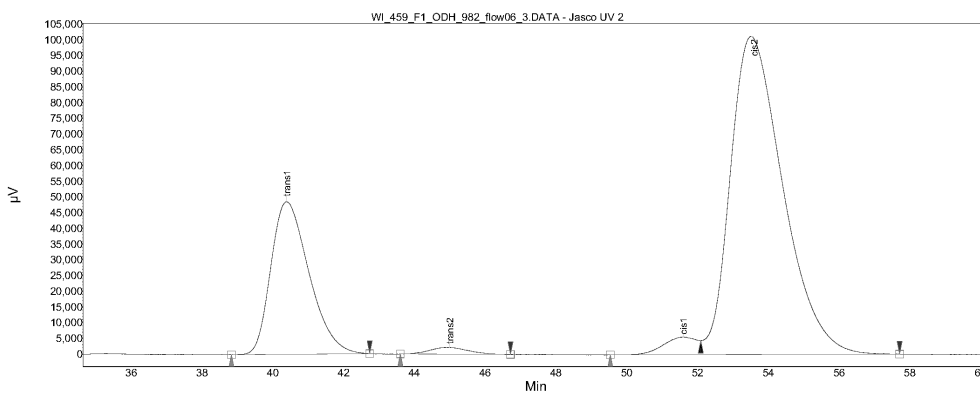
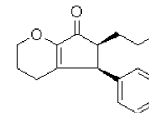
Method: ODH\_982\_flow06\_acq60  
 Data file: WI\_444\_F1\_ODH\_982\_flow06\_12.DATA  
 Date: 10/31/2006 1:04:08 PM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	trans1	39.112	40.808	42.831	26.828
2	trans2	43.450	45.000	47.169	26.737
3	cis1	49.711	51.775	53.207	22.864
4	cis2	53.207	54.467	57.335	23.571
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_459\_F1\_ODH\_982\_flow06\_3**

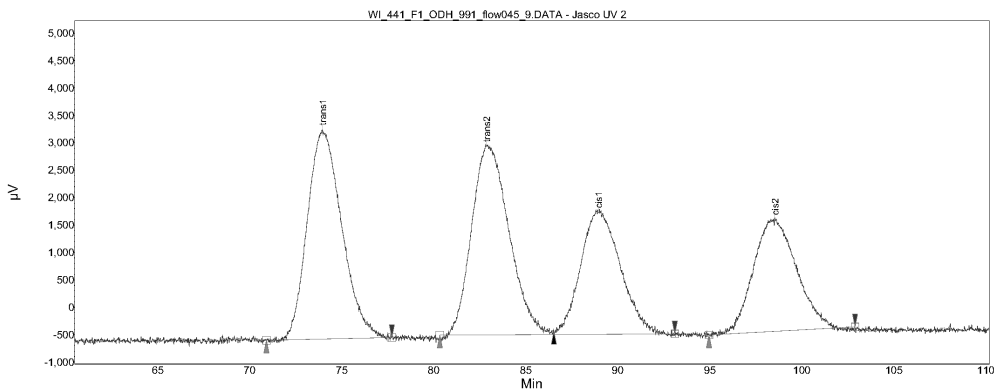
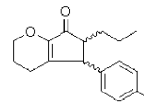
Method: ODH\_982\_flow06\_acq70  
 Data file: WI\_459\_F1\_ODH\_982\_flow06\_3.DATA  
 Date: 10/31/2006 4:22:41 PM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	trans1	38.833	40.383	42.738	24.908
2	trans2	43.605	44.992	46.715	1.083
3	cis1	49.535	51.592	52.092	2.509
4	cis2	52.092	53.517	57.707	71.500
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_441\_F1\_ODH\_991\_flow045\_9**

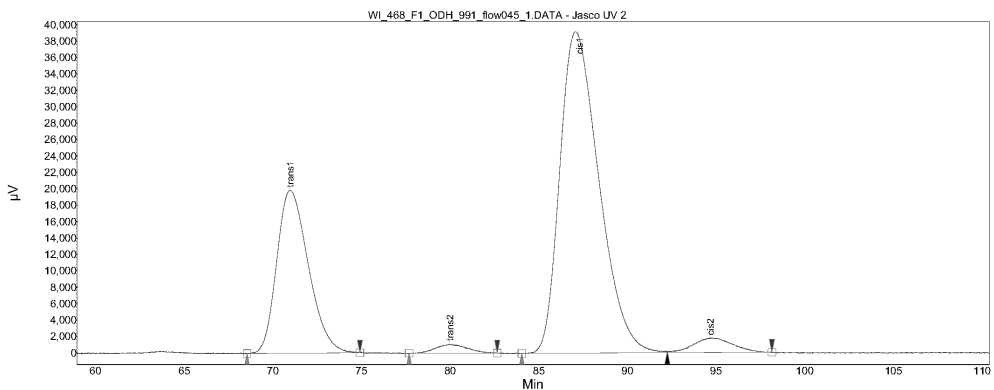
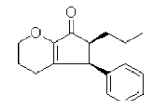
Method: ODH\_991\_flow045\_acq120  
 Data file: WI\_441\_F1\_ODH\_991\_flow045\_9.DATA  
 Date: 11/2/2006 10:22:28 AM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	trans1	70.909	73.958	77.727	29.990
2	trans2	80.331	82.867	86.529	29.492
4	cis1	86.529	88.942	93.099	20.473
3	cis2	94.959	98.525	102.893	20.045
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_468\_F1\_ODH\_991\_flow045\_1**

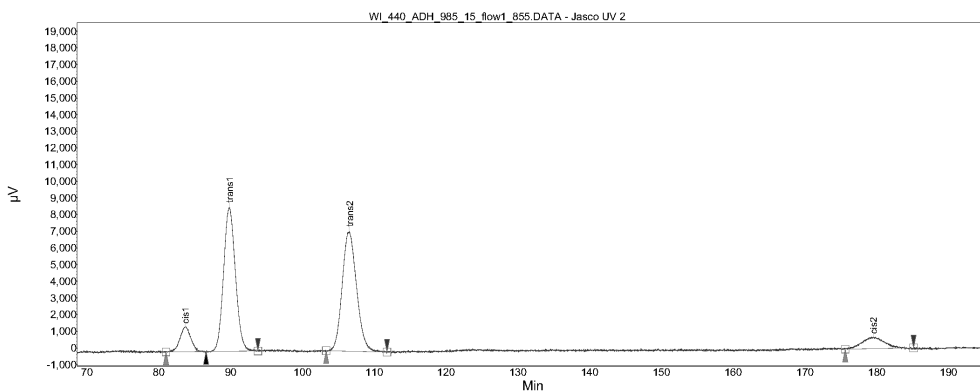
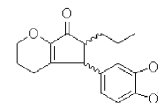
Method: ODH\_991\_flow045\_acq120  
 Data file: WI\_468\_F1\_ODH\_991\_flow045\_1.DATA  
 Date: 11/2/2006 2:22:19 PM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	trans1	68.550	70.967	74.908	27.722
2	trans2	77.683	79.975	82.653	1.468
3	cis1	84.041	87.058	92.248	67.746
4	cis2	92.248	94.642	98.144	3.063
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_440\_ADH\_985\_15\_flow1\_855**

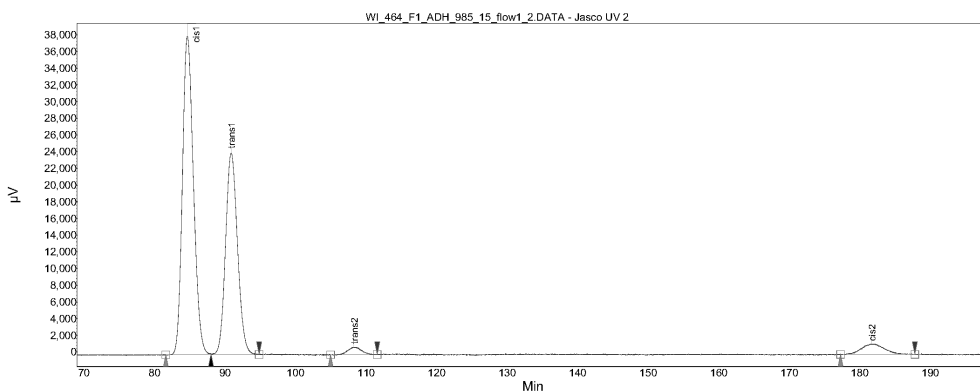
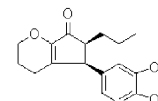
Method: ADH\_985\_15\_flow1\_acq200  
 Data file: WI\_440\_ADH\_985\_15\_flow1\_855.DATA  
 Date: 11/1/2006 2:38:51 PM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	cis1	80.992	83.633	86.570	6.810
4	trans1	86.570	89.800	93.802	43.142
2	trans2	103.306	106.517	111.777	43.617
3	cis2	175.620	179.517	185.124	6.431
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_464\_F1\_ADH\_985\_15\_flow1\_2**

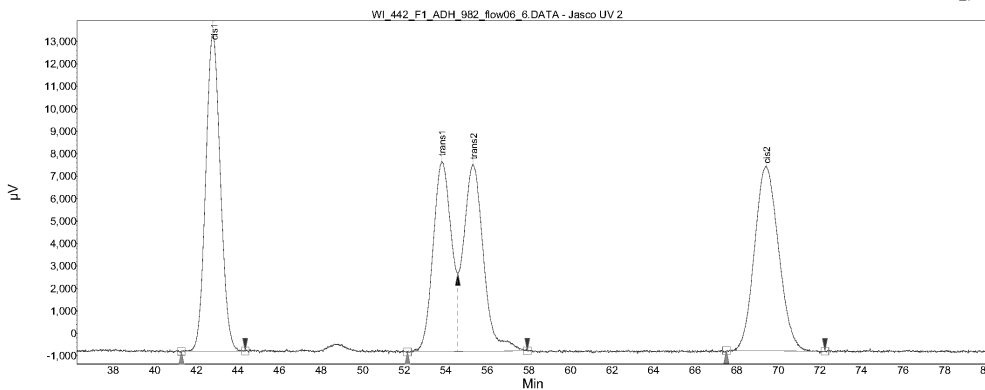
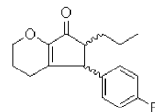
Method: ADH\_985\_15\_flow1\_acq200  
 Data file: WI\_464\_F1\_ADH\_985\_15\_flow1\_2.DATA  
 Date: 11/1/2006 9:34:48 PM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	cis1	81.612	84.658	88.017	56.083
4	trans1	88.017	90.875	94.835	38.495
2	trans2	104.959	108.258	111.570	1.630
3	cis2	177.273	181.658	187.810	3.792
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_442\_F1\_ADH\_982\_flow06\_6**

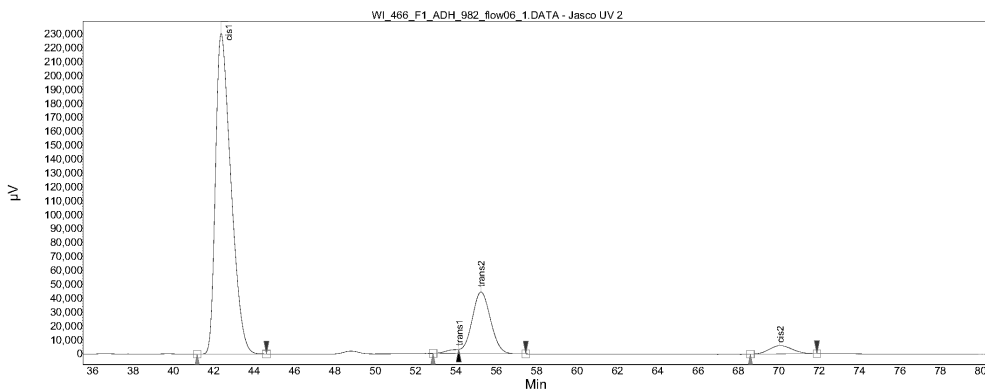
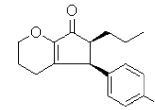
Method: ADH\_982\_flow06\_acq90  
 Data file: WI\_442\_F1\_ADH\_982\_flow06\_6.DATA  
 Date: 10/3/2006 11:41:14 PM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	cis1	41.281	42.792	44.349	28.532
2	trans1	52.159	53.808	54.581	21.410
4	trans2	54.581	55.317	57.924	22.896
3	cis2	67.500	69.417	72.242	27.162
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_466\_F1\_ADH\_982\_flow06\_1**

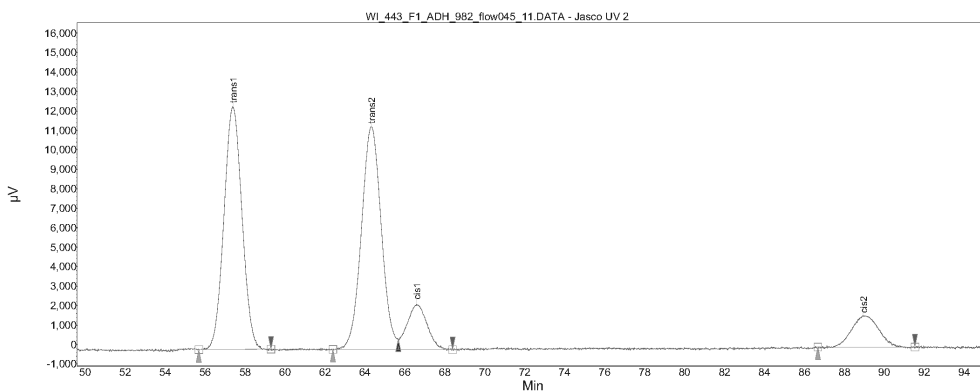
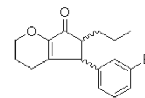
Method: ADH\_982\_flow06\_acq90  
 Data file: WI\_466\_F1\_ADH\_982\_flow06\_1.DATA  
 Date: 11/1/2006 5:42:08 AM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	cis1	41.176	42.367	44.609	78.151
2	trans1	52.867	54.137	54.137	0.741
4	trans2	54.137	55.242	57.460	18.107
3	cis2	68.594	70.050	71.888	3.002
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_443\_F1\_ADH\_982\_flow045\_11**

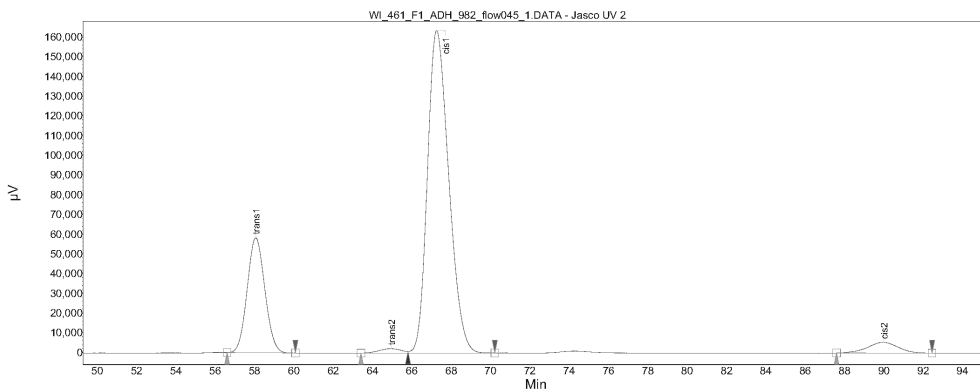
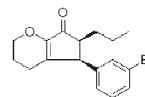
Method: ADH\_982\_flow045\_acq100  
 Data file: WI\_443\_F1\_ADH\_982\_flow045\_11.DATA  
 Date: 10/30/2006 12:52:18 PM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	trans1	55.682	57.392	59.298	41.570
2	trans2	62.397	64.317	65.671	41.992
4	cis1	65.671	66.583	68.388	8.603
3	cis2	86.674	88.933	91.529	7.834
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_461\_F1\_ADH\_982\_flow045\_1**

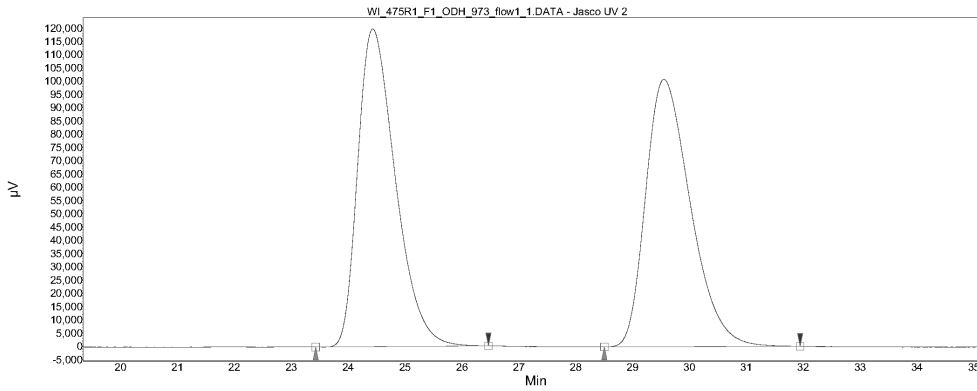
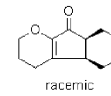
Method: ADH\_982\_flow045\_acq100  
 Data file: WI\_461\_F1\_ADH\_982\_flow045\_1.DATA  
 Date: 10/31/2006 9:21:08 PM



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	trans1	56.607	58.067	60.081	21.770
2	trans2	63.413	64.958	65.805	1.022
4	cis1	65.805	67.258	70.220	73.709
3	cis2	87.593	89.983	92.448	3.499
Total					100.000

**Chromatogram : WI\_475R1\_F1\_ODH\_973\_flow1\_1**

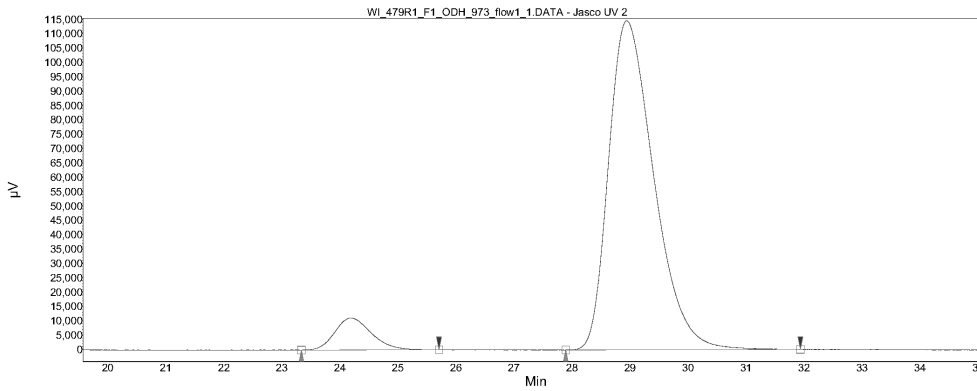
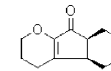
Method: ODH\_973\_flow1\_acq60  
 Data file: WI\_475R1\_F1\_ODH\_973\_flow1\_1.DATA  
 Date: 11/4/2006 6:48:23 PM



Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	23.430	24.433	26.467	49.944
2	28.505	29.550	31.944	50.056
Total				100.000

**Chromatogram : WI\_479R1\_F1\_ODH\_973\_flow1\_1**

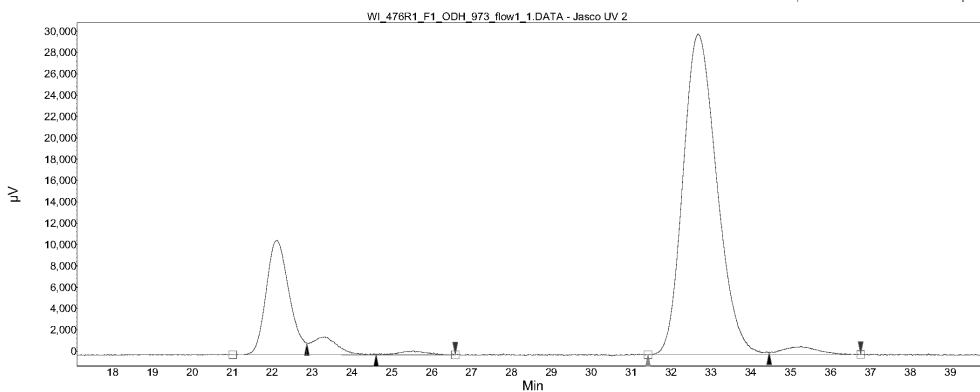
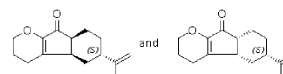
Method: ODH\_973\_flow1\_acq45  
 Data file: WI\_479R1\_F1\_ODH\_973\_flow1\_1.DATA  
 Date: 11/8/2006 10:58:15 PM



Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	23.337	24.192	25.708	7.240
2	27.893	28.942	31.937	92.760
Total				100.000

**Chromatogram : WI\_476R1\_F1\_ODH\_973\_flow1\_1**

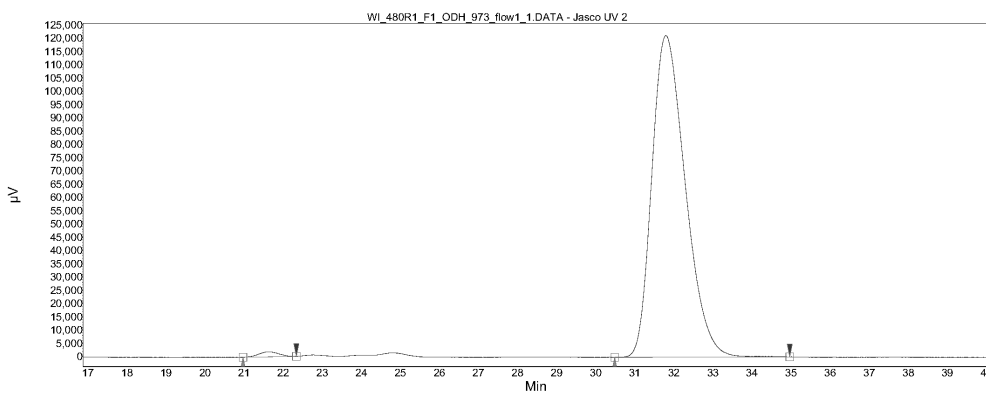
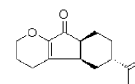
Method: ODH\_973\_flow1\_acq60  
 Data file: WI\_476R1\_F1\_ODH\_973\_flow1\_1.DATA  
 Date: 11/4/2006 7:51:09 PM



Index	Start (Min)	Time (Min)	End (Min)	Area %
1	0.000	22.117	22.872	16.749
5	22.872	23.317	24.607	3.312
4	24.607	25.533	26.591	0.769
2	31.426	32.683	34.463	77.179
3	34.463	35.267	36.756	1.991
Total				100.000

**Chromatogram : WI\_480R1\_F1\_ODH\_973\_flow1\_1**

Method: ODH\_973\_flow1\_acq45  
 Data file: WI\_480R1\_F1\_ODH\_973\_flow1\_1.DATA  
 Date: 11/8/2006 11:46:01 PM



Index	Start (Min)	Time (Min)	End (Min)	Area %
1	20.973	21.608	22.339	0.915
2	30.487	31.792	34.968	99.085
Total				100.000





## 9.6 “Asymmetric Brønsted Acid Catalysis: Enantioselective Nucleophilic Substitutions and 1,4-Additions”

M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. A. Moreth, M. Bolte, *Angewandte Chemie-International Edition* **2008**, 47, 593.

### Eigenanteil

Die *N*-Triflylphosphoramid-katalysierte nucleophile Substitution von *N*-Methylindol an ungesättigte  $\alpha$ -Ketoester wurde als erstes von mir gefunden und optimiert (Tabelle 2). Das bei dieser Reaktion unerwartet aufgetretene Bisindol wurde von mir kristallisiert und folglich dessen Atropisomerie von mir aufgeklärt (Tabelle 1 und Schema a). Der Test der Substratbandbreite wurde ebenfalls von mir durchgeführt (Tabelle 3), ebenso wie die gezeigte Eintopfsynthese des  $\alpha$ -Aminosäureesters (Schema 3). Alle in diesem Manuskript verwendeten *N*-Triflylphosphoramide wurden von mir synthetisiert. Weiterhin wurde das Manuskript von mir verfasst.



**Organocatalysis**

# Asymmetric Brønsted Acid Catalysis: Enantioselective Nucleophilic Substitutions and 1,4-Additions\*\*

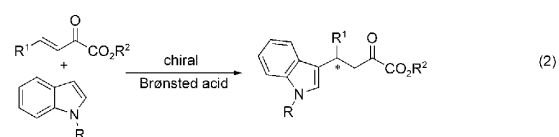
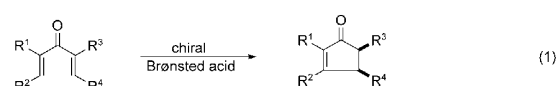
Magnus Rueping,\* Boris J. Nachtsheim, Stefan A. Moreth, and Michael Bolte

Dedicated to Professor Dr. Dieter Seebach on the occasion of his 70th birthday

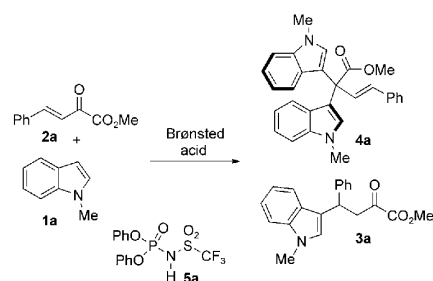
Asymmetric alkylations of electron-rich arenes such as indoles are of great importance for the synthesis of many natural products and pharmaceuticals.<sup>[1]</sup> Hence, different approaches have been undertaken to develop catalytic enantioselective additions of indoles to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds. To date, these have been based on the application of chiral transition-metal complexes<sup>[2]</sup> or secondary amines, the latter of which function through covalent activation, forming intermediary iminium ions.<sup>[3]</sup> In this context the use of  $\beta,\gamma$ -unsaturated  $\alpha$ -keto esters is of particular interest since they not only exhibit a higher reactivity but also can be functionalized readily to the corresponding amino acids or  $\alpha$ -hydroxy acids.

Given the frequent occurrence of the indole core structure in biologically active substances and natural products<sup>[4]</sup> together with the possibility of activating carbonyl functionalities with chiral Brønsted acids,<sup>[5–6]</sup> the development of an enantioselective, metal-free, noncovalently catalyzed Friedel–Crafts alkylation of indoles appeared to be of great significance. This would not only be the first example of such an organocatalyzed transformation, but more importantly it would give simple and direct access to optically pure  $\alpha$ -keto and  $\alpha$ -amino acids. We report here on the development of such a reaction, a highly enantioselective Brønsted acid catalyzed addition of indoles to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds.

In continuing studies on the Brønsted acid catalyzed asymmetric Nazarov cyclization of divinyl ketones<sup>[5]</sup> [Eq. (1)], we assumed that an enantioselective Friedel–Crafts alkylation of indoles through the noncovalent activation of  $\alpha$ -keto esters using *N*-triflylphosphoramides [Eq. (2)] should also be feasible.



Therefore, our investigations started with the examination of the Brønsted acid catalyzed addition of *N*-methylindole (**1a**) to the  $\alpha$ -keto ester **2a**. While no reaction was observed when weak Brønsted acids, such as carbonic acids or diphenyl phosphate, were used, catalytic amounts of *N*-triflylphosphoramidate **5a** resulted in product formation. However, in addition to the desired 1,4-addition product **3a**, the bisindole **4a** was isolated as the main product (Scheme 1).



**Scheme 1.** Brønsted acid catalyzed reaction of *N*-methylindole (**1a**) with  $\alpha$ -keto ester **2a** to form bisindole **4a**.

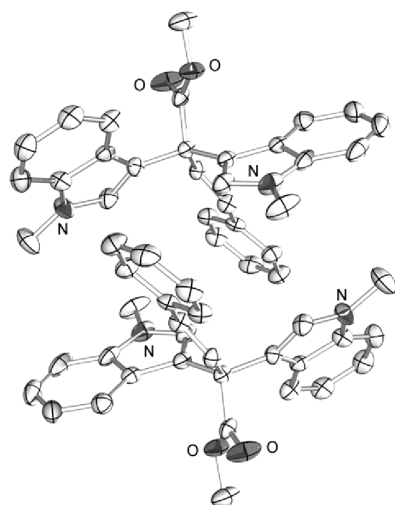
The Lewis or Brønsted acid catalyzed formation of bisindoles starting from aldehydes, ketones, and 1,2-diketones is well known,<sup>[7]</sup> and several naturally occurring alkaloids contain this structural element.<sup>[8]</sup> However, the remarkable regioselectivity observed in the reaction of indoles with  $\beta,\gamma$ -unsaturated  $\alpha$ -keto esters favoring the 1,2-addition with the generation of bisindole **4a** has not previously been reported. Figure 1 shows the X-ray crystal structure of **4a**. In contrast to all previously reported bisindoles, **4a** exhibits atropisomerism as a result of the rotation barrier about the bonds to the quaternary carbon bond. The bisindole atropisomers are not only observed in the X-ray crystal structure but can also be

[\*] Prof. Dr. M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. A. Moreth  
 Degussa Endowed Professorship  
 Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology  
 Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main  
 Max-von-Laue Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main (Germany)  
 Fax: (+49) 69-798-29248  
 E-mail: M.rueping@chemie.uni-frankfurt.de  
 Dr. M. Bolte  
 Institute of Inorganic and Analytical Chemistry  
 Universität Frankfurt  
 Marie-Curie-Strasse 11, 60439 Frankfurt (Germany)

[\*\*] The authors acknowledge Degussa GmbH and the DFG (Schwerpunktprogramm Organokatalyse) for financial support as well as the Fonds der Chemischen Industrie for a stipend given to B.J.N.

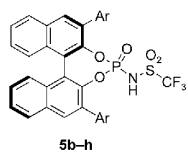
Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.angewandte.org> or from the author.

## Communications



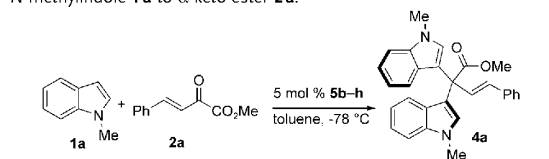
**Figure 1.** X-ray crystal structure of bisindole **4a**; elemental cell consisting of two atropisomers (ellipsoids drawn at the 50% probability level).

separated chromatographically which additionally demonstrates their stability in solution.<sup>[9]</sup>



Based on the observation that these new bisindoles display atropisomerism, we decided to examine the chiral *N*-triflylphosphoramides **5b–5h**<sup>[10]</sup> in the addition of *N*-methylindole to  $\beta,\gamma$ -unsaturated  $\alpha$ -keto esters (Table 1). Indeed, after optimizing the reaction by varying the temperature, solvent, catalyst loading, and concentration, we succeeded in obtaining bisindole **4a** in an atropisomeric ratio of 81:19 when 5 mol % of Brønsted acid **5f** was used (Table 1, entry 5).

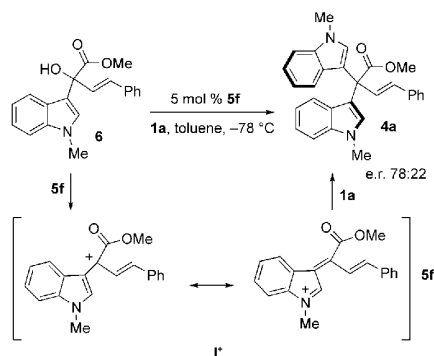
**Table 1:** Different *N*-triflylphosphoramides in the 1,2-addition of *N*-methylindole **1a** to  $\alpha$ -keto ester **2a**.



Entry <sup>[a]</sup>	Catalyst	Ar	e.r. <sup>[b]</sup>
1	<b>5b</b>	phenyl	58:41
2	<b>5c</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	52:49
3	<b>5d</b>	1-naphthyl	65:35
4	<b>5e</b>	2-naphthyl	52:49
5	<b>5f</b>	9-phenanthryl	81:19
6	<b>5g</b>	anthracyl	72:29
7	<b>5h</b>	3,5-(CF <sub>3</sub> )-phenyl	54:47

[a] Reaction conditions: **2a**, 5 mol % **5b–h**, **1a** (1.5 equiv). [b] Determined by HPLC analysis using a Chiralcel OD-H column.

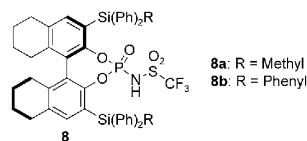
This Brønsted acid catalyzed transformation to form enantiomerically enriched bisindoles is not only mechanistically of great interest but also provides enantioselective access to these atropisomers. To obtain more information about the mechanism, we prepared the racemic compound **6**<sup>[11]</sup> and converted this into **4a** under the reaction conditions used previously (Scheme 2). Bisindole **4a** was obtained in an



**Scheme 2.** Brønsted acid catalyzed enantioselective nucleophilic substitution to give the enantiomerically enriched bisindole **4a**.

enantiomeric ratio of 78:22. With regard to the reaction mechanism, we conclude that **6** undergoes a Brønsted acid catalyzed nucleophilic substitution, starting with the elimination which results in the formation of the ion pair **I\* 5f**. Subsequent reaction with *N*-methylindole (**1a**) then leads to enantiomerically enriched bisindole **4a**.

We were also interested in product **3a**, which may be derived from a Brønsted acid catalyzed 1,4-addition (Scheme 1). Given that in the presence of catalytic quantities of *N*-triflylphosphoramide **5b–h**, **3a** was obtained only as a side product with a yield less than 10% and low enantioselectivities, we decided to prepare the silylated *N*-triflylphosphoramides **8a** and **8b**, Brønsted acids with improved steric and electronic properties.<sup>[12]</sup>



Analogous to the *N*-triflylphosphoramides **5a–h**, the catalyst **8a** provided predominantly bisindole **4a**, while **8b** resulted in the formation of the addition product **3a**. This may be attributed to the steric properties of the catalyst. The 3,3'-C–Si bond is longer than the corresponding C–C bond in catalysts **5b–h**, and the spherically arranged phenyl groups on the silicon atoms increase the steric demand at the catalytic center, resulting in better shielding of the carbonyl groups in the activation process and giving rise to the preferred regioselective addition of indole in 4-position.

Following the initial results with the new Brønsted acid **8b** we again examined the reaction conditions (Table 2). The enantioselective Brønsted acid catalyzed indole addition can be conducted in diethyl ether as well as in various chlorinated

**Table 2:** Optimization of the reaction conditions for the Brønsted acid catalyzed enantioselective 1,4-addition.

Entry <sup>[a]</sup>	Solvent	T [°C]	t [h]	Yield [%] <sup>[b]</sup>	e.r. <sup>[c]</sup>
1	Et <sub>2</sub> O	RT	24	62	53:47
2	Et <sub>2</sub> O	-40	36	—	—
3	toluene	RT	16	44	65:34
4	toluene	-40	20	72	76:21
5	toluene	-78	18	58	84:15
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40	16	82	83:16
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-75	15	62	94:6
8 <sup>[d]</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-75	16	44	94:6
9 <sup>[e]</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-75	24	36	91:9
10	CHCl <sub>3</sub>	RT	20	53	66:34
11	CHCl <sub>3</sub>	-40	20	62	70:29
12	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	-40	18	67	70:28

[a] Reaction conditions: **2a**, 5 mol% **8b**, **1** (1.5 equiv). [b] Yield of product isolated after flash chromatography. [c] Determined by HPLC analysis using a Chiralcel OD-H column. [d] Using 10 mol% **8b**. [e] Using 2 mol% **8b**.

or aromatic solvents (Table 2). The best enantioselectivities were obtained in dichloromethane at -75 °C (Table 2, entries 7–9). With regard to the catalyst loading, the best results were achieved with 5 mol% **8b**. Neither higher loadings of **8b** (10 mol%) nor lower loadings (2 mol%) improved the yields and enantioselectivities (Table 2, entries 8 and 9). Under these optimized reaction conditions we subjected various indoles **1** as well as  $\beta,\gamma$ -unsaturated  $\alpha$ -keto esters **2** in the asymmetric Brønsted acid catalyzed 1,4-addition (Table 3). In general the differently substituted  $\alpha$ -keto esters **3** were isolated in good yields and in excellent enantiomeric ratios (up to 96:4 e.r.).

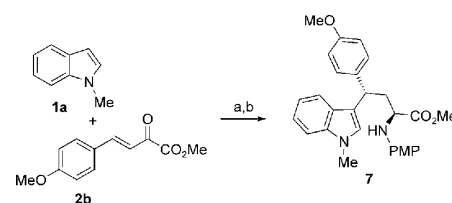
This Brønsted acid catalyzed indole addition reaction provides the corresponding  $\alpha$ -keto esters which can be used as precursors for the synthesis of amino acids. Based on our previously reported highly enantioselective Brønsted acid catalyzed reactions,<sup>[13]</sup> such as the first transfer hydrogenations<sup>[14]</sup> with Hantzsch dihydropyridine as the hydride source, we assumed that an *N*-triflylphosphoramidate-catalyzed reaction sequence consisting of a 1,4-addition followed by a reductive amination should result in the corresponding amino acids (Scheme 3). Thus, the double Brønsted acid catalyzed reaction sequence starting with the reaction of indole **1a** with **2b** gave the intermediate  $\alpha$ -keto ester (Table 3, entry 9), which under the reduction conditions previously described was directly transformed into amino acid **7**.

In summary we have reported here on the a Brønsted acid catalyzed enantioselective Friedel–Crafts alkylation of indoles as well as a highly enantioselective 1,4-addition. This efficient method is not only the first example of a

**Table 3:** Scope of the enantioselective, Brønsted acid catalyzed indole addition.

Entry <sup>[a]</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	T [h]	Yield [%] <sup>[c]</sup>	e.r. [%] <sup>[d]</sup>
1	Ph	Me	H	15	62	94:6
2	Ph	Et	H	24	81	93:7
3	Ph	Me	5-Br	24	43	93:7
4	Ph	Me	7-Me	22	78	92:8
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	H	22	65	94:7
6	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	H	24	60	95:5
7	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	H	20	69	96:4
8	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Br	22	55	90:10
9	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	H	18	88	93:7
10	2-naphthyl	Me	H	18	70	95:5

[a] Reaction conditions: **2**, 5 mol% **8b**, **1** (1.5 equiv) at -75 °C. [b] Yield of product isolated after flash chromatography. [c] Determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase.



**Scheme 3.** Brønsted acid catalyzed Friedel–Crafts alkylation/reductive amination sequence. a) **2b**, 5 mol% **8b**, **1a** (1.5 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -75 °C; b) Hantzsch dihydropyridine (1.5 equiv), *p*-anisidine, MS 4 Å (43%, d.r. 1.3:1). PMP = *p*-methoxyphenyl

Brønsted acid catalyzed activation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds, but it also provides the corresponding  $\alpha$ -keto esters **3** in good yields and with excellent enantioselectivities. A double Brønsted acid catalyzed reaction sequence comprising a Friedel–Crafts alkylation followed by a reductive amination enables convenient and direct access to new amino acids. Depending on the selection of the chiral triflylphosphoramidate catalyst, it is possible to synthesize previously unknown atropisomeric bisindoles in an unprecedented asymmetric 1,2-addition. Based on the experimental results we propose that the reaction mechanism of the transformation reported here is a Brønsted acid catalyzed enantioselective, nucleophilic substitution. Furthermore, the enantioselective reactions introduced here demonstrate the great potential of the acidic triflylphosphoramidates as efficient and highly reactive chiral Brønsted acid catalysts. Moreover, the enantioselective Brønsted acid catalyzed, noncovalent activation of  $\alpha$ -keto esters as well as of the unsaturated carbonyl compounds allows further transformations with diverse nucleophiles to be carried out, which is the subject of current studies.

Received: August 10, 2007

## Communications

**Keywords:** alkylation · atropisomers · Michael addition · nucleophilic substitution · organocatalysis

- [1] Reviews: a) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701; b) M. Bandini, A. Eichholzer, A. Umani-Ronchi, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2007**, *4*, 115; c) M. Bandini, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 560; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550.
- [2] Asymmetric Friedel–Crafts alkylations of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds: Copper-catalyzed: a) K. B. Jensen, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 160; b) J. Zhou, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9030; c) K. A. Jørgensen, *Synthesis* **2003**, 1117; d) M. Bandini, M. Fagioli, M. Garavelli, A. Melloni, V. Trigari, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7511; e) C. Palomo, M. Oiarbide, B. G. Kardak, J. M. Garcia, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154; f) Y. X. Jia, S. F. Zhu, Y. Yang, Q. L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 75; g) S. Yamazaki, Y. Iwata, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 739; h) R. Rasappan, M. Hager, A. Gissibl, O. Reiser, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6099. Scandium-catalyzed: i) D. A. Evans, K. A. Scheidt, K. R. Fandrick, H. W. Lam, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780; j) D. A. Evans, K. R. Fandrick, H.-J. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8942; k) D. A. Evans, K. R. Fandrick, H.-J. Song, K. A. Scheidt, R. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029.
- [3] Asymmetric Lewis base catalyzed Friedel–Crafts alkylation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds: a) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172; b) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370; c) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894; d) N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955; e) J. F. Austin, S. G. Kim, C. J. Sinz, W. J. Xiao, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5482; f) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051; g) W. Zhou, L.-W. Xu, L. Li, L. Yang, C.-G. Xia, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5225; h) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, F. Pesciaoli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403.
- [4] M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278.
- [5] M. Rueping, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2143; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097.
- [6] D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626.
- [7] Selected more recent examples: a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, S. Sunitha, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 349; b) T. J. K. Gibbs, N. C. O. Tomkinson, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4043; c) D. G. Gu, S. J. Ji, Z. Q. Jiang, M. F. Zhou, T. P. Loh, *Synlett* **2005**, 959; d) S. M. Ma, S. C. Yu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5063; e) V. Nair, K. G. Abhilash, N. Vidya, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5857; f) H. M. Li, Y. Q. Wang, L. Deng, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4063; g) S. Shirakawa, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4939.
- [8] a) E. Fahy, B. C. M. Potts, D. J. Faulkner, K. Smith, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 564; b) R. Bell, S. Carmeli, N. Sar, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1587; c) G. Bifulco, I. Bruno, R. Riccio, J. Lavayre, G. Bourdy, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1254; d) T. R. Garbe, M. Kobayashi, N. Shimizu, N. Takesue, M. Ozawa, H. Yukawa, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 596.
- [9] Atropisomerism of bisindoles has not been reported to date. We are currently conducting experiments to determine the stability, rotation barriers, etc.
- [10] *N*-Triflylphosphoramides **5b–h** have been prepared in analogy to the procedure described in references [5] and [6].
- [11] The preparation of **6** is described in the Supporting Information.
- [12] The synthesis of the new *N*-triflylphosphoramides **8a** and **8b** will be described separately.
- [13] a) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617; b) M. Rueping, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7996; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832; c) M. Rueping, E. Sugiono, T. Theissmann, A. Kuenkel, A. Köckritz, A. Pews Davtyan, N. Nemati, M. Beller, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1065; d) M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2007**, 144; e) M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 759; f) M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brinkmann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903.
- [14] a) M. Rueping, C. Azap, E. Sugiono, T. Theissmann, *Synlett* **2005**, 2367; b) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781; c) M. Rueping, T. Theissmann, A. P. Antonchick, *Synlett* **2006**, 1071; d) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683; e) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751; f) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562.

---

## Asymmetric Brønsted Acid Catalysis: First Enantioselective Nucleophilic Substitutions and 1,4-Additions

Magnus Rueping,<sup>\*</sup> Boris J. Nachtsheim, Stefan M. Moreth and Michael Bolte

**General:** Unless otherwise noted, all commercially available compounds were used as provided without further purification. Solvents for chromatography were technical grade and distilled prior to use. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on Merck silica gel aluminium plates with F-254 indicator and visualised by irradiation with UV light. Column chromatography was performed using silica gel Merck 60 (particle size 0.040-0.063 mm). Solvent mixtures are understood as volume/volume.

<sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR were recorded on a Bruker AM 250, a Bruker AV 300 or a Bruker AV 400 spectrometer in CDCl<sub>3</sub>. Data are reported in the following order: chemical shift ( $\delta$ ) in ppm; multiplicities are indicated br s (broadened singlet), s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet); coupling constants ( $J$ ) are in Hertz (Hz). Mass spectra (MS-EI, 70 eV) were conducted on GC-MS Shimadzu QP2010 (column: Equity<sup>®</sup>-5, length  $\times$  I.D. 30 m  $\times$  0.25 mm,  $d_f$  0.25  $\mu$ m, lot # 28089-U, Supelco). IR spectra were recorded on a Jasco FT/IR-420 spectrometer and are reported in terms of frequency of absorption (cm<sup>-1</sup>). Optical rotations were measured on a Perkin Elmer 241 polarimeter. The enantiomeric excesses were determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (column: CHIRALCEL OD-H or CHIRALPAK AS-H or CHIRALPAK AD-H; eluent: hexane/2-propanol). The HPLC spectra of enantio-enriched compounds were calibrated with the corresponding racemic mixtures. Chemical yields refer to pure isolated substances. The yields and enantiomeric excesses are given in the corresponding tables.

**Preparation of methyl 4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-4-phenylbutanoate - General Procedure for the 1,4-addition of N-Methylindole to (E)-methyl 2-oxo-4-phenylbut-3-enoate<sup>[1,2]</sup>**

In a typical experiment (E)-methyl 2-oxo-4-phenylbut-3-enoate (0.07 mmol) and Catalyst **6a** (0.0035 mmol) were dissolved in 1 mL of dry dichloromethane and cooled down to -78°C. Now 1-Methylindole was added (1.5 mmol) and the yellow solution was stirred for 15h at -78 °C. After the reaction was completed the mixture was purified by column chromatography (hexane / ethylacetate 5:1) to afford 19 mg (62%) of a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.42-7.30 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.62-3.45 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 192.7, 161.4, 143.4, 137.4, 128.6, 127.8, 126.9, 126.6, 126.4, 121.9, 119.5, 119.1, 116.9, 109.3, 52.9, 45.8, 37.7, 32.8; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3448, 3054, 2952, 1731, 1488, 1255, 1089, 744 cm<sup>-1</sup>; MS-EI: *m/z*(%): 321.1 (19) [M]<sup>+</sup>, 322.1 (4) [M]<sup>+</sup>, 220.1 (100) [M-C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +20,8 (c=0.5 in CHCl<sub>3</sub>) for S-Enantiomer; HPLC conditions: AD-H column, n-hexane/2-propanol = 95/5, flow rate = 0.6 mL min<sup>-1</sup>, major enantiomer: t<sub>R</sub>=29.3 min; minor enantiomer: t<sub>R</sub>=28.1 min.

**ethyl 4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-4-phenylbutanoate**

**(Table 3 - Entry 2)**

pale yellow oil

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.40-7.31 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.84 (t, *J* = 7.55 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.63-3.48 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.15 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 193.1, 161.0, 143.4, 137.3, 128.6, 127.8, 126.9, 126.6, 126.4, 121.9, 119.5, 119.0, 116.9, 109.3, 105.0, 62.5, 45.8, 37.8, 32.8, 13.9; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3421, 3058, 2950, 1729,



1614, 1471, 1257, 1062, 740, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 335.2 (18)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 336.1 (4)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 220.1 (100)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.6$  ( $c=0.5$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: OD-H column, n-hexane/2-propanol = 95/5, flow rate = 0.6  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}=62.8$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}=72.0$  min.

**2 methyl 4-(5-bromo-1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-4-phenylbutanoate (Table 3 - Entry 3)**

pale yellow oil which solidifies upon standing

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.48-7.44 (m, 1H), 7.26-7.08 (m, 6H), 7.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.77 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.60-3.43 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 192.4, 164.5, 161.3, 142.9, 136.0, 128.7, 128.5, 127.7, 127.5, 126.8, 124.8, 121.9, 116.5, 112.5, 110.8, 53.0, 45.8, 37.5, 33.0$ ; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3446, 2923, 1731, 1481, 1280, 1066, 696$   $\text{cm}^{-1}$

MS-EI:  $m/z(\%)$ : 399.0 (20)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 400.0 (4)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 401.0 (19), 402.0 (4)  $[\text{M}+\text{H}]^{+\bullet}$ , 298.0 (100)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ , 299.0 (19)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$  300.0 (99)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ , 300.9 (18)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$   $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.8$  ( $c=0.4$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: AS-H column, n-hexane/2-propanol = 75/25, flow rate = 0.6  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}=18.2$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}=17.5$  min.

**methyl 4-(1,7-dimethyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-4-phenylbutanoate (Table 3 - Entry 4)**

pale yellow oil

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.29-7.13 (m, 5H), 7.13-7.04 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.79 (t,  $J = 7.55$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.63-3.42 (m, 2H), 2.64 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 192.6, 161.4, 143.4, 136.1, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8, 126.6, 124.6, 121.3, 119.4, 117.5, 116.5, 52.9, 45.8, 37.6, 36.8, 19.8$ ; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3448, 2927, 1729,$

1461, 1299, 1068, 746,3  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 335.2 (30)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 336.2 (6)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 234.2 (100)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25.8$  ( $c=0.5$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: AS-H column, n-hexane/2-propanol = 97/3, flow rate =  $0.5 \text{ mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}=44.2 \text{ min}$ ; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}=39.0 \text{ min}$ .

**methyl 4-(4-chlorophenyl)-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-oxobutanoate (Table 3 - Entry 5)**

pale yellow oil

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.33-7.26$  (m, 1H), 7.23-7.08 (m, 6H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.80-6.79 (m, 1H), 4.81 (t,  $J = 7.51 \text{ Hz}$ , 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.63-3.44 (m, 2H)  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  192.3, 161.2, 141.9, 137.4, 132.3, 129.2, 128.7, 126.6, 126.3, 122.0, 119.3, 119.1, 116.3, 109.3, 53.0, 45.6, 37.1, 32.8; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3450, 3025, 2950, 1727, 1257, 1062, 740, 698 \text{ cm}^{-1}$  MS-EI:  $m/z(\%)$ : 355.1 (19)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 356.1 (4)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 357.1 (7)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 254.0 (100)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ , 255.0 (18)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ , 256.0 (33)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.4$  ( $c=0.5$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: AD-H column, n-hexane/2-propanol = 95/5, flow rate =  $0.6 \text{ mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}=35.9 \text{ min}$ ; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}=30.0 \text{ min}$ .

**methyl 4-(4-bromophenyl)-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-oxobutanoate (Table 3 - Entry 6)**

pale yellow oil

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.34-7.27$  (m, 3H), 7.23-7.08 (m, 4H), 7.00-6.89 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.79 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.64-3.42 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 192.2, 161.2, 142.5, 137.4, 131.6, 129.5, 126.6, 126.3, 122.0, 120.4, 119.3, 119.2, 116.2, 109.3, 53.0, 45.5, 37.1, 32.8$ ; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3446, 2923, 1731, 1486, 1257,$

1072, 740  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 399.0 (20)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 400.0 (5)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 401.0 (20)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 402.0 (4)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 298.0 (100)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ , 299.0 (20)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ , 300.0 (100)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ , 301.0 (17)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.2$  ( $c=0.5$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: AS-H column, n-hexane/2-propanol = 95/5, flow rate = 0.6  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}=43.7$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}=38.6$  min.

**methyl 4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-4-p-tolylbutanoate**  
(Table 3 - Entry 7)

pale yellow oil

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.39-7.32 (m, 1H), 7.21-7.06 (m, 4H), 7.02-6.90 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.80 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.62-3.45 (m, 2H), 2.21 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 192.7, 161.4, 140.3, 137.3, 136.0, 129.4, 129.2, 127.6, 126.8, 126.6, 126.3, 121.8, 119.5, 119.0, 117.1, 109.2, 52.8, 45.9, 37.3, 32.7, 21.0; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3446, 3023, 2950, 1729, 1612, 1471, 1255, 1081, 742  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 335.1 (18)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 336.1 (4)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 234.1 (100)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ , 235.1 (19)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.2$  ( $c=0.5$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: AS-H column, n-hexane/2-propanol = 95/5, flow rate = 0.6  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}=29.7$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}=26.0$  min.

**methyl 4-(5-bromo-1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-4-p-tolylbutanoate** (Table 3 - Entry 8)

pale yellow oil

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.50-7.44 (m, 1H), 7.21-7.08 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.73 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.59-3.42 (m, 2H), 2.22 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 192.4, 161.3, 139.9, 136.3, 136.0, 129.3, 128.5, 127.5, 127.4, 124.7, 121.9, 116.7, 112.5,

110.7, 52.9, 45.8, 37.1, 32.9, 21.0; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3432, 1729, 1608, 1475, 1072, 792  $\text{cm}^{-1}$ ; MALDO-TOF:  $m/z(\%)$ : 436.4  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 438.8  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.8$  ( $c=0.5$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: AD-H column, n-hexane/2-propanol = 98/2, flow rate = 0.4  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}=83.6$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}=86.4$  min.

**methyl 4-(4-methoxyphenyl)-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-oxobutanoate (Table 3 - Entry 9)**

colorless oil

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.38-7.29 (m, 1H), 7.19-7.06 (m, 4H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.78-6.69 (m, 3H), 4.79 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.61-3.43 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 192.7, 161.4, 158.2, 137.4, 135.5, 128.7, 126.8, 126.2, 121.8, 119.5, 119.0, 117.2, 113.9, 109.2, 55.2, 52.9, 45.9, 37.0, 32.7; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3446, 2952, 1729, 1612, 1511, 1247, 1078, 1033 833, 744  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 351.0 (17)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 352.1 (4)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 250.0 (100)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ , 251.1 (19)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.4$  ( $c=0.5$  in  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC conditions: AS-H column, n-hexane/2-propanol = 95/5, flow rate = 0.6  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}=56.4$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}=51.1$  min.

**methyl 4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-(naphthalen-2-yl)-2-oxobutanoate (Table 3 - Entry 10)**

pale yellow oil

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.77-7.65 (m, 4H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.01 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.67-3.63 (m, 8H); ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 192.6, 161.3, 140.8, 137.4, 133.5, 132.4, 128.3, 127.8, 127.6, 126.9, 126.5, 126.4, 125.9, 125.9, 125.6, 121.9, 119.5, 119.1, 116.7, 109.2, 52.9, 45.6, 37.8,

32.8; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3446, 3052, 2923, 1731, 1255, 1076, 742  $\text{cm}^{-1}$   
MS-EI:  $m/z$ (%): 371.1 (20)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 372.1 (6)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 270.1 (100)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ , 271.1 (22)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3]^{+\bullet}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = +6.2 ( $c=0.5$  in  $\text{CHCl}_3$ );  
HPLC conditions: OD-H column, n-hexane/2-propanol = 95/5, flow rate = 0.6  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}$ =88.6 min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}$ =100.5 min.

**(E)-methyl 2,2-bis(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-phenylbut-3-enoate (3a)**

colorless crystals; In the NMR we suggest that two different conformers are visible.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.57-7.51 (m, 1H, major isomer), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.28-7.06 (m, 8H), 6.98-6.89 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.78-6.73 (m, 2H, major isomer), 6.72-6.64 (m, 2H, minor isomer), 6.16 (d,  $J$  = 16.11 Hz, 1C, minor isomer), 5.65 (d,  $J$  = 10.49 Hz, 1H, major isomer), 3.75 (s, 3H, major isomer), 3.68-3.60 (m, 15C, both isomers;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 174.3, 168.9, 143.6, 138.3, 137.6, 137.5, 131.2, 129.1, 129.1, 128.5, 128.4, 128.2, 128.2, 128.2, 127.1, 127.1, 126.8, 126.7, 126.5, 126.4, 126.3, 125.3, 122.0, 121.6, 121.6, 121.4, 120.1, 119.9, 119.9, 119.1, 118.9, 116.9, 115.3, 112.4, 109.5, 109.2, 109.2, 53.3, 52.5, 51.8, 42.8, 32.8, 32.8, 32.7, 21.5,; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3446, 3051, 2946, 1716, 1473, 1384, 1218, 736  $\text{cm}^{-1}$ ; MS-EI:  $m/z$ (%): 434.2 (70)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 435.2 (23)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 436.2 (4)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 375.2 (100)  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2]^{+\bullet}$ , 376.2 (30)  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2]^{+\bullet}$ , 377.2 (5)  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2]^{+\bullet}$ ; HPLC conditions: OD-H column, n-hexane/2-propanol = 95/5, flow rate = 0.6  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}$ =48.8 min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}$ =36.2 min.

**(4R)-methyl 4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenylamino)-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)butanoate (8)**

pale yellow oil - Mixture of both diastereoisomers 1:1.3

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.22-7.14 (m, 8H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.13-7.07 (m, 3H), 6.97-6.88 (m, 3H), 6.81-6.73 (m, 7H), 6.68-6.54 (m, 5H), 6.44-6.31 (m, 5H), 4.45 (m, 1H, minor diastereomer), 4.36 (t,  $J$  = Hz, 1H, major diastereomer), 3.95-3.88 (m, 1H, major diastereomer), 3.84-3.76 (m, 1H, minor diastereomer), 3.73-3.43 (m, 12H, both diastereomers), 2.64-2.52 (m, 1H, major diastereomer), 2.34 (m, 2H, minor diastereomer) 2.32-2.21 (m, 1H, major diastereomer);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 129.2, 128.9, 126.2, 125.8, 121.7, 121.7, 119.7, 119.6, 118.9, 118.9, 115.6, 115.4, 114.8, 114.8, 113.9, 113.8, 109.2, 109.1, 56.6, 56.4, 55.7, 55.3, 55.3, 52.1, 52.0, 40.2, 39.7, 38.5, 38.3, 32.8, 32.8, MALDI-TOF:  $m/z$ :459.6  $[\text{M}]^+$

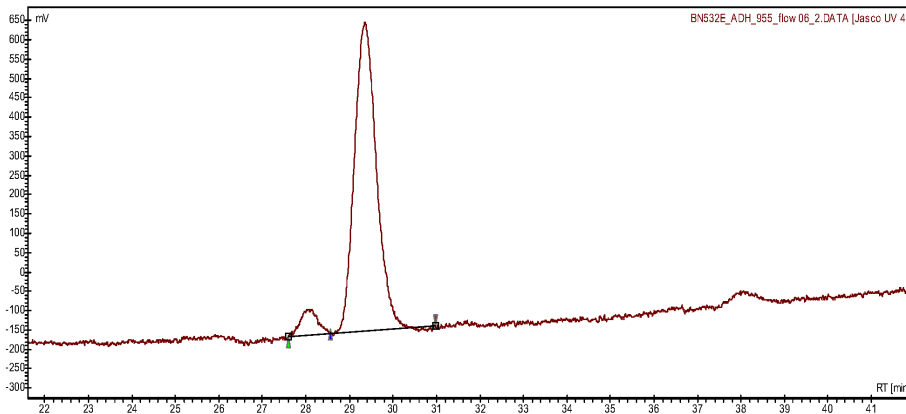
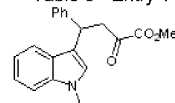
## References

- [1] Jørgensen, K. A. *Synthesis* **2003**, 1117-1125.
- [2] Jensen, K. B.; Torhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem.* **2001**, *113*,164-167.

**Chromatogram : BN532E\_ADH\_955\_flow06\_2**

Data file: BN532E\_ADH\_955\_flow06\_2.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_955\_flow06\_acq60  
 Date: 13.06.2007 13:19:08

Table 3 - Entry 1



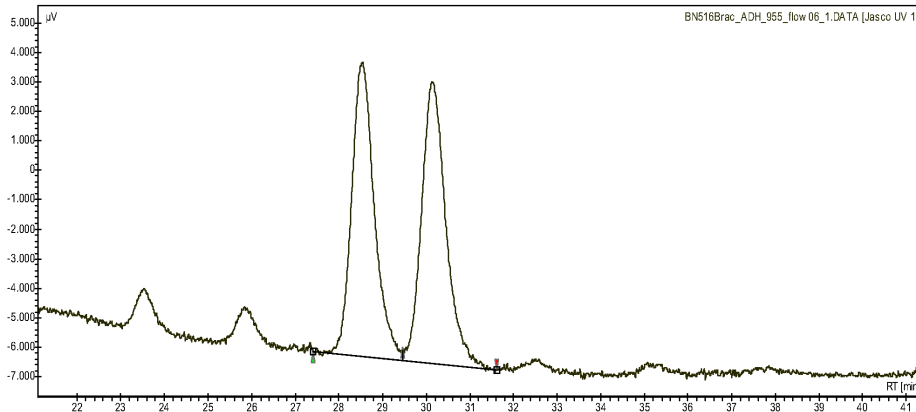
BN532E\_ADH\_955\_flow06\_2.DATA [Jasco UV 4]

Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Areal]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	27,591	28,133	28,562	0,000	6,19	65,0	30,6	6,191
2	UNKNOWN	28,562	29,358	30,976	0,000	93,81	796,6	463,5	93,809
Total						100,00	861,7	494,1	100,000

**Chromatogram : BN516Brac\_ADH\_955\_flow06\_1**

Data file: BN516Brac\_ADH\_955\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC1\_ADH\_955\_flow06\_acq\_90  
 Date: 27.02.2007 22:03:02

Table 3 - Entry 1



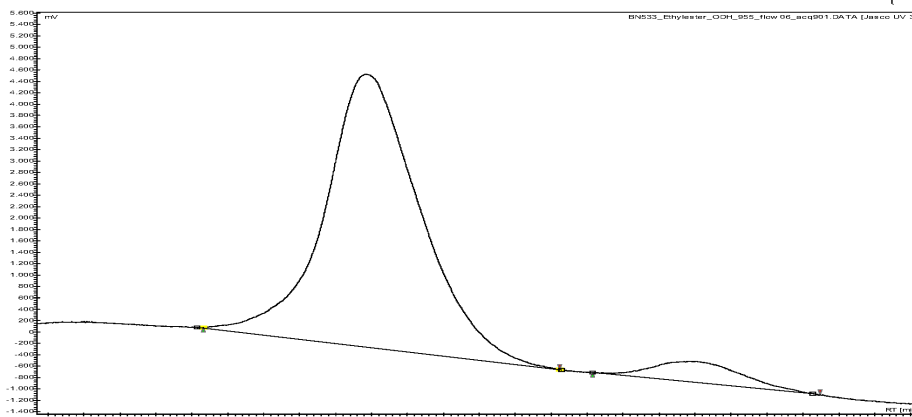
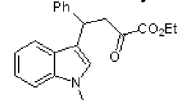
BN516Brac\_ADH\_955\_flow06\_1.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area % [%]
1	27,408	28,533	29,460	49,479
2	29,460	30,150	31,617	50,521
Total				100,000

**Chromatogram : BN533\_Ethylester\_ODH\_955\_flow06\_acq901**

Data file: BN533\_Ethylester\_ODH\_955\_flow06\_acq901.DATA  
 Method: HPLC2\_ODH\_955\_flow06\_acq90  
 Date: 20.03.2007 14:56:10

Table 3 - Entry 2



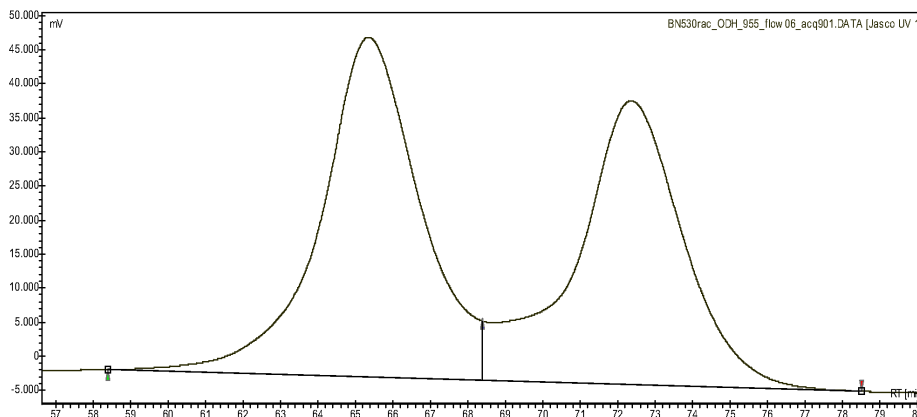
BN533\_Ethylester\_ODH\_955\_flow06\_acq901.DATA [Jasco UV 3]

Index	Name	Start Time (Min)	Time (Min)	End (Min)	Ret. time Offset	Quantity	Height (mV)	Area (mV.Min)	Area %
1	UNKNOWN	58.314	62.867	68.242	0.000	93.36	4790.9	14776.2	93.359
2	UNKNOWN	69.155	72.033	75.469	0.000	6.64	372.7	1051.1	6.641
Total						100.00	5163.6	15827.3	100.000

**Chromatogram : BN530rac\_ODH\_955\_flow06\_acq901**

Data file: BN530rac\_ODH\_955\_flow06\_acq901.DATA  
 Method: HPLC2\_ODH\_955\_flow06\_acq90  
 Date: 19.03.2007 15:43:58

Table 3 - Entry 2



BN530rac\_ODH\_955\_flow06\_acq901.DATA [Jasco UV 1]

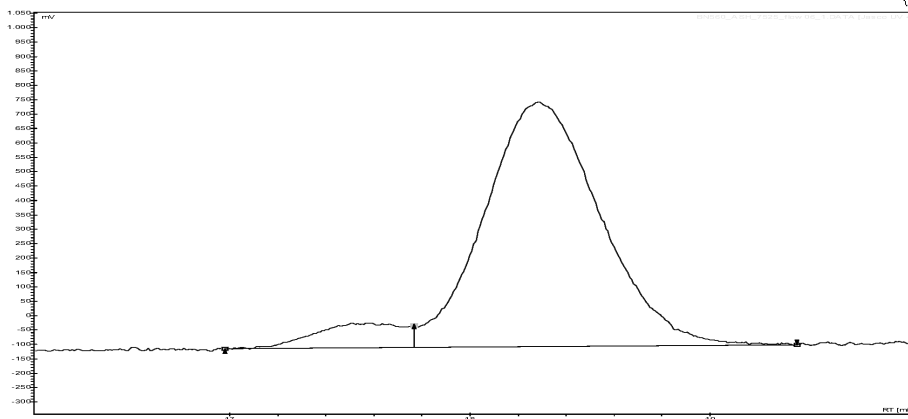
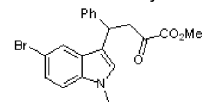
Index	Start Time (Min)	Time (Min)	End (Min)	Area %
1	58.378	65.342	68.381	52.475
2	68.381	72.350	78.505	47.525
Total				100.000



**Chromatogram : BN560\_ASH\_7525\_flow06\_1**

Data file: BN560\_ASH\_7525\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ASH\_7525\_flow06\_acq30  
 Date: 27.04.2007 10:01:01

Table 3 - Entry 3



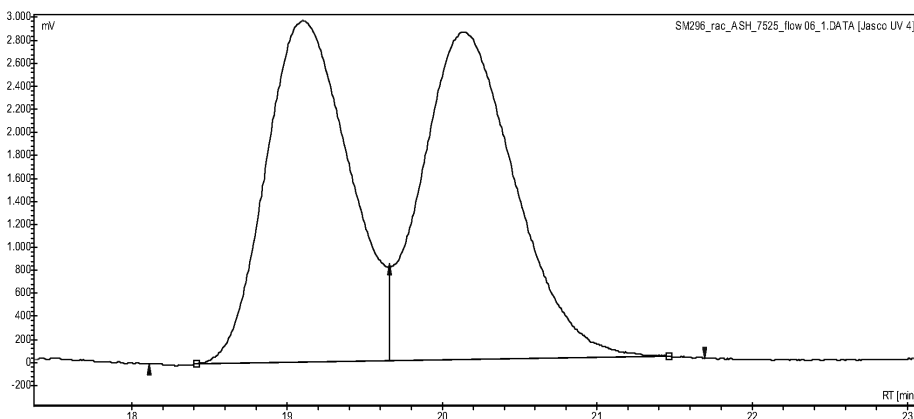
BN560\_ASH\_7525\_flow06\_1.DATA [Jasco UV 4]

Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	16,980	17,558	17,786	0,000	7,16	81,2	36,5	7,158
2	UNKNOWN	17,766	18,283	19,365	0,000	92,84	848,1	472,8	92,842
Total						100,00	929,3	509,3	100,000

**Chromatogram : SM296\_rac\_ASH\_7525\_flow06\_1**

Data file: SM296\_rac\_ASH\_7525\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ASH\_7525\_flow06\_acq30  
 Date: 20.04.2007 11:06:46

Table 3 - Entry 3



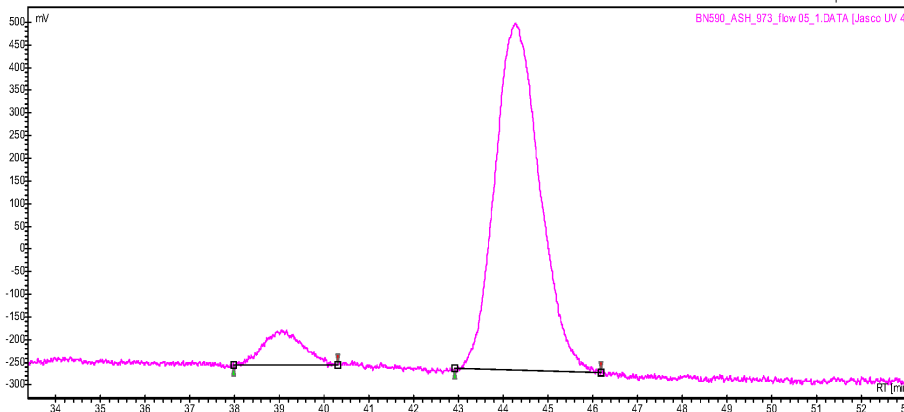
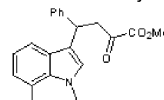
SM296\_rac\_ASH\_7525\_flow06\_1.DATA [Jasco UV 4]

Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	18,110	19,100	19,660	0,000	48,14	2968,3	1844,8	48,139
2	UNKNOWN	19,660	20,142	21,694	0,000	51,86	2846,0	1987,5	51,861
Total						100,00	5814,3	3832,3	100,000

**Chromatogram : BN590\_ASH\_973\_flow05\_1**

Table 3 - Entry 4

Data file: BN590\_ASH\_973\_flow05\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ASH\_973flow05\_acq80  
 Date: 05.06.2007 16:05:20

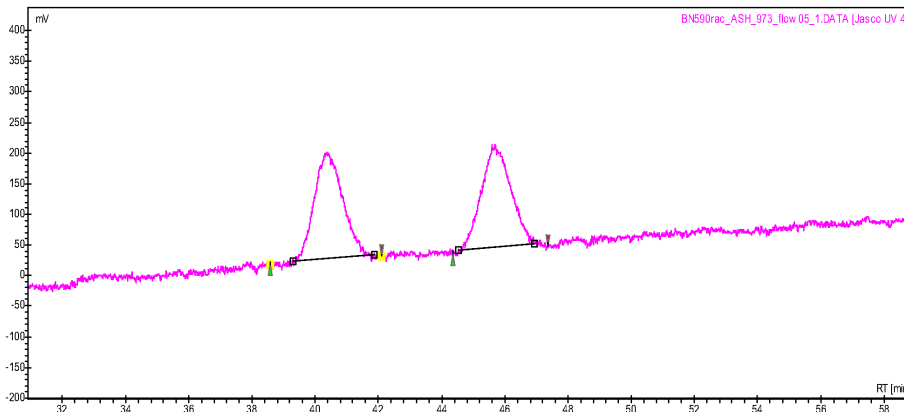


Index	Name	Start (Min)	Time (Min)	End (Min)	Ret. time Offset (Min)	Quantity (% Area)	Height (mV)	Area (mV.Min)	Area %
1	UNKNOWN	37.990	39.075	40.311	0.000	8.03	73.9	77.4	8.033
2	UNKNOWN	42.925	44.267	46.175	0.000	91.97	765.3	886.2	91.967
Total						100.00	839.2	963.6	100.000

**Chromatogram : BN590rac\_ASH\_973\_flow05\_1**

Table 3 - Entry 4

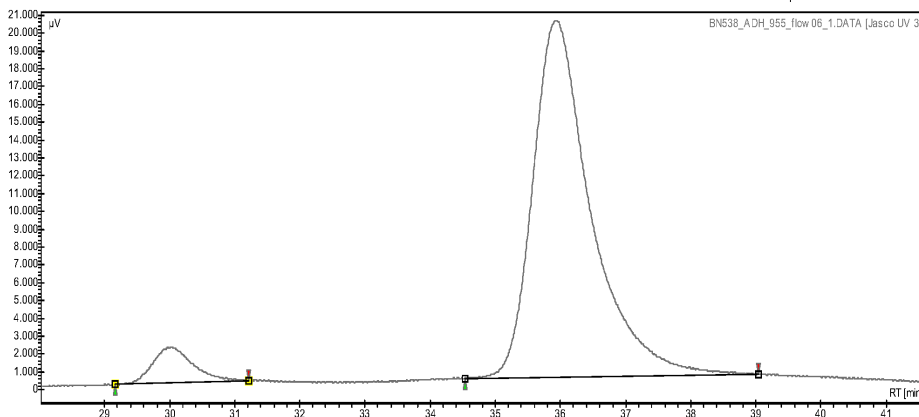
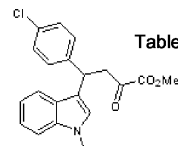
Data file: BN590rac\_ASH\_973\_flow05\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ASH\_973flow05\_acq80  
 Date: 04.06.2007 12:51:44



Index	Name	Start (Min)	Time (Min)	End (Min)	Ret. time Offset (Min)	Quantity (% Area)	Height (mV)	Area (mV.Min)	Area %
1	UNKNOWN	38.586	40.375	42.110	0.000	49.64	173.2	174.0	49.639
2	UNKNOWN	44.358	45.608	47.372	0.000	50.36	165.2	176.6	50.361
Total						100.00	338.3	350.6	100.000

**Chromatogram : BN538\_ADH\_955\_flow06\_1**

Data file: BN538\_ADH\_955\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC1\_ADH\_955\_flow06\_acq\_90  
 Date: 27.03.2007 22:24:35

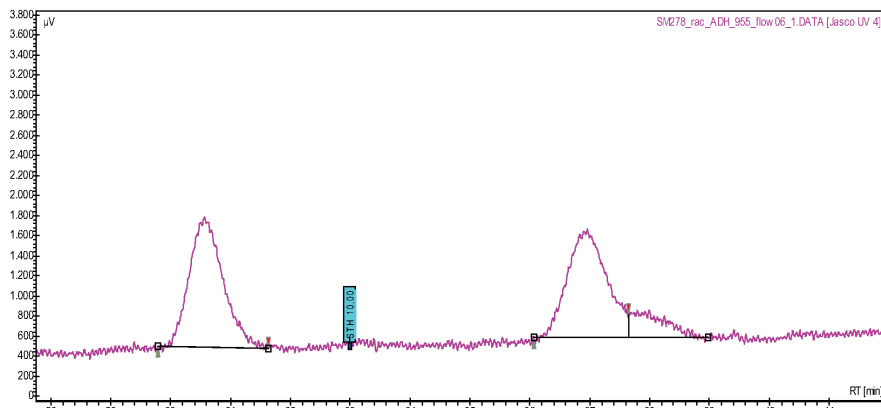


Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [%]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	29,165	30,033	31,218	0,000	6,50	2002,1	1435,1	6,500
2	UNKNOWN	34,534	35,925	39,034	0,000	93,50	20000,5	20644,5	93,500
Total						100,00	22002,6	22079,6	100,000

**Chromatogram : SM278\_rac\_ADH\_955\_flow06\_1**

Data file: SM278\_rac\_ADH\_955\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC1\_ADH\_955\_flow06\_acq\_90  
 Date: 26.03.2007 11:16:24

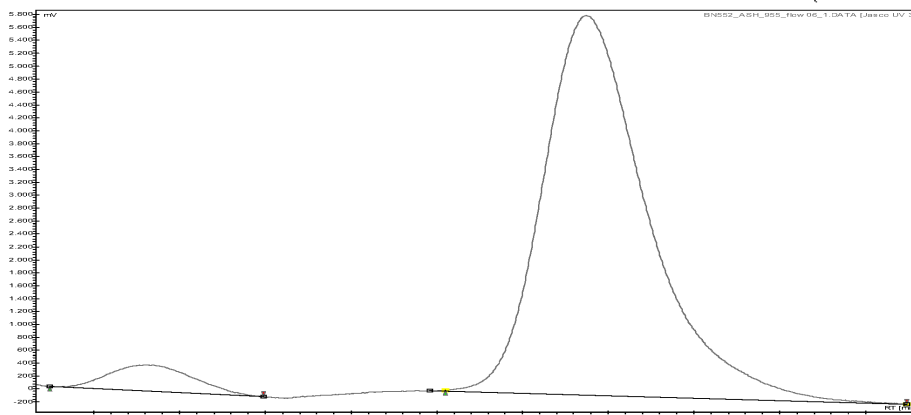
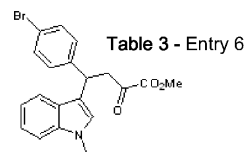
Table 3 - Entry 5



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [%]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	29,788	30,575	31,633	0,000	0,00	1282,4	840,6	50,816
2	UNKNOWN	36,068	36,900	37,649	0,000	0,00	1055,5	813,6	49,184
Total						0,00	2337,8	1654,2	100,000

**Chromatogram : BN552\_ASH\_955\_flow06\_1**

Data file: BN552\_ASH\_955\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ASH\_955\_flow06\_acq90  
 Date: 05.04.2007 22:47:27



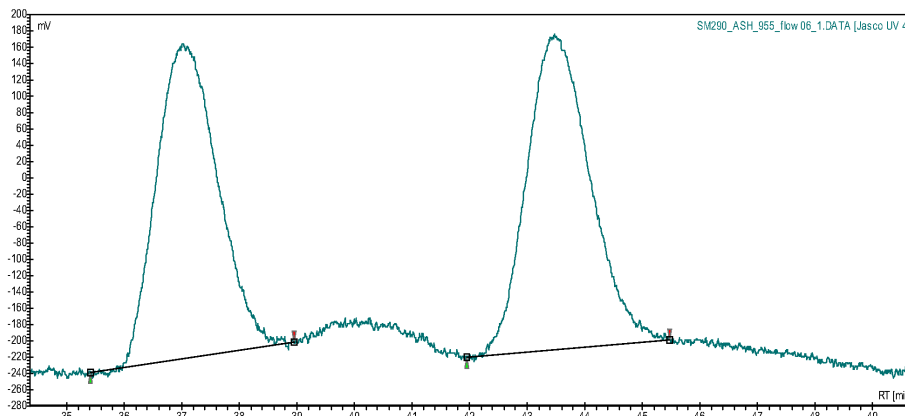
BN552\_ASH\_955\_flow06\_1.DATA [Jasco UV 3]

Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	37.480	38.658	39.981	0.000	5.29	401.6	463.8	5.293
1	UNKNOWN	42.099	43.742	47.484	0.000	94.71	5879.3	8299.4	94.707
Total						100.00	6280.8	8763.2	100.000

**Chromatogram : SM290\_ASH\_955\_flow06\_1**

Data file: SM290\_ASH\_955\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ASH\_955\_flow06\_acq90  
 Date: 05.04.2007 11:21:16

Table 3 - Entry 6

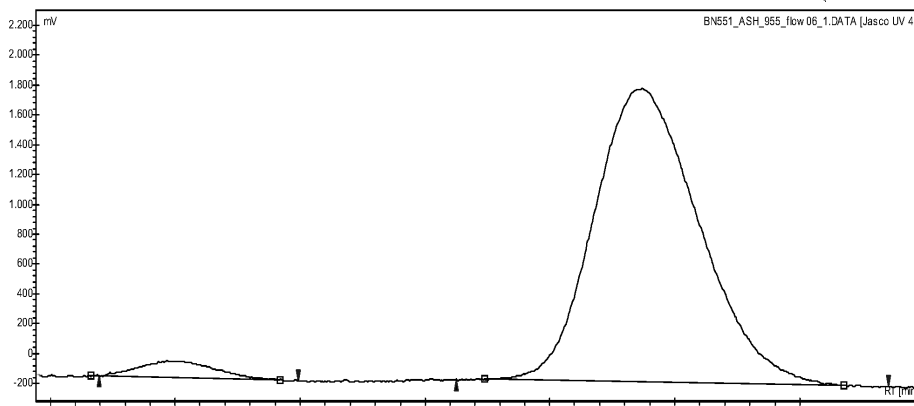
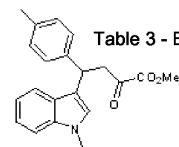


SM290\_ASH\_955\_flow06\_1.DATA [Jasco UV 4]

Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	35.415	37.017	38.952	0.000	49.12	385.6	474.3	49.117
2	UNKNOWN	41.951	43.475	45.472	0.000	50.88	386.5	491.3	50.883
Total						100.00	772.1	965.6	100.000

**Chromatogram : BN551\_ASH\_955\_flow06\_1**

Data file: BN551\_ASH\_955\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ASH\_955\_flow06\_acq90  
 Date: 05.04.2007 21:14:51

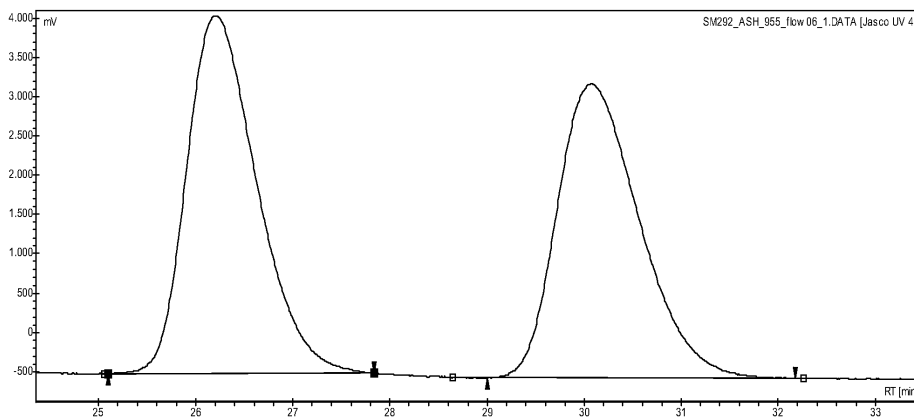


Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	25.389	26.008	26.984	0.000	-3.88	110.3	77.0	3.875
2	UNKNOWN	28.250	29.733	31.712	0.000	96.12	1965.1	1910.0	96.125
Total						100.00	2075.4	1987.0	100.000

**Chromatogram : SM292\_ASH\_955\_flow06\_1**

Data file: SM292\_ASH\_955\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ASH\_955\_flow06\_acq90  
 Date: 05.04.2007 14:26:30

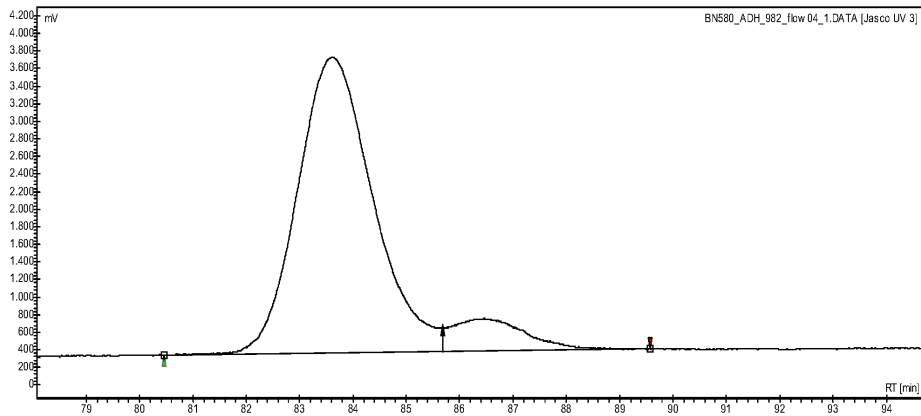
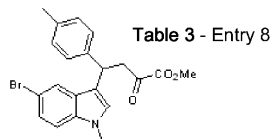
Table 3 - Entry 7



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	25.103	26.208	27.842	0.000	51.00	4561.0	3822.7	50.996
2	UNKNOWN	29.004	30.075	32.178	0.000	49.00	3750.0	3673.4	49.004
Total						100.00	8311.0	7496.2	100.000

**Chromatogram : BN580\_ADH\_982\_flow04\_1**

Data file: BN580\_ADH\_982\_flow04\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_982\_flow04\_acq150  
 Date: 21.05.2007 12:24:03



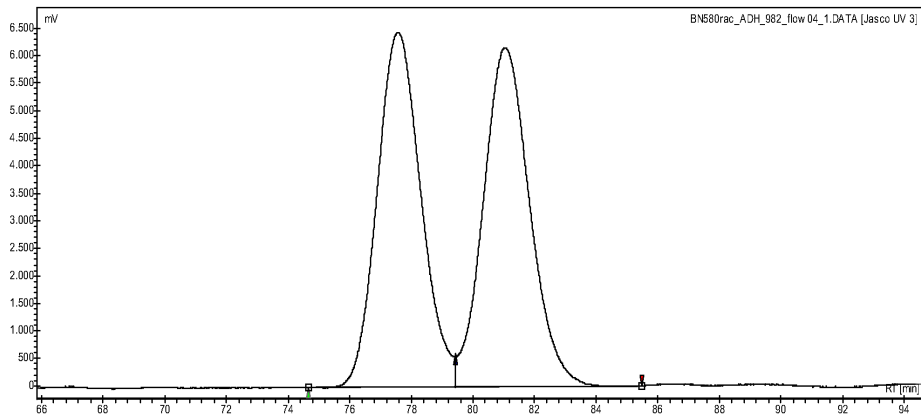
BN580\_ADH\_982\_flow04\_1.DATA [Jasco UV 3]

Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area [%]
1	UNKNOWN	80.460	83.617	85.683	0.000	90.28	3368.4	5504.3	90.282
2	UNKNOWN	85.683	86.458	89.571	0.000	9.72	369.5	592.5	9.718
Total						100.00	3737.9	6096.8	100.000

**Chromatogram : BN580rac\_ADH\_982\_flow04\_1**

Data file: BN580rac\_ADH\_982\_flow04\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_982\_flow04\_acq150  
 Date: 04.06.2007 23:11:39

Table 3 - Entry 8

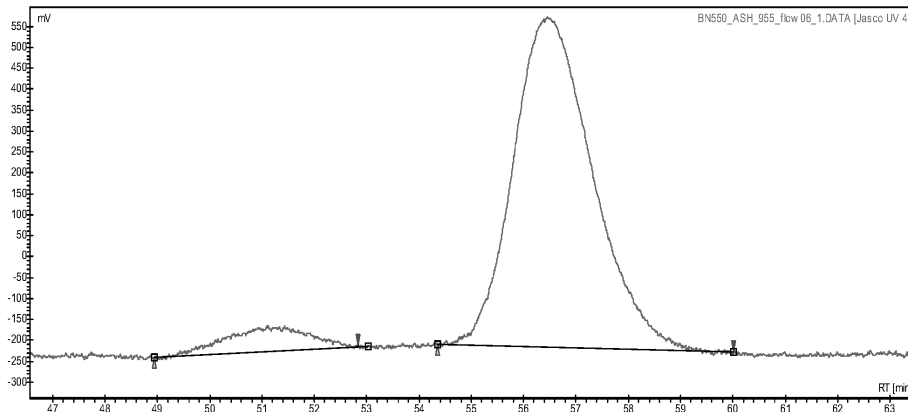
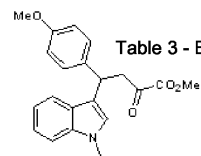


BN580rac\_ADH\_982\_flow04\_1.DATA [Jasco UV 3]

Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area [%]
1	UNKNOWN	74.662	77.558	79.436	0.000	49.67	6447.2	10588.7	49.665
2	UNKNOWN	79.436	81.050	85.486	0.000	50.33	6158.3	10731.5	50.335
Total						100.00	12605.5	21320.3	100.000

**Chromatogram : BN550\_ASH\_955\_flow06\_1**

Data file: BN550\_ASH\_955\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ASH\_955\_flow06\_acq90  
 Date: 05.04.2007 19:42:16

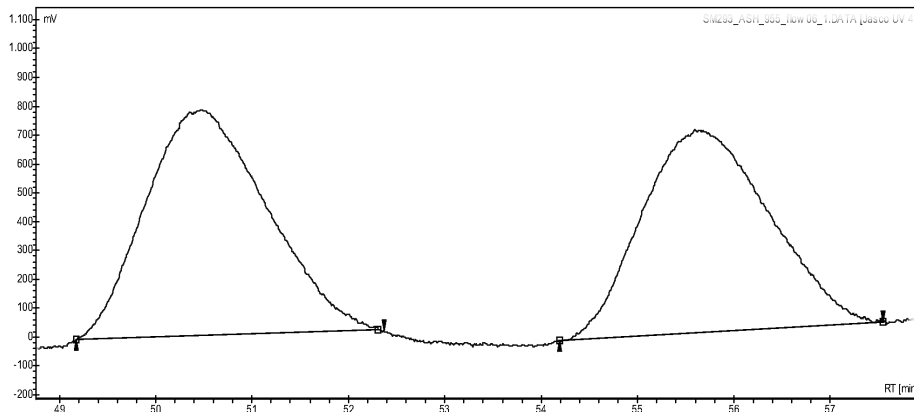


Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	48,937	51,100	52,831	0,000	7,29	61,6	108,7	7,294
2	UNKNOWN	54,357	56,475	60,018	0,000	92,71	785,9	1381,6	92,706
Total						100,00	847,5	1490,4	100,000

**Chromatogram : SM293\_ASH\_955\_flow06\_1**

Data file: SM293\_ASH\_955\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ASH\_955\_flow06\_acq90  
 Date: 05.04.2007 15:59:08

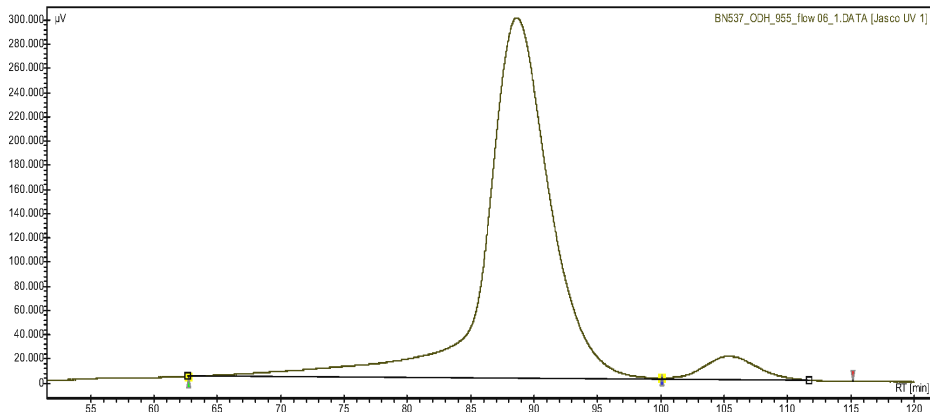
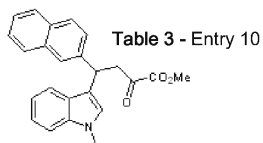
Table 3 - Entry 9



Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	49,175	50,483	52,371	0,000	51,53	780,6	1139,9	51,535
2	UNKNOWN	54,192	55,600	57,550	0,000	48,47	703,4	1072,0	48,465
Total						100,00	1483,9	2211,9	100,000

**Chromatogram : BN537\_ODH\_955\_flow06\_1**

Data file: BN537\_ODH\_955\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC1\_ODH\_955\_flow06\_acq\_120  
 Date: 27.03.2007 15:24:07

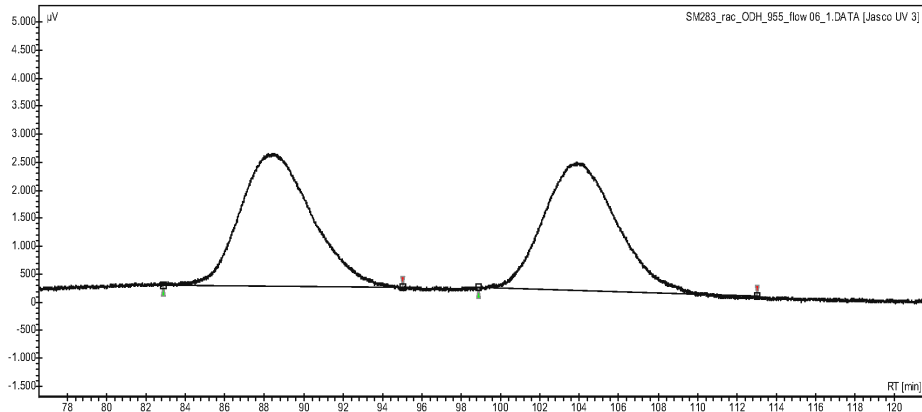


Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area [%]
1	62,746	88,592	100,094	94,934
2	100,094	105,308	115,163	5,066
Total				100,000

**Chromatogram : SM283\_rac\_ODH\_955\_flow06\_1**

Table 3 - Entry 10

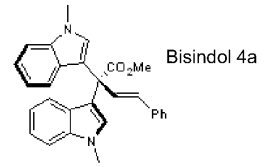
Data file: SM283\_rac\_ODH\_955\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC1\_ODH\_955\_flow06\_acq\_135  
 Date: 27.03.2007 00:01:24



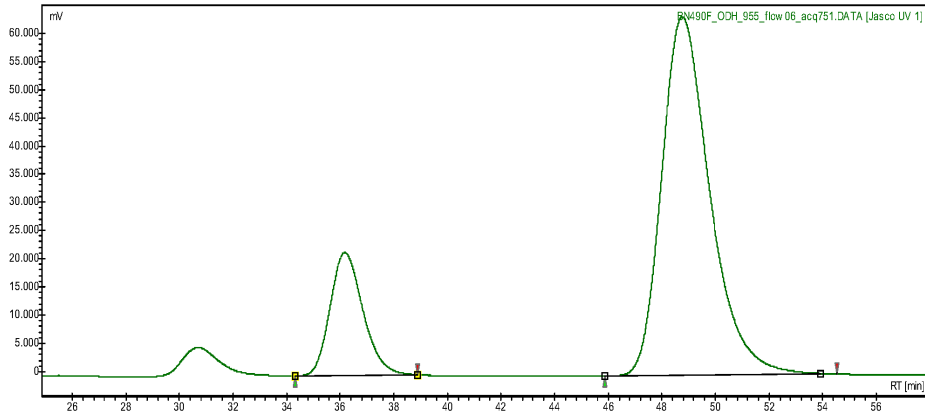
Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [µV]	Area [µV.Min]	Area [%]
1	UNKNOWN	82,874	88,467	95,047	0,000	50,78	2372,1	10021,8	50,780
2	UNKNOWN	98,883	103,908	113,050	0,000	49,22	2282,3	9714,0	49,220
Total						100,00	4654,5	19735,7	100,000



**Chromatogram : BN490F\_ODH\_955\_flow06\_acq751**



Data file: BN490F\_ODH\_955\_flow06\_acq751.DATA  
 Method: HPLC2\_ODH\_955\_flow06\_acq75  
 Date: 06.02.2007 20:07:42



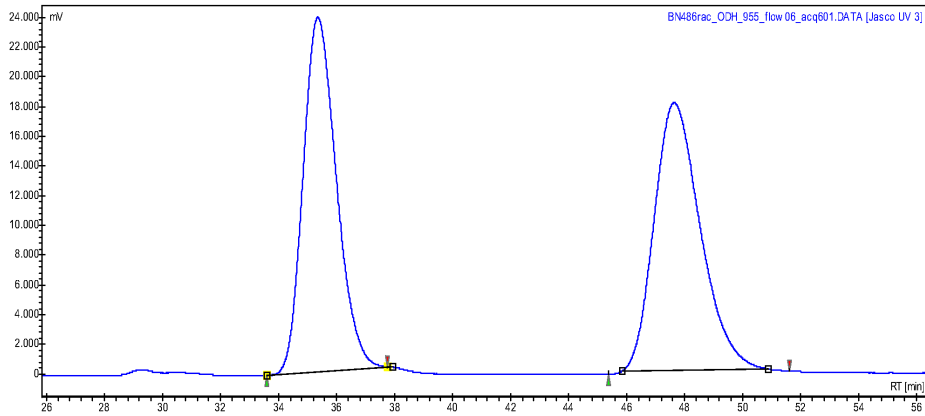
BN490F\_ODH\_955\_flow06\_acq751.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	34,323	36,175	38,895	19,098
2	45,868	48,767	54,545	80,902
Total				100,000

**Chromatogram : BN486rac\_ODH\_955\_flow06\_acq601**

Bisindol 4a

Data file: BN486rac\_ODH\_955\_flow06\_acq601.DATA  
 Method: HPLC2\_ODH\_955\_flow06\_acq60  
 Date: 05.02.2007 14:15:10



BN486rac\_ODH\_955\_flow06\_acq601.DATA [Jasco UV 3]

Index	Name	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Ret. time Offset [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area %
1	UNKNOWN	33,595	35,358	37,748	0,000	49,07	23885,9	31778,5	49,066
2	UNKNOWN	45,372	47,642	51,632	0,000	50,93	17990,8	32987,9	50,934
Total						100,00	41876,7	64766,4	100,000



**9.7 “Pseudosymmetric (E)-methyl 2-oxo-4-phenylbut-3-enoate”**

B. J. Nachtsheim, M. Bolte, *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online* **2007**, 63, O2947.

**Eigenanteil**

Das in diesem Manuskript gezeigte (E)-methyl 2-oxo-4-phenylbut-3-enoat wurde von mir synthetisiert und kristallisiert. Weiterhin wurde die Einleitung des Manuskripts von mir verfasst.



Acta Crystallographica Section E

## Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

Pseudosymmetric (*E*)-methyl 2-oxo-4-phenylbut-3-enoateBoris J. Nachtsheim<sup>a</sup> and Michael Bolte<sup>b\*</sup>

<sup>a</sup>Institut für Organische Chemie, J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt/Main, Germany, and <sup>b</sup>Institut für Anorganische Chemie, J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Strasse 7, 60438 Frankfurt/Main, Germany

Correspondence e-mail: bolte@chemie.uni-frankfurt.de

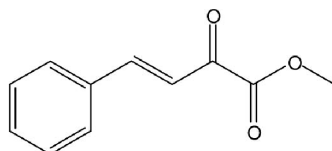
Received 15 May 2007; accepted 16 May 2007

Key indicators: single-crystal X-ray study;  $T = 173$  K; mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.005$  Å;  $R$  factor = 0.047;  $wR$  factor = 0.130; data-to-parameter ratio = 7.6.

The structure of the title compound,  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$ , shows pseudosymmetry. Since the molecule is nearly planar and all non-H atoms lie close to an approximate mirror plane perpendicular to the crystallographic  $b$  axis, the structure could almost (85%) be described in space group  $P2_1/m$ . However, the correct space group is  $P2_1$ .

## Related literature

For related literature, see: Dujardin *et al.* (2001); Jørgensen (2003); Jensen *et al.* (2001); Spek (2003).



## Experimental

## Crystal data

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$   
 $M_r = 190.19$   
 Monoclinic,  $P2_1$   
 $a = 7.1114$  (10) Å  
 $b = 6.5381$  (6) Å  
 $c = 10.5106$  (15) Å  
 $\beta = 99.527$  (11)°

$V = 481.95$  (11) Å<sup>3</sup>  
 $Z = 2$   
 Mo  $K\alpha$  radiation  
 $\mu = 0.10$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 173$  (2) K  
 $0.34 \times 0.31 \times 0.22$  mm

## Data collection

Stoe IPDS II two-circle diffractometer  
 Absorption correction: none  
 4453 measured reflections

977 independent reflections  
 937 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{\text{int}} = 0.035$

## Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.047$   
 $wR(F^2) = 0.130$   
 $S = 1.19$   
 977 reflections  
 128 parameters

1 restraint  
 H-atom parameters constrained  
 $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.26$  e Å<sup>-3</sup>  
 $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.35$  e Å<sup>-3</sup>

Data collection: *X-AREA* (Stoe & Cie, 2001); cell refinement: *X-AREA*; data reduction: *X-AREA*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1990); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997); molecular graphics: *XP* in *SHELXTL-Plus* (Sheldrick, 1991); software used to prepare material for publication: *SHELXL97*.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: IS2168).

## References

- Dujardin, G., Leconte, S., Benard, A. & Brown, E. (2001). *Synlett*, pp. 147–149.  
 Jensen, K. B., Thorhauge, J., Hazell, R. G. & Jørgensen, K. A. (2001). *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 160–163.  
 Jørgensen, K. A. (2003). *Synthesis*, pp. 1117–1125.  
 Sheldrick, G. M. (1990). *Acta Cryst.* **A46**, 467–473.  
 Sheldrick, G. M. (1991). *SHELXTL-Plus*. Release 4.1. Siemens Analytical X-ray Instruments Inc., Madison, Wisconsin, USA.  
 Sheldrick, G. M. (1997). *SHELXL97*. University of Göttingen, Germany.  
 Spek, A. L. (2003). *J. Appl. Cryst.* **36**, 7–13.  
 Stoe & Cie (2001). *X-AREA*. Stoe & Cie, Darmstadt, Germany.



## **supplementary materials**

*Acta Cryst.* (2007). E63, o2947 [ doi:10.1107/S1600536807024142 ]

### Pseudosymmetric (*E*)-methyl 2-oxo-4-phenylbut-3-enoate

**B. J. Nachtsheim and M. Bolte**

#### Comment

Unsaturated  $\alpha$ -ketoesters are of great synthetic interest and are widely used as substrates for enantioselective 1,4-additions. For example, Jensen *et al.* (2001) could develop an highly enantioselective Friedel-Crafts type addition of different electron rich arenes to (*E*)-methyl 2-oxo-4-phenylbut-3-enoate (Jensen *et al.*, 2001; Jørgensen, 2003). The title compound, (I), was synthesized by an Lewis-Acid catalysed aldol condensation of benzaldehyde and methylpyruvate.

Geometric parameters of (I) are in the normal ranges. The C—C double bond is *trans* configured and the two carbonyl groups are also *trans* to each other (Fig. 1). The molecule is almost planar, the r.m.s. deviation for all non-H atoms being 0.208 Å. The structure of (I) shows pseudo-symmetry. The packing diagram (Fig. 2) reveals that the non-H atoms almost lie on a mirror plane perpendicular to the crystallographic *b* axis. A check for missed symmetry with *PLATON* (Spek, 2003) suggests space group *P2<sub>1</sub>/m* with the higher symmetry being fulfilled by 85% of the atoms. However, the correct space group is *P2<sub>1</sub>*.

#### Experimental

The title compound was synthesized by an Lewis-Acid catalysed aldol condensation of benzaldehyde and methylpyruvate (Dujardin *et al.*, 2001).

#### Refinement

In the absence of anomalous scatterers Friedel pairs had been merged prior to refinement. The absolute structure was arbitrarily assigned. H atoms were found in a difference map, but they were refined using a riding model with C—H = 0.95 Å and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$  or C—H = 0.98 Å and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C}_{\text{methyl}})$ . The methyl group was allowed to rotate but not to tip.

#### Figures

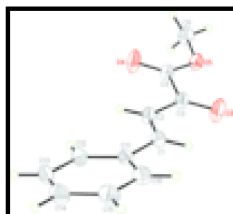


Fig. 1. Perspective view of (I) with the atom numbering. Displacement ellipsoids of non-H atoms are drawn at the 50% probability level.



---

 supplementary materials
 

---

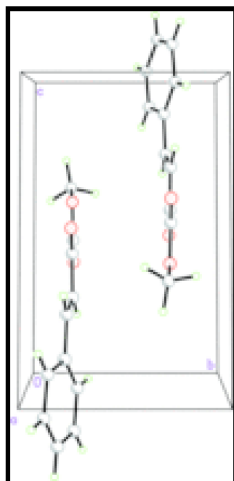


Fig. 2. Packing diagram of (I), viewed onto the *bc* plane.

**(E)-Methyl 2-oxo-4-phenylbut-3-enoate**
*Crystal data*

$C_{11}H_{10}O_3$

$M_r = 190.19$

Monoclinic,  $P2_1$

Hall symbol: P 2yb

$a = 7.1114$  (10) Å

$b = 6.5381$  (6) Å

$c = 10.5106$  (15) Å

$\beta = 99.527$  (11)°

$V = 481.95$  (11) Å<sup>3</sup>

$Z = 2$

$F_{000} = 200$

$D_x = 1.311$  Mg m<sup>-3</sup>

Mo  $K\alpha$  radiation

$\lambda = 0.71073$  Å

Cell parameters from 5679 reflections

$\theta = 3.8$ – $25.2$ °

$\mu = 0.10$  mm<sup>-1</sup>

$T = 173$  (2) K

Plate, colourless

$0.34 \times 0.31 \times 0.22$  mm

*Data collection*

Stoe IPDS II two-circle-diffractometer

Radiation source: fine-focus sealed tube

Monochromator: graphite

$T = 173$  (2) K

$\omega$  scans

Absorption correction: none

4453 measured reflections

977 independent reflections

937 reflections with  $I > 2\sigma(I)$

$R_{int} = 0.035$

$\theta_{max} = 25.6$ °

$\theta_{min} = 3.7$ °

$h = -8$ → $8$

$k = -7$ → $7$

$l = -12$ → $12$

*Refinement*

Refinement on $F^2$	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
Least-squares matrix: full	H-atom parameters constrained
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.047$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.043P)^2 + 0.4561P]$
$wR(F^2) = 0.130$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 1.19$	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
977 reflections	$\Delta\rho_{\max} = 0.26 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
128 parameters	$\Delta\rho_{\min} = -0.35 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
1 restraint	Extinction correction: none
Primary atom site location: structure-invariant direct methods	
Secondary atom site location: difference Fourier map	

*Special details***Experimental.** ;

**Geometry.** All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

**Refinement.** Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted  $R$ -factor  $wR$  and goodness of fit  $S$  are based on  $F^2$ , conventional  $R$ -factors  $R$  are based on  $F$ , with  $F$  set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > 2\sigma(F^2)$  is used only for calculating  $R$ -factors(gt) *etc.* and is not relevant to the choice of reflections for refinement.  $R$ -factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on  $F$ , and  $R$ -factors based on ALL data will be even larger.

*Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )*

	$x$	$y$	$z$	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
C1	0.6767 (5)	0.2097 (7)	0.2504 (3)	0.0233 (8)
H1	0.7866	0.1968	0.3149	0.028*
C2	0.5092 (5)	0.2322 (8)	0.2914 (3)	0.0242 (8)
H2	0.3959	0.2509	0.2305	0.029*
C3	0.4997 (5)	0.2281 (8)	0.4302 (3)	0.0257 (8)
O3	0.6377 (3)	0.2281 (8)	0.5165 (2)	0.0438 (9)
C4	0.2961 (5)	0.2250 (8)	0.4643 (3)	0.0244 (8)
O4	0.1529 (3)	0.2226 (8)	0.3846 (2)	0.0442 (9)
O5	0.3006 (3)	0.2202 (6)	0.5911 (2)	0.0286 (7)
C6	0.1147 (5)	0.2062 (10)	0.6332 (3)	0.0339 (10)
H6A	0.0452	0.3348	0.6139	0.051*
H6B	0.1333	0.1806	0.7263	0.051*
H6C	0.0414	0.0936	0.5876	0.051*
C11	0.7074 (5)	0.2029 (7)	0.1152 (3)	0.0229 (8)
C12	0.5656 (5)	0.2600 (6)	0.0122 (3)	0.0261 (9)

## supplementary materials

H12	0.4461	0.3088	0.0287	0.031*
C13	0.5998 (5)	0.2451 (8)	-0.1155 (3)	0.0303 (9)
H13	0.5044	0.2851	-0.1853	0.036*
C14	0.7741 (6)	0.1715 (6)	-0.1390 (4)	0.0309 (10)
H14	0.7969	0.1603	-0.2253	0.037*
C15	0.9150 (6)	0.1141 (8)	-0.0380 (4)	0.0323 (10)
H15	1.0338	0.0643	-0.0551	0.039*
C16	0.8823 (5)	0.1295 (7)	0.0884 (4)	0.0276 (9)
H16	0.9793	0.0899	0.1574	0.033*

### Atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{12}$	$U^{13}$	$U^{23}$
C1	0.0243 (15)	0.0251 (19)	0.0206 (15)	0.003 (2)	0.0041 (12)	-0.0008 (18)
C2	0.0222 (15)	0.031 (2)	0.0187 (15)	0.002 (2)	0.0009 (12)	-0.001 (2)
C3	0.0219 (15)	0.034 (2)	0.0210 (15)	0.001 (2)	0.0029 (12)	-0.002 (2)
O3	0.0215 (12)	0.087 (3)	0.0219 (12)	-0.003 (2)	-0.0003 (9)	-0.001 (2)
C4	0.0227 (15)	0.029 (2)	0.0222 (15)	0.002 (2)	0.0051 (12)	-0.003 (2)
O4	0.0223 (12)	0.081 (2)	0.0268 (13)	0.003 (2)	-0.0029 (10)	0.000 (2)
O5	0.0228 (11)	0.0454 (17)	0.0186 (11)	-0.0030 (18)	0.0068 (9)	-0.0006 (17)
C6	0.0232 (17)	0.053 (3)	0.0283 (18)	0.001 (2)	0.0117 (14)	0.002 (2)
C11	0.0257 (16)	0.023 (2)	0.0195 (16)	-0.0025 (19)	0.0037 (13)	0.0008 (18)
C12	0.0275 (17)	0.026 (2)	0.0246 (17)	0.0041 (18)	0.0037 (14)	0.0006 (17)
C13	0.0368 (19)	0.032 (2)	0.0209 (16)	0.000 (2)	0.0013 (14)	0.004 (2)
C14	0.040 (2)	0.031 (3)	0.0235 (17)	-0.0031 (19)	0.0114 (16)	-0.0015 (17)
C15	0.034 (2)	0.035 (2)	0.030 (2)	-0.001 (2)	0.0132 (17)	0.0004 (19)
C16	0.0253 (18)	0.030 (2)	0.0283 (19)	0.0013 (18)	0.0078 (15)	-0.0005 (18)

### Geometric parameters ( $\text{\AA}$ , $^\circ$ )

C1—C2	1.340 (5)	C6—H6C	0.9800
C1—C11	1.473 (4)	C11—C12	1.403 (5)
C1—H1	0.9500	C11—C16	1.405 (5)
C2—C3	1.472 (4)	C12—C13	1.407 (5)
C2—H2	0.9500	C12—H12	0.9500
C3—O3	1.221 (4)	C13—C14	1.389 (6)
C3—C4	1.548 (4)	C13—H13	0.9500
C4—O4	1.207 (4)	C14—C15	1.386 (6)
C4—O5	1.328 (4)	C14—H14	0.9500
O5—C6	1.464 (4)	C15—C16	1.390 (5)
C6—H6A	0.9800	C15—H15	0.9500
C6—H6B	0.9800	C16—H16	0.9500
C2—C1—C11	126.5 (3)	C12—C11—C16	118.9 (3)
C2—C1—H1	116.7	C12—C11—C1	122.3 (3)
C11—C1—H1	116.7	C16—C11—C1	118.8 (3)
C1—C2—C3	120.4 (3)	C11—C12—C13	120.2 (3)
C1—C2—H2	119.8	C11—C12—H12	119.9
C3—C2—H2	119.8	C13—C12—H12	119.9

---

**supplementary materials**


---

O3—C3—C2	125.0 (3)	C14—C13—C12	119.6 (3)
O3—C3—C4	119.7 (3)	C14—C13—H13	120.2
C2—C3—C4	115.3 (3)	C12—C13—H13	120.2
O4—C4—O5	125.0 (3)	C15—C14—C13	120.7 (3)
O4—C4—C3	123.6 (3)	C15—C14—H14	119.6
O5—C4—C3	111.3 (3)	C13—C14—H14	119.6
C4—O5—C6	115.6 (3)	C14—C15—C16	119.9 (4)
O5—C6—H6A	109.5	C14—C15—H15	120.0
O5—C6—H6B	109.5	C16—C15—H15	120.0
H6A—C6—H6B	109.5	C15—C16—C11	120.7 (4)
O5—C6—H6C	109.5	C15—C16—H16	119.6
H6A—C6—H6C	109.5	C11—C16—H16	119.6
H6B—C6—H6C	109.5		
C11—C1—C2—C3	177.6 (4)	C2—C1—C11—C16	-164.6 (5)
C1—C2—C3—O3	8.6 (9)	C16—C11—C12—C13	-0.5 (6)
C1—C2—C3—C4	-171.7 (4)	C1—C11—C12—C13	-178.1 (4)
O3—C3—C4—O4	-179.2 (7)	C11—C12—C13—C14	0.7 (7)
C2—C3—C4—O4	1.2 (7)	C12—C13—C14—C15	-0.5 (7)
O3—C3—C4—O5	-0.7 (7)	C13—C14—C15—C16	0.2 (7)
C2—C3—C4—O5	179.6 (5)	C14—C15—C16—C11	0.0 (7)
O4—C4—O5—C6	1.5 (8)	C12—C11—C16—C15	0.2 (6)
C3—C4—O5—C6	-176.9 (4)	C1—C11—C16—C15	177.9 (4)
C2—C1—C11—C12	12.9 (8)		

---

**supplementary materials**

---

Fig. 1

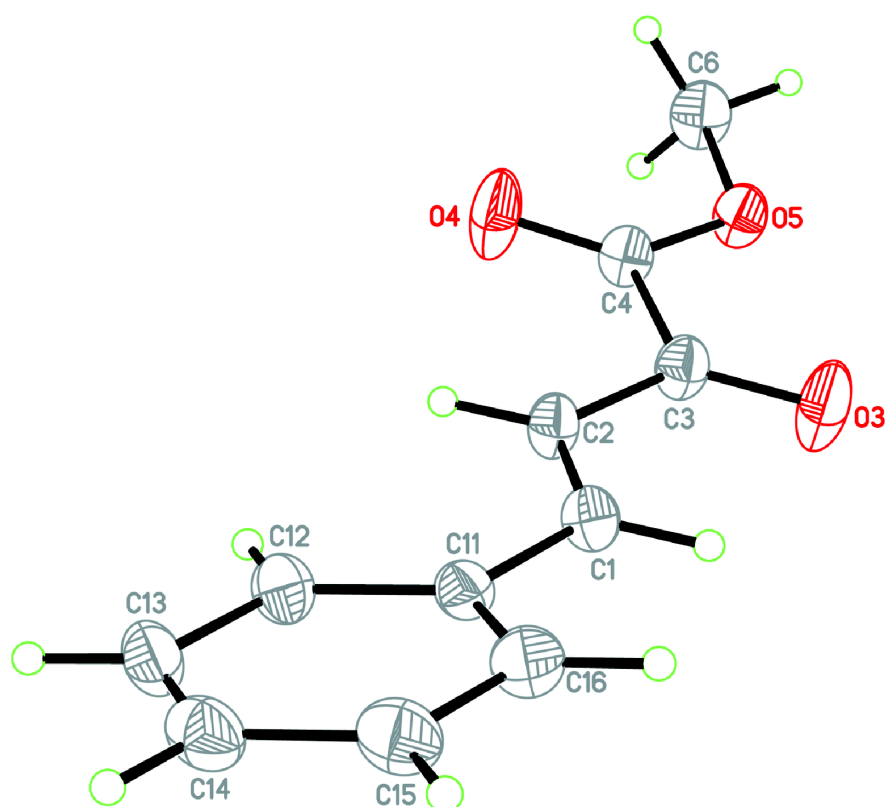
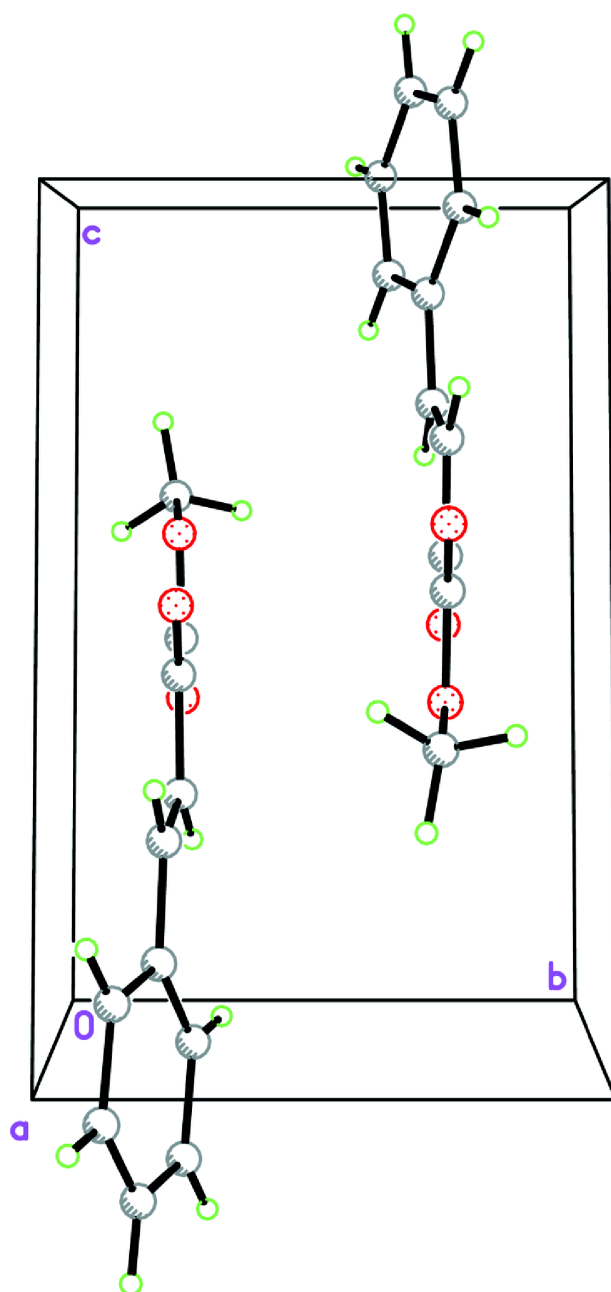


Fig. 2



## **9.8 “A Brønsted-Acid Catalyzed Nucleophilic Substitution Procedure for $\gamma$ -Hydroxylactams”**

M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Synlett*, **2008**, manuscript submitted.

### **Eigenanteil**

Die *N*-Triflylphosphoramid-katalysierte Substitution von  $\gamma$ -Hydroxylactamen wurde als erstes von mir gefunden. Alle in diesem Manuskript gezeigten Reaktionen wurden von mir durchgeführt. Weiterhin wurde das Manuskript selbst verfasst.





## A Brønsted-Acid Catalyzed Nucleophilic Substitution Procedure for $\gamma$ -Hydroxylactams

Magnus Rueping,\* Boris J. Nachtsheim

Degussa Endowed Professorship, Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology, Johann-Wolfgang Goethe University Frankfurt am Main, Max-von-Laue Strasse 7, D-60438 Frankfurt, Germany.

Fax: 49 69 798 29248

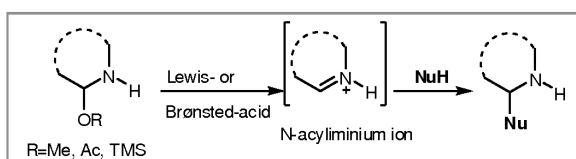
E-mail: M.Rueping@chemie.uni-frankfurt.de

**Received:** The date will be inserted once the manuscript is accepted.

**Abstract:** Here we describe an efficient procedure for the enantioselective nucleophilic substitution of  $\gamma$ -hydroxylactams with indole. By using the 3,3'-triphenylsilyl phosphoramidate SILONA, the desired products could be isolated in good yields and high enantioselectivities.

**Key words:** Asymmetric acid catalysis, nucleophilic substitution, protonations, amino acids, stereoselective synthesis

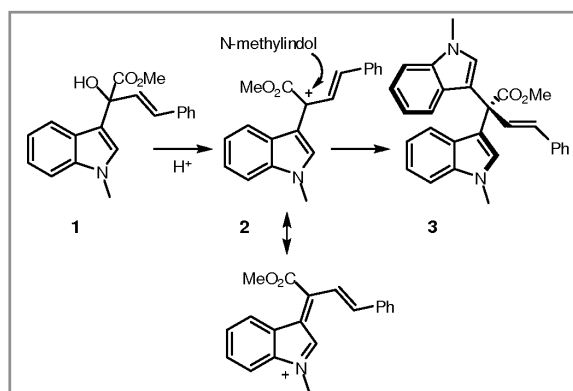
The in situ generation of *N*-acyliminium ions from various precursors such as *N*,*O*-acetals has gained much attention in recent years.<sup>[1]</sup> Meanwhile, several inter- and intramolecular substitution reactions for these substrates are known that utilize mainly strong Lewis acids such as  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{Hf}(\text{OTf})_4$  and  $\text{NbCl}_5$ <sup>[2]</sup> or strong Brønsted-acids like  $\text{HNTf}_2$  and  $\text{TfOH}$ .<sup>[3]</sup> Enantioselective transformations of *N*-acyliminium ion precursors are only rarely known and in general restricted to *N*-acyl-Pictet-Spengler type methodologies. As an example Jacobsen *et al.* recently presented a highly enantioselective thiourea-catalyzed Pictet-Spengler reaction that resulted in an efficient synthetic route to (+)-harmicin.<sup>[4]</sup> However, most of the reactions described above do not use the free  $\alpha$ -aminohydroxylates itself, but the protected *O*-methyl, *O*-acetyl or *O*-silyl derivatives (Scheme 1). Nevertheless a methodology utilizing the unprotected aminohydroxylates (Scheme 1,  $\text{R}=\text{H}$ ) would be highly desirable.



**Scheme 1** Generation of a *N*-acyliminium ion from *N*,*O*-acetals.

Recently, our group has developed the first highly enantioselective 1,4-addition of indoles to  $\beta,\gamma$ -unsaturated  $\alpha$ -ketoesters by using catalytic amounts of BINOL-derived *N*-triflyl phosphoramidates.<sup>[5]</sup> Depending on the selected catalyst, we observed either the desired 1,4-addition product or an unexpected double addition of *N*-methylindole yielding the atropisomeric bis-indole **3** in moderate enantioselectivities (Scheme 2). Investigations towards the mechanism of this double addition showed us, that a carbocationic intermediate **2**, stabilized by conjugation of the indole nitrogen should be involved.

The use of racemic tertiary alcohol **1** again resulted in the enantioenriched bis-indole **3**. Thus we concluded that the strongly acidic *N*-triflyl phosphoramidates that we used are strong enough to generate a carbocation in a  $\text{S}_{\text{N}}1$ -type reaction from the tertiary alcohol and consequently stabilizes this cation **2** within the enantiodiscriminating step (Scheme 2).

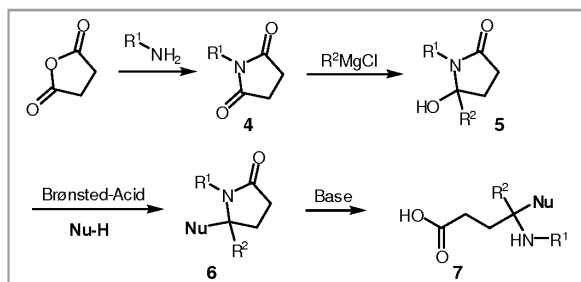


**Scheme 2** Brønsted-acid catalyzed nucleophilic substitution of a tertiary alcohol.

Based on these results, we decided to investigate an acid catalyzed substitution of  $\gamma$ -hydroxylactams with indole. Here the in situ generation of an *N*-acyliminium ion should be feasible in the same manner as described above. The desired substituted  $\gamma$ -lactams are versatile structural motifs since they can for example be hydrolyzed under aqueous basic conditions to the corresponding  $\gamma,\gamma'$ -substituted  $\gamma$ -amino acids. The synthesis of  $\gamma$ -amino acids is an interesting task in view of the fact, that this represents an ubiquitous structural motif for various drugs. For example, many GABA agonists and antagonists that are widely used as therapeutic agents against epilepsy such as (S)-Vigabatrin, (R)-Baclofen or (S)-Pregabalin contain a  $\gamma$ -amino acid scaffold.<sup>[6]</sup>

Preparation of the corresponding  $\gamma$ -hydroxylactams as starting materials is straight forward by condensation of a primary amine with succinic anhydride to imid **4** and subsequent Grignard addition to yield the  $\gamma$ -hydroxylactam **5** (Scheme 3). It is mentionable, that the resulting tertiary alcohols are not stable and easily eliminate to the corresponding enamine. In all reactions

described further, a mixture of hydroxylactam and enamine was used in two fold excess as the starting material for the nucleophilic substitution.



Scheme 3 Synthesis of  $\gamma$ -hydroxylactams.

In the beginning we investigated the reaction of benzyl protected hydroxylactam **5b** with indole. While BINOL-derived phosphoric acids were not acidic enough for the generation of the acyliminium ion, utilization of the much more acidic *N*-triflyl phosphoramidate resulted in the substitution product **6b**. Overall, a high temperature and catalyst dependence was observed and finally the best results could be obtained with 5 mol% of *N*-triflyl phosphoramidate **9** (SiONA - 3,3'-silylated - octahydrobinol *N*-triflyl phosphoramidate) in dichloromethane at  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ . All other 3,3'-arylated BINOL-*N*-triflyl phosphoramidates **8a-f** (Figure 1) gave us comparable but less enantioselectivities. Although stoichiometric amounts of water are released during the reaction, additional usage of  $4\text{ \AA}$  molecular sieve did not result in an enhanced reactivity and gave even worse enantioselectivities (Table 1 - Entry 15).

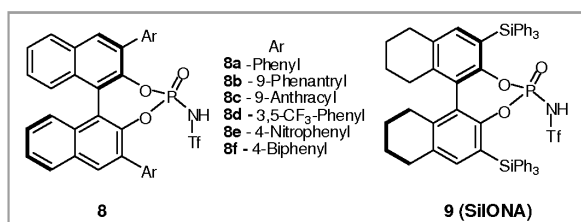


Figure 1 Structure of various BINOL derived *N*-triflyl phosphoramidates.

Using this optimized conditions, we investigated the scope of SiONA catalyzed nucleophilic substitution of several alkyl substituted hydroxylactams. As expected, the less reactive secondary alcohol did not react this easy as their tertiary counterparts. In this case, we had to change our optimized conditions and perform the reaction at  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  in order to isolate the desired product in satisfying yields. To our surprise, the *N*-protecting group did not have much impact on the selectivity. *N*-benzyl (**6b**), *N*-para-methoxybenzyl (**6c**) and *N*-ortho-methoxybenzyl (**6d**) protected lactams gave nearly the same enantioselectivities (84-86% ee) and comparable yields (54-61%). The *N*-allyl derivative **6f** showed

analogous selectivities (77% ee) but yields dropped dramatically. The usage of para-methoxy phenyl as a protecting group also resulted in a decrease of reactivity so that the reaction yet again was conducted at  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

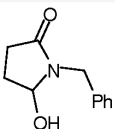
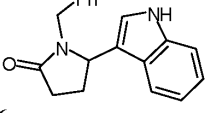
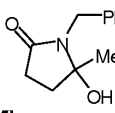
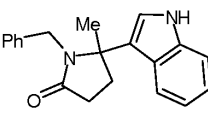
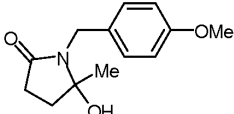
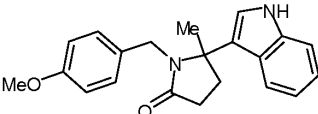
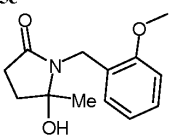
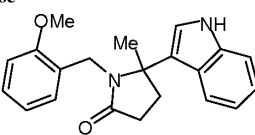
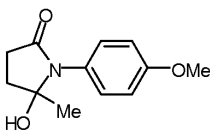
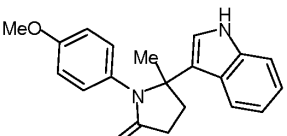
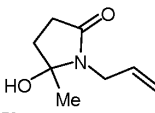
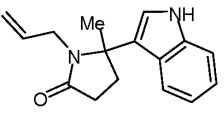
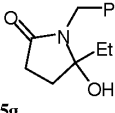
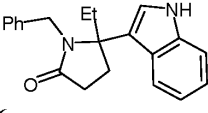
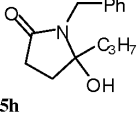
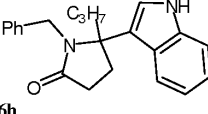
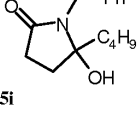
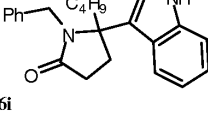
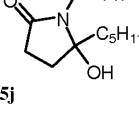
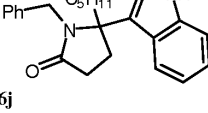
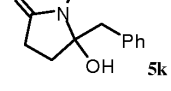
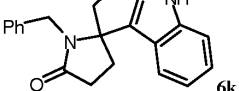
Table 1 Finding the best reaction conditions.

Entry	Catalyst	Solvent	T [ $^{\circ}\text{C}$ ]	t [h]	Yield [%]	ee [%]
1	<b>8a</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	20	4	89	15
3	<b>8b</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	20	4	79	38
4	<b>8c</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	20	4	79	49
5	<b>8d</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	20	4	85	4
6	<b>8e</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	20	4	92	27
7	<b>8f</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	20	4	66	28
8	<b>9</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	20	4	74	51
9	<b>9</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0	4	73	64
10	<b>9</b>	$\text{CHCl}_3$	0	4	59	61
11	<b>9</b>	Toluene	0	3	66	62
12	<b>9</b>	1,2- $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	0	3	85	62
13	<b>9</b>	( <i>n</i> Bu) $_2$ O	0	8	33	53
14	<b>9</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-20$	3	59	72
15	<b>9/MS4A</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-40$	3	79	52
16	<b>9</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-60$	24	85	81
17	<b>9</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-65$	48	61	84
18	<b>9</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-78$	48	53	73

<sup>a</sup>Isolated yield after flash chromatography.

However, the *N*-benzyl protecting group seemed to be the best choice for the nitrogen protection and therefore we decided to synthesize different *N*-benzyl protected 5-alkyl substituted  $\gamma$ -hydroxylactams. The indole substituted derivatives **6b**, **6g** and **6i** were isolated in good isolated yields and high enantioselectivities of up to 86% ee. To our surprise, the propyl and pentyl substituted derivatives **6h** and **6j** showed no reactivity at  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  and therefore temperature again had to be increased to  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . However they could still be isolated in moderate yields and good enantioselectivities with up to 55% ee. Benzyl substituted hydroxylactam **6k** behaved in the same manner and gave the desired substituted product after 48 h at  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 63% ee. We suggest that due to the fact that we built up an quaternary stereogenic center, reactivity highly depends on the steric surrounding of the N,O-acetal. This steric hindrance is highly increased for the 5-benzyl- or pentyl-substituted hydroxylactam **6k** and **6j** and also for the *N*-paramethoxy phenyl derivative, causing this immense lack of reactivity.

Table 2 Substrate scope for the *N*-triflyl phosphoramidate catalyzed substitution of  $\gamma$ -hydroxylactams<sup>8+</sup>.

Entry	Substrate	T [°C]	t [h]	Product	Yield[%] <sup>a</sup>	ee [%]
1	 5a	20	12	 6a	39	25
2	 5b	-65	48	 6b	61	84
3	 5c	-68	48	 6c	54	86
4	 5d	-68	48	 6d	60	86
5	 5e	20	24	 6e	27	57
6	 5f	-68	48	 6f	20	77
7	 5g	-65	48	 6g	54	71
8	 5h	20	48	 6h	93	55
9	 5i	-65	48	 6i	58	84
10	 5j	20	48	 6j	61	53
11	 5k	20	72	 6k	39	63

<sup>a</sup>Isolated yield after flash chromatography.

In Summary we have developed an enantioselective Brønsted-acid catalyzed route to indol substituted  $\gamma$ -lactams. The desired products could be isolated in good yields and a quaternary stereocenter is generated in high enantioselectivities by using 5 mol% of the 3,3'-silylated *N*-triflyl phosphoramidate SilONA as a catalyst. In the near future we will expand this methodology towards other nucleophiles and further derivatize the obtained substrates to the corresponding  $\gamma$ -amino acids.

### Acknowledgment

We gratefully acknowledge Degussa AG for financial support and the Fonds der Chemischen Industrie for a stipend to B.J.N.

### References and Notes

- Reviews of acyliminium activation:
- (a) Petrini, M.; Torregiani, E. *Synthesis* **2007**, (2), 159-186. (b) 1. de Godoy, L. A. F.; Camilo, N. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, (45), 7853-7856. (c) 1. Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, 56, (24), 3817-3856.
- (a) Kleber, C.; Andrade, Z.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, (8), 1189-1191. (b) Sakai, N.; Asano, J.; Shimano, Y.; Konakahara, T. *Synlett* **2007**, (17), 2675-2678. (c) 1. Ollero, L.; Mentink, G.; Rutjes, F.; Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Org. Lett.* **1999**, 1, (9), 1331-1334.
- (a) Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, (44), 13404. (b) Mergott, D. J.; Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2008**, 10, (5), 745-748. (c) Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2008**, 10, (8), 1577-1580.
- (a) Tranchant, M. J.; Moine, C.; Ben Othman, R.; Bousquet, T.; Othman, M.; Dalla, V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, (26), 4477-4480. (b) Zhang, Y. L.; DeSchepper, D. J.; Gilbert, T. M.; Sai, K. K. S.; Klumpp, D. A. *Chem. Commun.* **2007**, (39), 4032-4034.
- (a) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Moreth, S. A.; Bolte, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, (3), 593-596. *N*-triflylphosphoramidates were first described by Yamamoto *et al.* in 2006: Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, (30), 9626-9627. For recent examples of *N*-triflylamidates in asymmetric catalysis see: (a) Rueping, M.; Ieawsuwan, W.; Antonchick, A. P.; Nachtsheim, B. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, (12), 2097-2100. (b) Enders, D.; Narine, A. A.; Toulgoat, F.; Bisschops, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, DOI: 10.1002/anie.200801354. (c) Jiao, P.; Nakashima, D.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, (13), 2411-2413.
- For a review on stereoselective synthesis of  $\gamma$ -amino acids see: Ordonez, M.; Cativiela, C. *Tetrahedron-Asymmetry* **2007**, 18, (1), 3-99.
- For reviews on Brønsted-acid catalysis see: (a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, 107, (12), 5744-5758. (b) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, (12), 5713-5743.
- Typical Experimental Procedure:** 11.7 mg (0.1 mmol) indole and 5.0 mg (0.05 mmol) SilONA were dissolved in 1 mL of dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the solution cooled down to -65 °C. 47 mg (0.2 mmol) of hydroxylactame **5c** were dissolved in 0.3 ml of dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and slowly added to the cooled indole solution within 5 minutes. The reaction was stirred at -65 °C for 48h and the crude reaction mixture was purified by flash chromatography (hexane / ethylacetate 1:1) to yield 18 mg (54 %) of **6c** as yellow oil which solidified upon standing.  
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.49 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.05-6.93 (m, 4H), 6.66-6.60 (m, 2H), 4.78 (d, *J* = 14.97 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.65-2.42 (m, 3H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.39 (s, 3H) <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175.1, 158.6, 137.2, 131.1, 129.5, 124.9, 122.4, 122.4, 120.1, 119.8, 119.7, 113.6, 111.6, 63.5, 55.2, 43.4, 34.7, 30.1, 26.4.; IR (neat):  $\nu$  = 3271, 2967, 2930, 1652, 1511, 1436, 1409, 1246, 1030, 743 cm<sup>-1</sup>. EI-MS: *m/z* (%) = 334.2 (31) ([M]<sup>+</sup>), 157.2 (76) ([M-C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>).  
Spectroscopic data for lactam **6d** (yellow oil)  
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18-6.99 (m, 4H), 6.88 (d, *J* = 2.50 Hz, 1H), 6.83-6.74 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.67-2.42 (m, 3H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.50 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.6, 156.6, 137.2, 128.8, 127.9, 126.5, 124.9, 122.3, 122.1, 120.3, 119.9, 119.8, 111.5, 109.9, 63.7, 55.0, 38.5, 34.8, 30.2, 26.1. IR (neat):  $\nu$  3270 (b), 2967, 1654, 1491, 1460, 1434, 1408, 1240, 1162, 1113, 1021, 749 cm<sup>-1</sup>. EI-MS: *m/z* (%) = 334.2 (23) ([M]<sup>+</sup>), 157.1 (61) ([M-C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>).

---

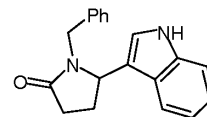
## A Brønsted-Acid Catalyzed Nucleophilic Substitution Procedure for $\gamma$ -Hydroxylactams

Magnus Rueping and Boris J. Nachtsheim

### Supporting Information

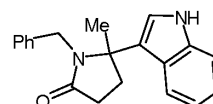
**General:** Unless otherwise noted, all materials were obtained from commercial suppliers and were used without further purification. Solvents for extraction and chromatography were technical grade and distilled prior to use. For thin-layer chromatography (TLC), silica gel plates coated aluminium plates (Merck, silica gel 60 F<sub>254</sub>) were used and chromatograms were visualised by irradiation with UV light at 254 nm. Column chromatography was performed using Merck silica gel 60 (particle size 0.040-0.063 mm). Solvents mixtures are understood as volume/volume.

<sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR were recorded on a Bruker AM 250 spectrometer in CDCl<sub>3</sub>. Data are reported in the following order: chemical shift ( $\delta$ ) in ppm; multiplicities are indicated (bs (broadened singlet), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet)); coupling constants (*J*) are in Hertz (Hz). Mass spectra (MS-EI, 70 eV) were conducted on GC-MS Shimadzu QP2010 (column: Equity®-5, length  $\times$  I.D. 30 m  $\times$  0.25 mm, df 0.25  $\mu$ m, lot # 28089-U, Supelco). IR spectra were recorded on a Jasco FT/IR-420 spectrometer and are reported in terms of frequency of absorption (cm<sup>-1</sup>). Optical rotations were measured on a Perkin Elmer 241 polarimeter. The enantiomeric excesses were determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (column: CHIRALCEL OD-H or CHIRALCEL AS-H or CHIRALPAK AD-H; eluent: hexane/2-propanol). The chiral HPLC methods were calibrated with the corresponding racemic mixtures.



**Table 2 - Entry 1 - 1-benzyl-5-(1H-indol-3-yl)pyrrolidin-2-one  
colorless crystals**

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.27 (s, 1H), 7.49–7.31 (m, 2H), 7.22–7.13 (m, 4H), 7.07–7.00 (m, 2H), 6.95 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 5.02 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J_1$  = 7.8,  $J_2$  = 6.4 Hz, 1H), 3.51 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 2.73–2.56 (m, 1H), 2.55–2.42 (m, 1H), 2.40–2.24 (m, 1H), 2.20–2.06 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 175.0, 137.0, 136.9, 128.4, 128.4, 127.3, 125.4, 122.7, 122.7, 120.1, 119.1, 115.3, 111.6, 54.8, 44.3, 30.8, 26.8; MS-EI:  $m/z$ (%): 290.1 (11)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 291.0 (5)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 143.1 (76)  $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}]^{+\bullet}$ , 91 (100)  $[\text{C}_7\text{H}_7]^{+\bullet}$ ; HPLC conditions: AD-H column, n-hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 1 mL  $\text{min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}$ =32.9 min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}$ =23.4 min.

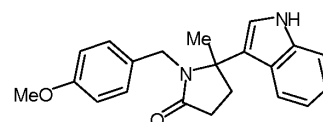


**Table 2 - Entry 2 - 1-benzyl-5-(1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolidin-2-one**

colorless solid

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.45–8.32 (m, 1H), 7.43–7.32 (m, 2H), 7.19–7.00 (m, 7H), 6.94 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.87 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 3.59 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 2.68–2.42 (m, 3H), 2.05–1.98 (m, 1H), 1.39 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 175.3, 138.9, 137.3, 128.3, 128.1, 126.9, 124.9, 122.5, 122.4, 120.1, 119.8, 111.7, 105.0, 63.6, 44.1, 34.8, 30.1, 26.5, MS-EI:  $m/z$ (%): 304.0 (9)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 304.1 (2)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 289.2 (17)  $[\text{M-CH}_3]^{+\bullet}$ , 157.1 (34)  $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}]^{+\bullet}$ , 91 (100)  $[\text{C}_7\text{H}_7]^{+\bullet}$ ; HPLC conditions: AD-H column, n-hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 1 mL  $\text{min}^{-1}$

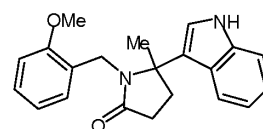
<sup>1</sup>, major enantiomer:  $t_R=34.4$  min; minor enantiomer:  $t_R=27.6$  min.



**Table 2 - Entry 3 - 5-(1H-indol-3-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-methylpyrrolidin-2-one**

Pale yellow oil which solidifies upon standing

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.49 (s, 1H), 7.42–7.31 (m, 2H), 7.20–7.14 (m, 1H), 7.05–6.93 (m, 4H), 6.66–6.60 (m, 2H), 4.78 (d,  $J = 14.97$  Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 2.65–2.42 (m, 3H), 2.03–1.92 (m, 1H), 1.39 (s, 3H) <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175.1, 158.6, 137.2, 131.1, 129.5, 124.9, 122.4, 122.4, 120.1, 119.8, 119.7, 113.6, 111.6, 63.5, 55.2, 43.4, 34.7, 30.1, 26.4,; IR (neat):  $\nu$  3271, 2966, 2930, 1652, 1511, 1245, 1030, 816 743 cm<sup>-1</sup> EI-MS:  $m/z$  (%) = 334.2 (31) ([M]<sup>+</sup>), 157.2 (76) ([M-C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>; HPLC conditions: AD-H column, n-hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 1 mL min<sup>-1</sup>, major enantiomer:  $t_R=42.0$  min; minor enantiomer:  $t_R=51.2$  min.

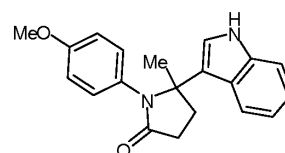


**Table 2 - Entry 4 - 5-(1H-indol-3-yl)-1-(2-methoxybenzyl)-5-methylpyrrolidin-2-one**

Pale yellow oil which solidifies upon standing

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.18–6.99 (m, 4H), 6.88 (d,  $J = 2.50$  Hz, 1H), 6.83–6.74 (m, 1H), 6.65 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 3.99 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.67–2.42 (m, 3H), 2.13–1.98 (m, 1H), 1.50 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.6, 156.6, 137.2, 128.8, 127.9, 126.5, 124.9, 122.3, 122.1, 120.3, 119.9, 119.8, 111.5, 109.9, 63.7,

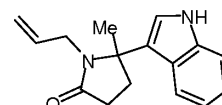
55.0, 38.5, 34.8, 30.2, 26.1. IR (neat):  $\nu$  3279, 2966, 1654, 1491, 1460, 1434, 1408, 1021, 749  $\text{cm}^{-1}$ . EI-MS:  $m/z$  (%) = 334.2 (23) ( $[\text{M}]^{+\bullet}$ ), 157.1 (61) ( $[\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2]^{+\bullet}$ ), 91 (100)  $[\text{C}_7\text{H}_7]^{+\bullet}$ ; HPLC conditions: AD-H column, n-hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 1  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}=42.0$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}=51.2$  min.



**Table 2 - Entry 5 - 5-(1H-indol-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-5-methylpyrrolidin-2-one**

pale yellow oil

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.16 (s, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 6.75-6.69 (m, 2H), 6.59-6.53 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.78-2.63 (m, 3H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.65 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 175.1, 158.4, 137.1, 129.4, 129.2, 125.3, 122.5, 122.4, 120.7, 120.3, 120.2, 113.9, 111.7, 64.4, 55.2, 34.4, 30.5, 26.0; MS-EI:  $m/z$ (%): 320.3 (41)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 321.3 (12)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 305.2 (23)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^{+\bullet}$ , 170.2 (100)  $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}]^{+\bullet}$ ; HPLC conditions: OD-H column, n-hexane/2-propanol = 80/20, flow rate = 0.6  $\text{mL min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}=24.3$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}=41.4$  min.



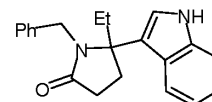
**Table 2 - Entry 6 - 1-allyl-5-(1H-indol-3-yl)-5-methylpyrrolidin-2-one**

pale yellow oil

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.45 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 5.77-



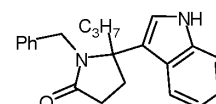
5.59 (m, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.61-2.43 (m, 3H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.67 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174.8, 137.3, 134.7, 124.9, 122.4, 122.3, 120.0, 119.9, 119.8, 116.4, 111.7, 63.4, 43.3, 34.6, 30.0, 26.3; MS-EI:  $m/z$ (%): 254.2 (8)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 255.1 (3)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 239.2(45)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^{+\bullet}$ , 157.2 (100)  $([\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}]^{+\bullet})$ ; HPLC conditions: AD-H column, n-hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 1 mL  $\text{min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}$ =18.0 min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}$ =20.3 min.



**Table 2 - Entry 7 - 1-benzyl-5-ethyl-5-(1H-indol-3-yl)pyrrolidin-2-one**

pale yellow oil

$^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.33-8.17 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.23-6.96 (m, 8H), 4.73 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 3.52 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.54-2.34 (m, 1H), 2.17-2.01 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 2H), 0.60 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 175.8, 138.5, 137.1, 129.0, 128.0, 127.0, 125.1, 122.5, 122.2, 120.7, 120.2, 119.7, 111.6, 66.5, 44.2, 31.0, 30.9, 30.8, 7.4; MS-EI:  $m/z$ (%): 318.1 (1)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 289.2 (22)  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^{+\bullet}$ , 91.1 (100)  $[\text{C}_7\text{H}_7]^{+\bullet}$ ; HPLC conditions: AD-H column, n-hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 1 mL  $\text{min}^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}$ =35.1 min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}$ =31.9 min.

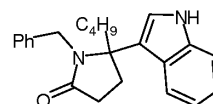


**Table 2 - Entry 8 - 1-benzyl-5-(1H-indol-3-yl)-5-propylpyrrolidin-2-one**

pale yellow oil

$^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.33 (s, 1H), 7.28-7.17 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.16-7.06 (m, 4H), 4.81 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H),

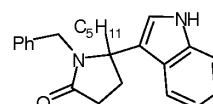
3.44 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 2.61–2.53 (m, 1H), 2.52–2.35 (m, 1H), 2.15–2.00 (m, 1H), 1.92–1.76 (m, 1H), 1.68–1.55 (m, 1H), 1.29–1.08 (m, 1H), 0.97–0.79 (m, 1H), 0.43 (t,  $J = 7.23$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.9, 138.6, 137.1, 129.0, 128.9, 128.7, 128.0, 127.1, 122.5, 122.2, 120.2, 119.6, 111.6, 66.2, 44.2, 42.5, 40.7, 31.4, 30.8, 16.1, 13.8$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 332.2 (2)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 322.1 (4)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 289.2 (42)  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^{+\bullet}$ , 91.1 (100)  $[\text{C}_7\text{H}_7]^{+\bullet}$ ; HPLC conditions: OD-H column, n-hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 0.6 mL min $^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}=41.2$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}=26.7$  min.



**Table 2 - Entry 9 - 1-benzyl-5-butyl-5-(1H-indol-3-yl)pyrrolidin-2-one**

pale red oil

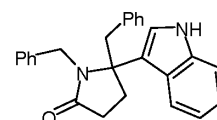
$^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.39$  (s, 1H), 7.37–7.29 (m, 2H), 7.18–7.00 (m, 7H), 4.81 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 3.44 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 2.66–2.55 (m, 2H), 2.52–2.35 (m, 1H), 2.15–2.01 (m, 1H), 1.94–1.79 (m, 1H), 1.71–1.57 (m, 1H), 1.24–1.03 (m, 2H), 0.97–0.74 (m, 2H), 0.62–0.57 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.7, 138.6, 137.1, 129.0, 128.0, 127.1, 125.1, 122.5, 122.2, 120.8, 120.2, 119.6, 111.6, 66.3, 44.2, 38.3, 31.4, 30.8, 25.0, 22.7, 13.9$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 346.3 (1)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 289.1 (23)  $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^{+\bullet}$ , 91.1 (100)  $[\text{C}_7\text{H}_7]^{+\bullet}$ ; HPLC conditions: AD-H column, n-hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 1 mL min $^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}=24.7$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}=19.8$  min.



**Table 2 - Entry 10 - 1-benzyl-5-(1H-indol-3-yl)-5-pentylpyrrolidin-2-one**

colorless oil

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.32 (s, 1H), 7.37–7.29 (m, 2H), 7.20–7.01 (m, 8H), 4.81 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 3.44 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 2.63–2.55 (m, 2H), 2.50–2.35 (m, 1H), 2.14–2.01 (m, 1H), 1.92–1.78 (m, 1H), 1.71–1.55 (m, 1H), 1.08–0.75 (m, 6H), 0.67 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.7, 138.6, 137.1, 129.1, 128.9, 128.7, 128.1, 127.1, 125.0, 122.5, 122.2, 120.8, 120.2, 119.6, 111.6, 66.3, 44.2, 38.6, 31.8, 31.4, 30.8, 22.6, 22.5, 14.0$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 360.3 (3)  $[\text{M}]^{+\bullet}$ , 289.2 (50)  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11}]^{+\bullet}$ , 91.1 (100)  $[\text{C}_7\text{H}_7]^{+\bullet}$ ; HPLC conditions: OD-H column, n-hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 0.6 mL min $^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}=37.2$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}=21.5$  min.



**Table 2 - Entry 11 - 1,5-dibenzyl-5-(1H-indol-3-yl)pyrrolidin-2-one**

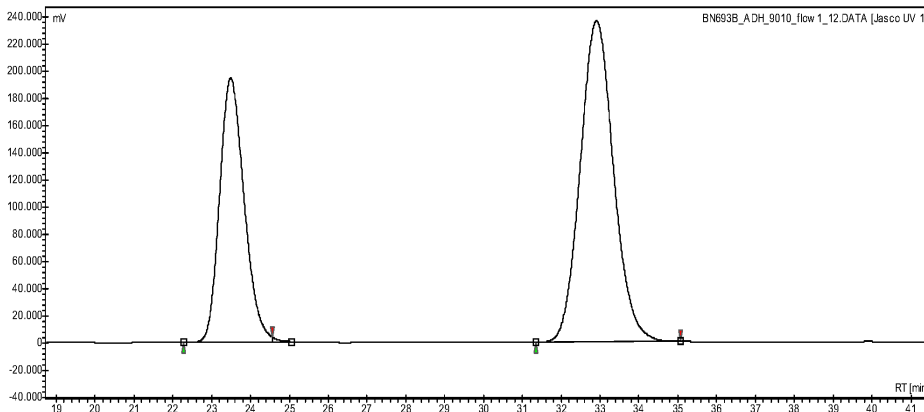
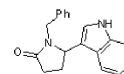
colorless oil

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.20 (s, 1H), 7.34–7.02 (m, 10H), 6.99–6.90 (m, 2H), 6.90–6.76 (m, 2H), 4.41 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 3.40 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 3.13 (d,  $J = 13.47$  Hz, 1H), 2.61–2.44 (m, 1H), 2.28–2.05 (m, 2H), 1.28–1.12 (m, 3H), 0.89–0.74 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.1, 137.8, 136.9, 135.7, 130.5, 129.9, 128.9, 128.7, 128.4, 127.8, 127.0, 127.0, 122.5, 122.1, 120.3, 120.1, 120.0, 111.3, 66.1, 44.9, 42.5, 31.1, 29.9, 28.2$ ; MS-EI:  $m/z(\%)$ : 289.2 (10)  $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^{+\bullet}$ , 91.1 (100)  $[\text{C}_7\text{H}_7]^{+\bullet}$ ; HPLC conditions: OD-H column, n-hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 0.6 mL min $^{-1}$ , major enantiomer:  $t_{\text{R}}=87.4$  min; minor enantiomer:  $t_{\text{R}}=60.4$  min.

**Chromatogram : BN693B\_ADH\_9010\_flow1\_12**

Table 2 - Entry 1

Data file: BN693B\_ADH\_9010\_flow1\_12.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_9010\_flow1\_acq60  
 Date: 24.11.2007 17:29:48



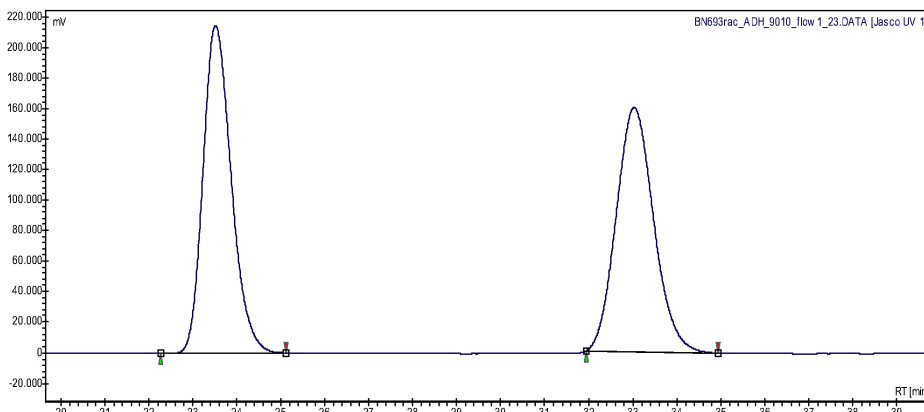
BN693B\_ADH\_9010\_flow1\_12.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start Time [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	22,277	23,492	24,563	37,670
2	31,349	32,906	35,072	62,330
Total				100,000

**Chromatogram : BN693rac\_ADH\_9010\_flow1\_23**

Table 2 - Entry 1

Data file: BN693rac\_ADH\_9010\_flow1\_23.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_9010\_flow1\_acq60  
 Date: 24.11.2007 00:59:18



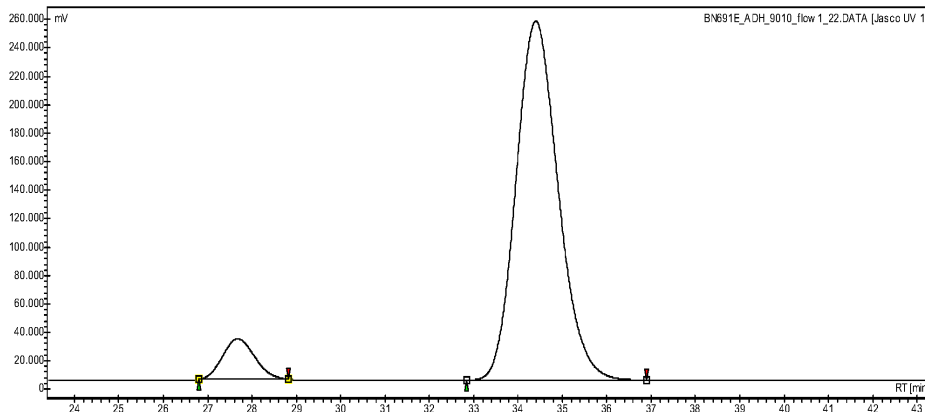
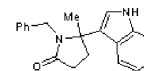
BN693rac\_ADH\_9010\_flow1\_23.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start Time [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	22,271	23,517	25,122	50,209
2	31,946	33,033	34,945	49,791
Total				100,000

**Chromatogram : BN691E\_ADH\_9010\_flow1\_22**

Table 2 - Entry 2

Data file: BN691E\_ADH\_9010\_flow1\_22.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_9010\_flow1\_acq45  
 Date: 20.12.2007 00:12:47



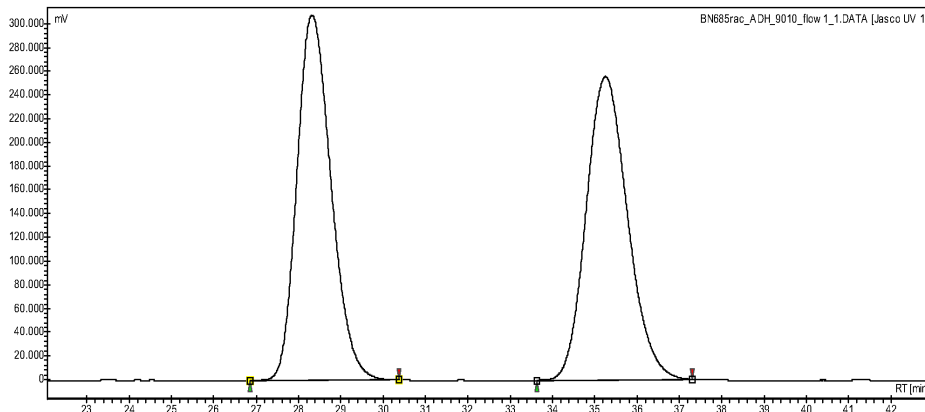
BN691E\_ADH\_9010\_flow1\_22.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	26,810	27,675	28,823	7,945
2	32,850	34,400	36,894	92,055
Total				100,000

**Chromatogram : BN685rac\_ADH\_9010\_flow1\_1**

Table 2 - Entry 2

Data file: BN685rac\_ADH\_9010\_flow1\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_9010\_flow1\_acq60  
 Date: 19.11.2007 10:43:10



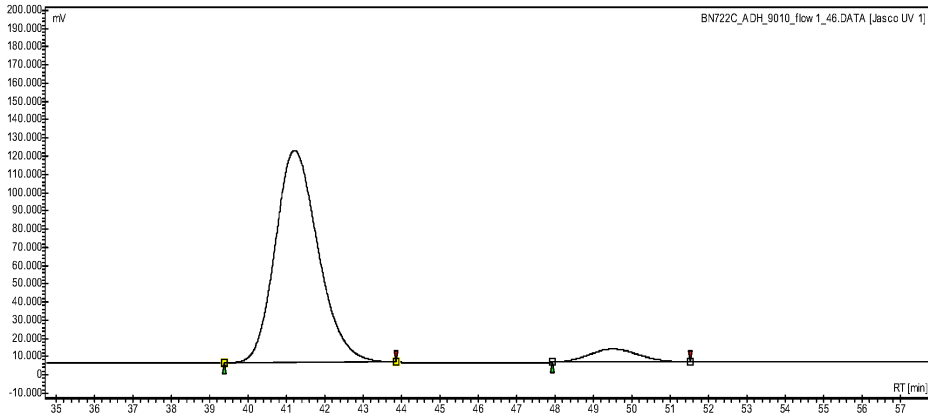
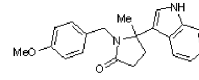
BN685rac\_ADH\_9010\_flow1\_1.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	26,857	28,317	30,374	49,830
2	33,632	35,250	37,301	50,170
Total				100,000

**Chromatogram : BN722C\_ADH\_9010\_flow1\_46**

Table 2 - Entry 3

Data file: BN722C\_ADH\_9010\_flow1\_46.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_9010\_flow1\_acq60  
 Date: 07.03.2008 20:08:37



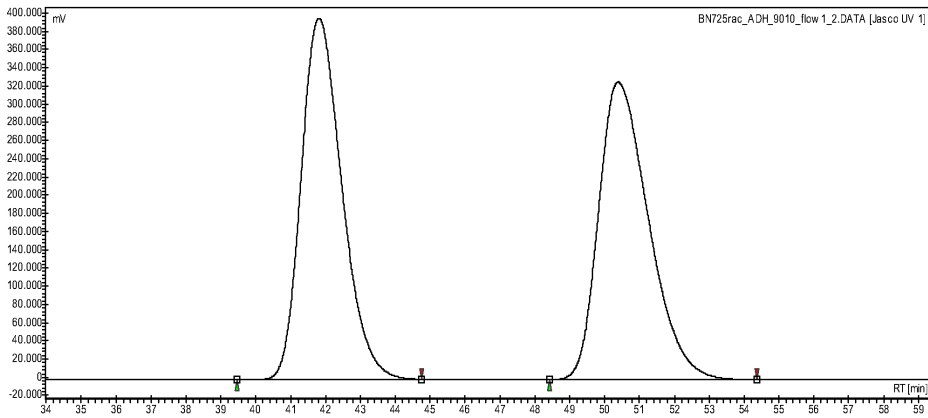
BN722C\_ADH\_9010\_flow1\_46.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	39,379	41,208	43,858	93,359
2	47,931	49,508	51,528	6,641
Total				100,000

**Chromatogram : BN725rac\_ADH\_9010\_flow1\_2**

Table 2 - Entry 3

Data file: BN725rac\_ADH\_9010\_flow1\_2.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_9010\_flow1\_acq60  
 Date: 25.01.2008 19:02:45



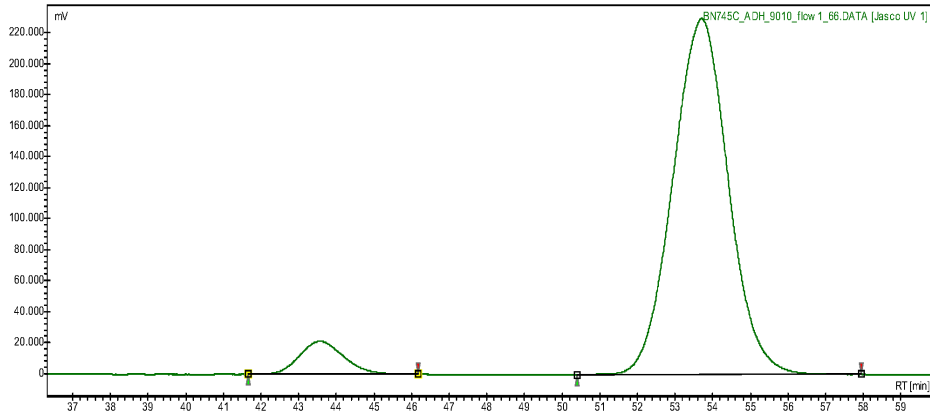
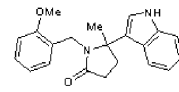
BN725rac\_ADH\_9010\_flow1\_2.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	39,467	41,808	44,757	49,766
2	48,423	50,392	54,368	50,234
Total				100,000

**Chromatogram : BN745C\_ADH\_9010\_flow1\_66**

Data file: BN745C\_ADH\_9010\_flow1\_66.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_9010\_flow1\_acq60  
 Date: 07.03.2008 22:13:50

Table 2 - Entry 4



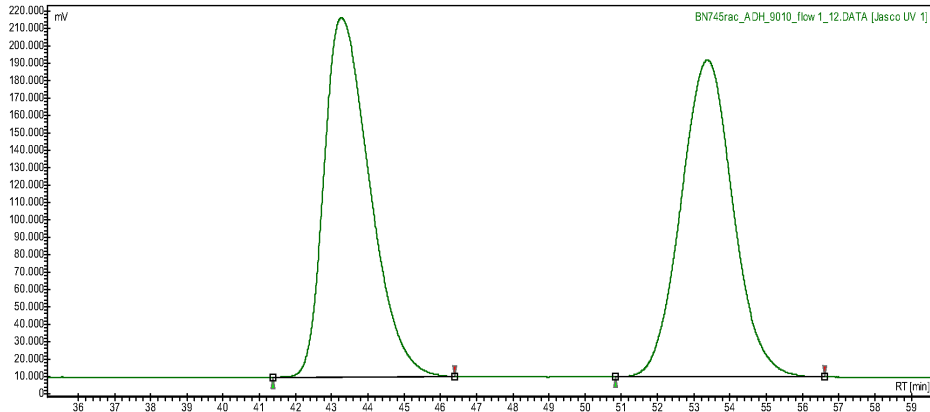
BN745C\_ADH\_9010\_flow1\_66.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	41,653	43,567	46,178	6,954
2	50,393	53,708	57,955	93,046
Total				100,000

**Chromatogram : BN745rac\_ADH\_9010\_flow1\_12**

Data file: BN745rac\_ADH\_9010\_flow1\_12.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_9010\_flow1\_acq60  
 Date: 27.02.2008 23:19:15

Table 2 - Entry 4



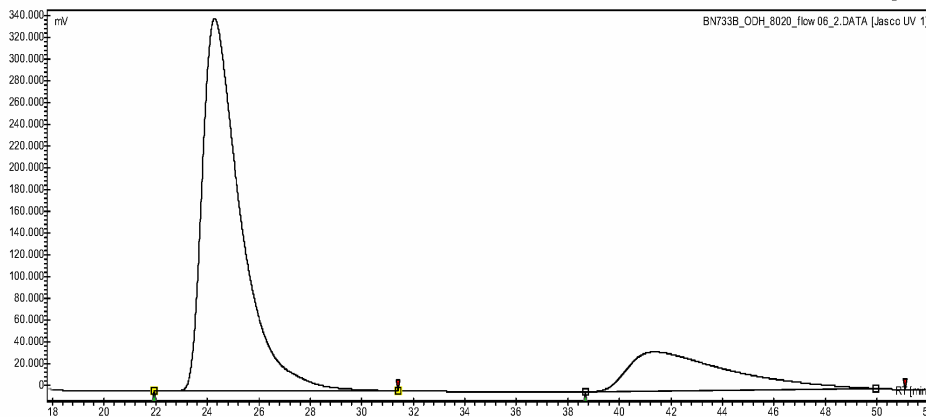
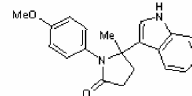
BN745rac\_ADH\_9010\_flow1\_12.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	41,376	43,267	46,397	49,804
2	50,837	53,383	56,614	50,196
Total				100,000

**Chromatogram : BN733B\_ODH\_8020\_flow06\_2**

Data file: BN733B\_ODH\_8020\_flow06\_2.DATA  
 Method: HPLC2\_ODH\_8020\_flow06\_acq90  
 Date: 07.02.2008 14:22:28

Table 2 - Entry 5



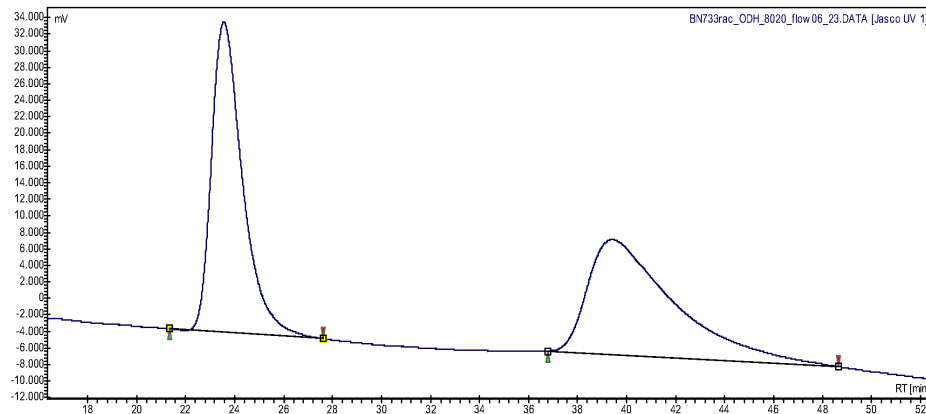
BN733B\_ODH\_8020\_flow06\_2.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	21,937	24,292	31,409	78,289
2	38,681	41,350	51,097	21,711
Total				100,000

**Chromatogram : BN733rac\_ODH\_8020\_flow06\_23**

Data file: BN733rac\_ODH\_8020\_flow06\_23.DATA  
 Method: HPLC2\_ODH\_8020\_flow06\_acq90  
 Date: 07.02.2008 13:18:44

Table 2 - Entry 5



BN733rac\_ODH\_8020\_flow06\_23.DATA [Jasco UV 1]

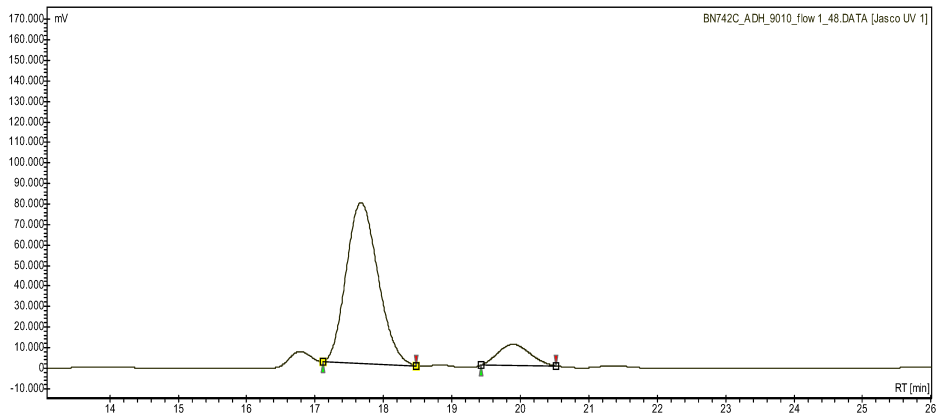
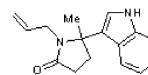
Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	21,355	23,567	27,619	49,305
2	36,790	39,442	48,646	50,695
Total				100,000



**Chromatogram : BN742C\_ADH\_9010\_flow1\_48**

Table 2 - Entry 6

Data file: BN742C\_ADH\_9010\_flow1\_48.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_9010\_flow1\_acq60  
 Date: 07.03.2008 21:11:12



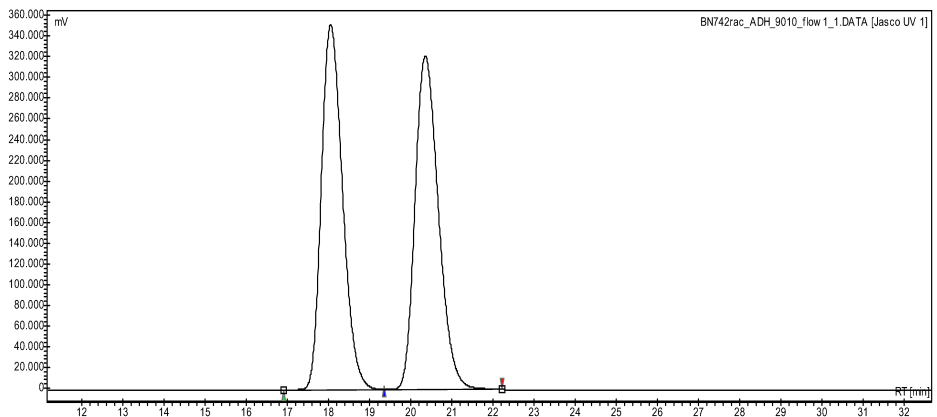
BN742C\_ADH\_9010\_flow1\_48.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	17,121	17,675	18,479	88,361
2	19,430	19,892	20,519	11,639
Total				100,000

**Chromatogram : BN742rac\_ADH\_9010\_flow1\_1**

Table 2 - Entry 6

Data file: BN742rac\_ADH\_9010\_flow1\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_9010\_flow1\_acq60  
 Date: 19.02.2008 00:04:34



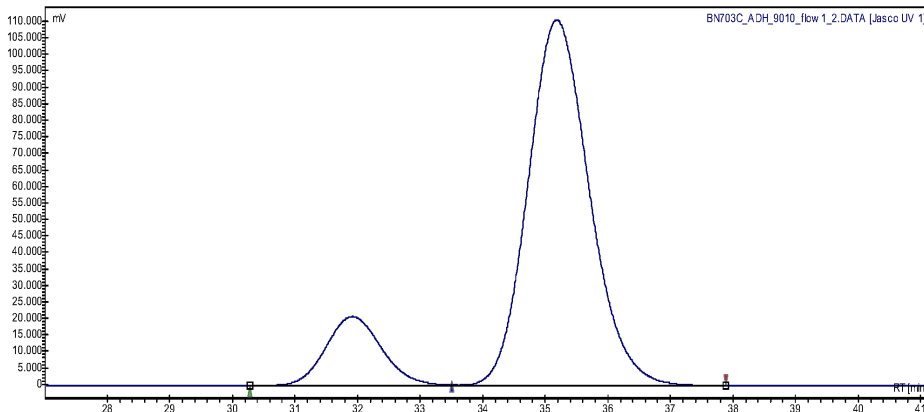
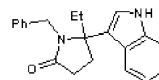
BN742rac\_ADH\_9010\_flow1\_1.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	16,912	18,058	19,356	49,770
2	19,356	20,358	22,222	50,230
Total				100,000

**Chromatogram : BN703C\_ADH\_9010\_flow1\_2**

Table 2 - Entry 7

Data file: BN703C\_ADH\_9010\_flow1\_2.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_9010\_flow1\_acq45  
 Date: 20.12.2007 01:48:00



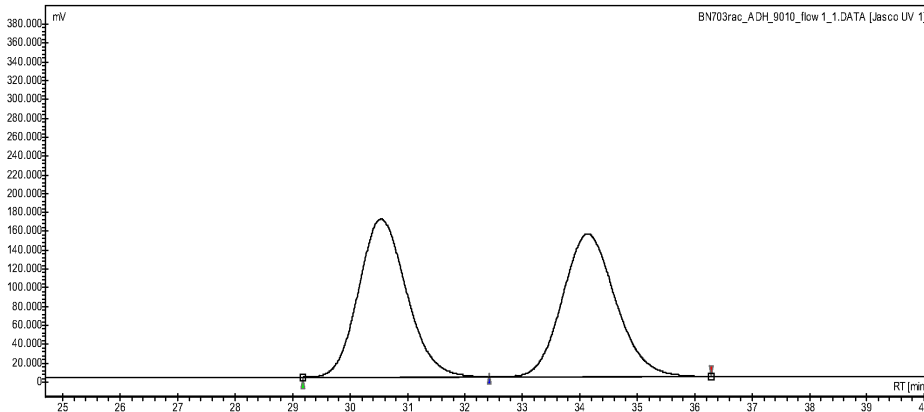
BN703C\_ADH\_9010\_flow1\_2.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	30,280	31,917	33,506	14,619
2	33,506	35,183	37,886	85,381
Total				100,000

**Chromatogram : BN703rac\_ADH\_9010\_flow1\_1**

Table 2 - Entry 7

Data file: BN703rac\_ADH\_9010\_flow1\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_9010\_flow1\_acq60  
 Date: 11.12.2007 13:41:38



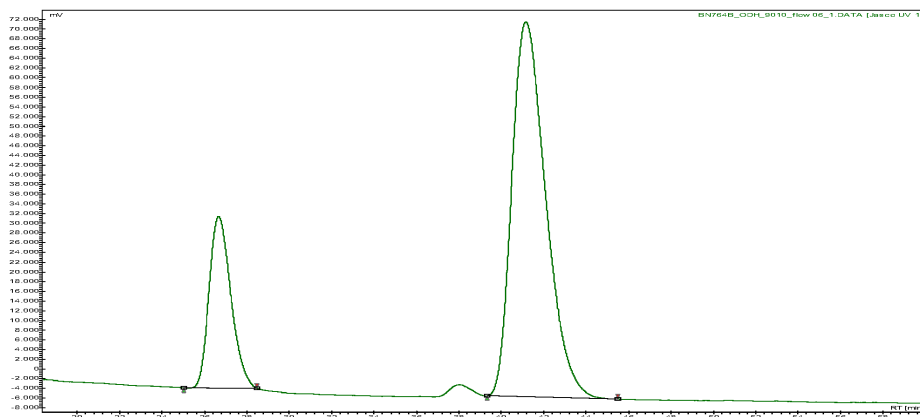
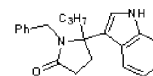
BN703rac\_ADH\_9010\_flow1\_1.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	29,178	30,542	32,423	49,957
2	32,423	34,133	36,288	50,043
Total				100,000

**Chromatogram : BN764B\_ODH\_9010\_flow06\_1**

Data file: BN764B\_ODH\_9010\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ODH\_9010\_flow06\_acq60  
 Date: 25.06.2008 15:58:34

Table 2 - Entry 8



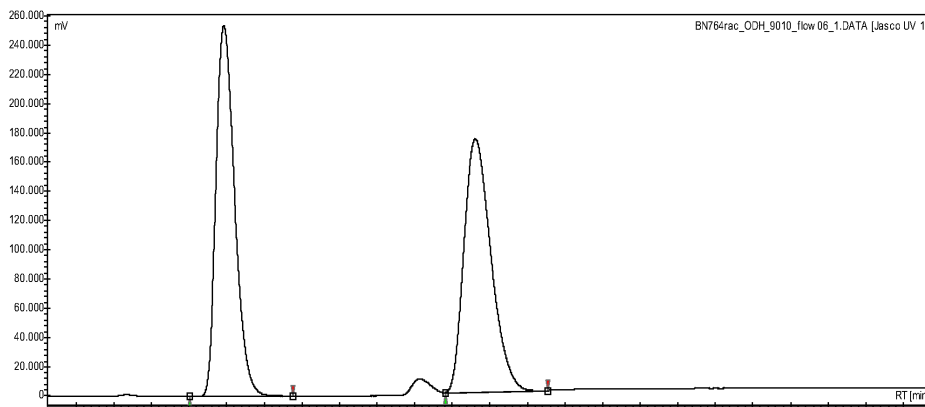
BN764B\_ODH\_9010\_flow06\_1.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	25,008	26,667	28,494	22,689
2	39,331	41,158	45,475	77,311
Total				100,000

**Chromatogram : BN764rac\_ODH\_9010\_flow06\_1**

Data file: BN764rac\_ODH\_9010\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ODH\_9010\_flow06\_acq90  
 Date: 23.06.2008 18:57:53

Table 2 - Entry 8



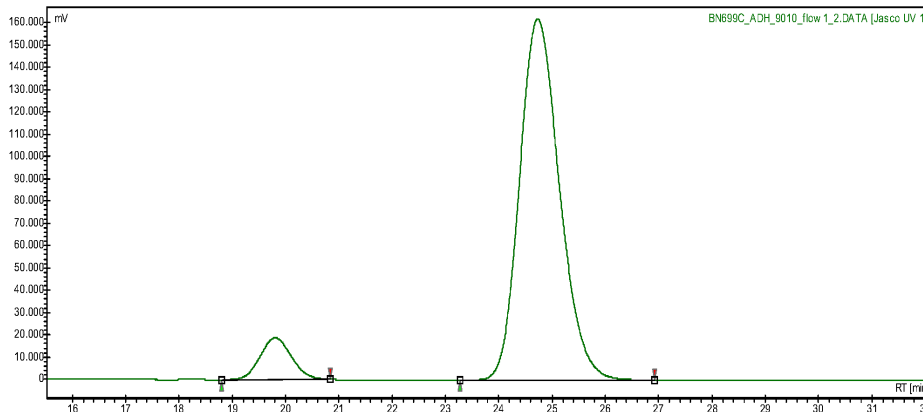
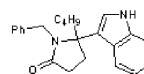
BN764rac\_ODH\_9010\_flow06\_1.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	24,038	25,850	29,530	50,360
2	37,647	39,233	43,090	49,640
Total				100,000

**Chromatogram : BN699C\_ADH\_9010\_flow1\_2**

Table 2 - Entry 9

Data file: BN699C\_ADH\_9010\_flow1\_2.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_9010\_flow1\_acq45  
 Date: 20.12.2007 01:00:25



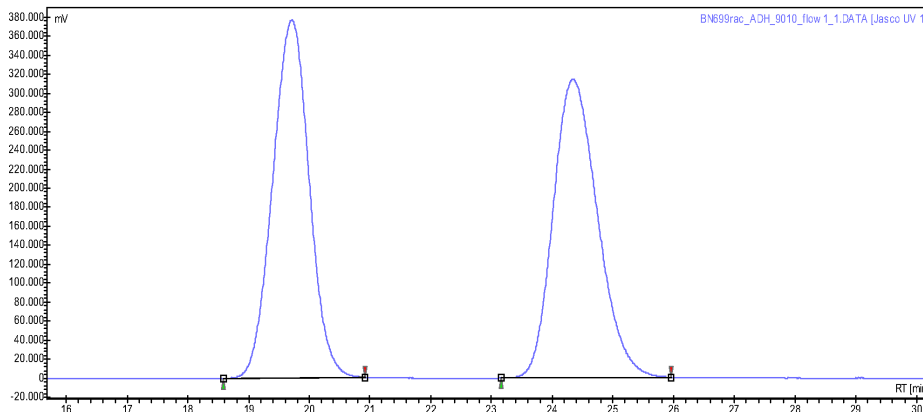
BN699C\_ADH\_9010\_flow1\_2.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	18,801	19,808	20,842	8,335
2	23,276	24,733	26,928	91,665
Total				100,000

**Chromatogram : BN699rac\_ADH\_9010\_flow1\_1**

Table 2 - Entry 9

Data file: BN699rac\_ADH\_9010\_flow1\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ADH\_9010\_flow1\_acq60  
 Date: 05.12.2007 13:26:46



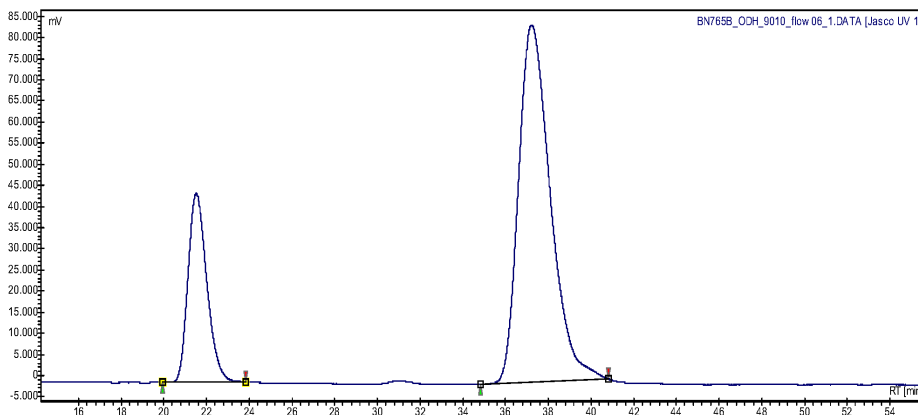
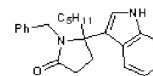
BN699rac\_ADH\_9010\_flow1\_1.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	18,586	19,717	20,918	49,683
2	23,160	24,342	25,959	50,317
Total				100,000

**Chromatogram : BN765B\_ODH\_9010\_flow06\_1**

Table 2 - Entry 10

Data file: BN765B\_ODH\_9010\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ODH\_9010\_flow06\_acq60  
 Date: 25.06.2008 17:01:12



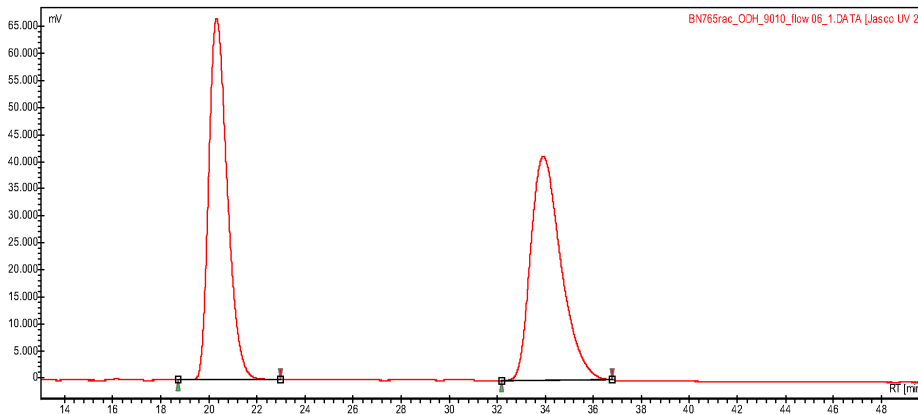
BN765B\_ODH\_9010\_flow06\_1.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	19,945	21,525	23,838	23,848
2	34,830	37,225	40,819	76,152
Total				100,000

**Chromatogram : BN765rac\_ODH\_9010\_flow06\_1**

Table 2 - Entry 10

Data file: BN765rac\_ODH\_9010\_flow06\_1.DATA  
 Method: HPLC2\_ODH\_9010\_flow06\_acq90  
 Date: 23.06.2008 20:30:31



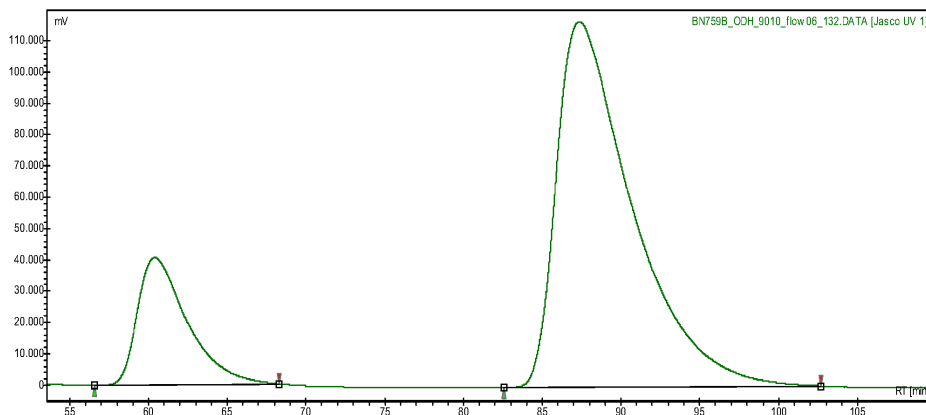
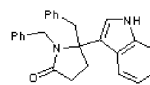
BN765rac\_ODH\_9010\_flow06\_1.DATA [Jasco UV 2]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	18,722	20,317	22,982	49,501
2	32,186	33,917	36,789	50,499
Total				100,000

**Chromatogram : BN759B\_ODH\_9010\_flow06\_132**

Table 2 - Entry 11

Data file: BN759B\_ODH\_9010\_flow06\_132.DATA  
 Method: HPLC2\_ODH\_9010\_flow06\_acq120  
 Date: 20.06.2008 01:09:51



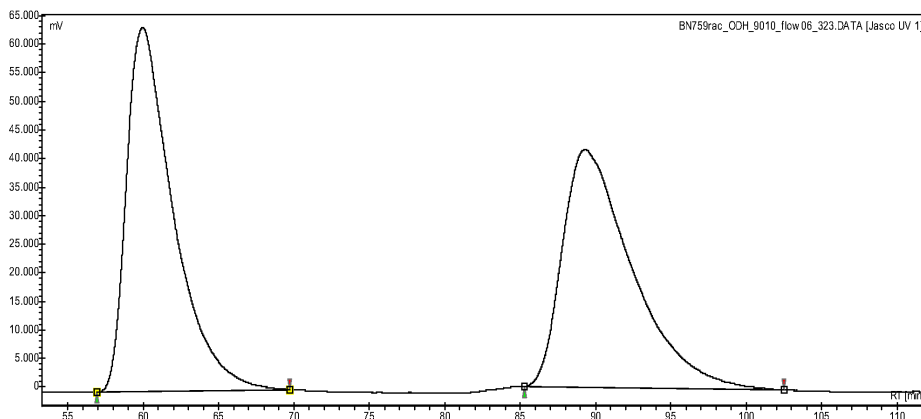
BN759B\_ODH\_9010\_flow06\_132.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	56,570	60,417	68,289	18,597
2	82,560	87,383	102,691	81,403
Total				100,000

**Chromatogram : BN759rac\_ODH\_9010\_flow06\_323**

Table 2 - Entry 11

Data file: BN759rac\_ODH\_9010\_flow06\_323.DATA  
 Method: HPLC2\_ODH\_9010\_flow06\_acq120  
 Date: 19.06.2008 23:07:12



BN759rac\_ODH\_9010\_flow06\_323.DATA [Jasco UV 1]

Index	Start [Min]	Time [Min]	End [Min]	Area %
1	56,940	59,983	69,722	50,611
2	85,289	89,300	102,492	49,389
Total				100,000

### **9.9 “Synthesis and Structural Investigations of H<sub>8</sub>-BINOL-derived N-Triflylphosphoramides”**

Magnus Rueping, Boris J. Nachtsheim, Rene Koenigs, Winai leawsuwan, *Chemistry - A European Journal*, **2008**, manuscript submitted.

#### **Eigenanteil**

Alle in diesem Manuskript synthetisierten BINOL-*N*-Triflylphosphoramide und 60% der gezeigten H<sub>8</sub>-BINOL-*N*-Triflylphosphoramide wurden von mir synthetisiert. Das gezeigte Kalziumsalz des 3,3'-2-Naphtyl substituierten *N*-Triflylphosphoramids wurde von mir synthetisiert und kristallisiert und die gezeigten EDX Messungen wurden von mir ausgewertet. Weiterhin wurden 50% des Manuskripts selbst verfasst, insbesondere die Einteilung und der Syntheseteil dieser Arbeit.





## Synthesis and Structural Investigation of H<sub>8</sub>-BINOL-derived *N*-triflylphosphoramides

Magnus Rueping, Boris J. Nachtsheim, Rene M. Koenigs, Winai Ieawsuwan<sup>[a]</sup>

**Abstract:** Highly acidic BINOL based *N*-triflylphosphoramides emerged recently as a new class of potent Brønsted acid catalysts. In this paper we describe the efficient synthesis of various H<sub>8</sub>-BINOL-based *N*-triflylphosphoramides. The new synthetic route presented herein is two steps shorter than the original procedure with superior overall yields.

Furthermore we describe the crystal structure of an *N*-triflylphosphoramide calcium salt as well as the structure of the free acid. We could proof via EDX-measurements that our synthesized H<sub>8</sub>-*N*-triflylphosphoramides are free of any metal impurities. Kinetic studies of the *N*-triflylphosphoramide catalyzed ene-reaction strongly indicates a specific acid catalysed mechanism and thus a

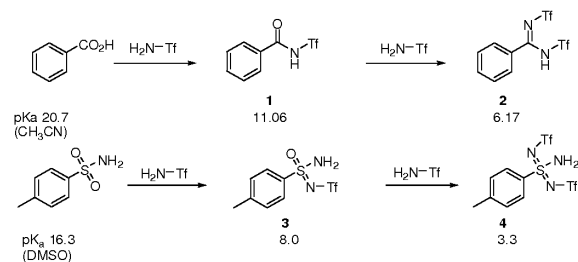
defined protonation step of the carbonyl compound prior to nucleophilic attack.

**Keywords:** ((Brønsted acids · homogeneous catalysis · asymmetric synthesis · binol phosphate, *N*-triflylphosphoramides))

### Introduction

BINOL-derived *N*-triflylphosphoramides emerged as highly acidic Brønsted-Acid catalysts recently. Their Ancestors, chiral BINOL-derived phosphates, were first described by Terada and Akiyama in 2004.<sup>[1]</sup> However due to their mild p*K*<sub>a</sub>-value between 1-2,<sup>[2]</sup> they were highly restricted towards the activation of basic aldimines and ketimines.<sup>[3,4]</sup> To lower their p*K*<sub>a</sub>-values and thus widen the substrate scope of activation, the introduction of strong electron withdrawing at the phosphate scaffold would be necessary. For example it is well known, that the introduction of a triflate functionality into potential acidic groups leads to a substantial decrease in its p*K*<sub>a</sub>-value.<sup>[5]</sup> For example the monotriflylamide of benzoic acid **1** has a p*K*<sub>a</sub> of 11.06, which is more than nine orders of magnitude lower than the p*K*<sub>a</sub> of benzoic acid itself (20.7). An additional triflate moiety (**2**) again lowers the p*K*<sub>a</sub> down to 6.17. The same behaviour has been observed for *p*-toluenesulfonamide. Here, the introduction of a triflate-functionality to **3** decreases the p*K*<sub>a</sub> more than eight orders of magnitude from 16.3 to 8.0 and by the introduction of a second triflate-group to **4**, the p*K*<sub>a</sub> can be further decreased to 3.3 (Scheme 1). For phosphoric acid it is known, that the corresponding Mono-*N*-triflylphosphoramide has a p*K*<sub>a2</sub> of around 3, thus around four orders of magnitude lower than phosphoric acid (p*K*<sub>a2</sub>= 7.20).<sup>[6]</sup> Subsequently adapting this concept

towards BINOL-phosphates would lead to the corresponding BINOL-derived *N*-triflylphosphoramide with a slightly negative p*K*<sub>a</sub> of around -3 to -4. This would be a range, where in principle carbonyl-activation via a carboxonium-ion intermediate should be feasible (Scheme 2).

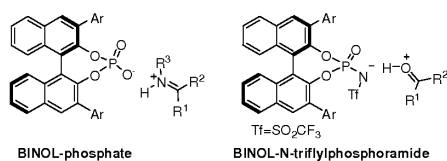


Scheme 1. Influence of trifluorophosphoramide-substitution on the acidity of a protic acid.

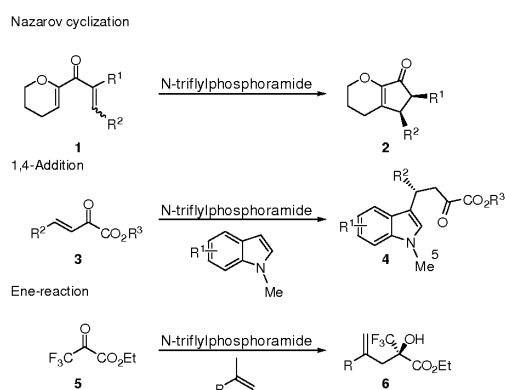
In 2006 Yamamoto et al. reported the first BINOL-derived *N*-triflylphosphoramides and their application in an asymmetric Diels-Alder reaction between vinyl-ketones and siloxydienes.<sup>[7]</sup> While BINOL-phosphates did not show any catalytic activity at all, the corresponding *N*-triflylphosphoramide could catalyze this important transformation and the desired cyclohexenes were isolated in high yields and good enantioselectivities. Based on these results, our group developed a *N*-triflylphosphoramide catalyzed enantioselective Nazarov cyclization of divinylketones **1**,<sup>[8]</sup> an asymmetric 1,4-Addition of indols to  $\gamma,\epsilon$ -unsaturated  $\alpha$ -ketoesters **3**<sup>[9]</sup> and an asymmetric ene-reaction between styrenes and trifluoromethylpyruvates **5** (Scheme 3).<sup>[10]</sup>

[a] Prof. Dr. M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, Degussa Endowed Professorship, Institute of Organic Chemistry and Chemical Biology, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Max-von-Laue Strasse 7, 60438 Frankfurt am Main (Germany) Fax: (+49) 69-798-29248

E-mail: M.rueping@chemie.uni-frankfurt.de


 Scheme 2. Comparison of BINOL-phosphates and *N*-triflylphosphoramides.

In all the transformations mentioned above, *N*-triflylphosphoramides were highly efficient, while BINOL-phosphates were either less reactive or no product formation could be observed at all.

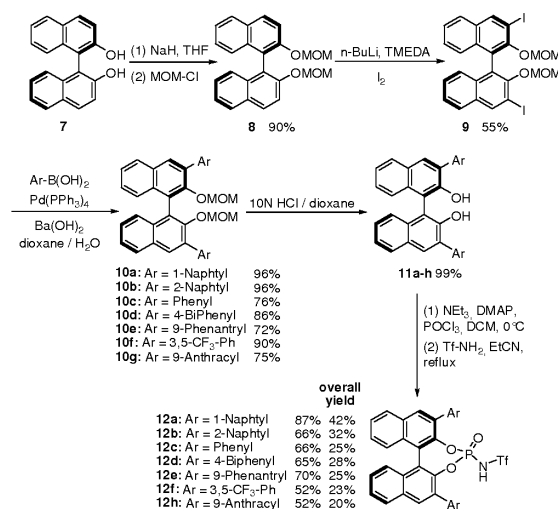

 Scheme 3. *N*-triflylphosphoramides catalyzed reactions that were recently developed by our group.

Although there are a growing number of applications for *N*-triflylphosphoramides in asymmetric synthesis,<sup>[11]</sup> there is no systematic investigation towards their efficient synthesis or structural investigations reported yet. In this article we first want to discuss the synthesis of unsaturated BINOL-derived *N*-triflylphosphoramides as well as a new efficient route to their H<sub>8</sub>-derivatives. Additionally we want to illustrate the crystal structures that we observed during our investigations and support our x-ray data with EDX-measurements and kinetic studies about our recently developed *N*-triflylphosphoramidate-catalyzed ene-reaction.

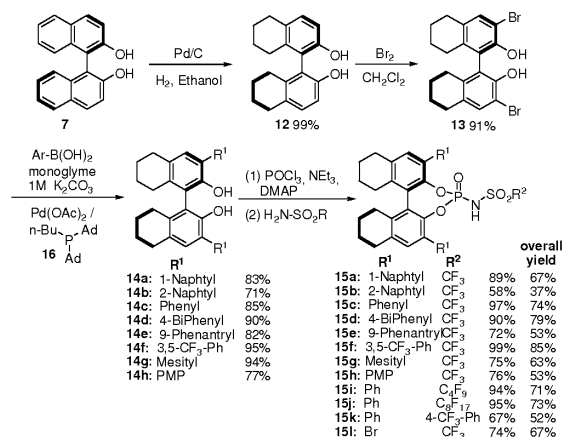
## Results and Discussion

**H<sub>8</sub>-BINOL-*N*-triflylphosphoramides - Readily accessible highly acidic Brønsted acids:** Although *N*-triflylphosphoramides were efficiently used recently in various asymmetric transformations, they have the same major drawback as BINOL-phosphates: their long and unpleasant synthesis. Classically, the starting point is enantiopure (*R*)- or (*S*)-BINOL **7**, which needs to be protected, either as a methoxy-functionality or, as mostly has been done by our group, by a MOM-protection group to **8**. The protection itself is nearly quantitative, but unfortunately the use of MOM-Cl is far away from being environmental benign, due to its highly carcinogenic character. Next, the 3,3'-positions needs to be either iodinated or brominated for the following Suzuki coupling. Among the whole synthesis, this step in general is the most sluggish one, due to significant amounts of the monohalogenated byproduct, which can be only hardly separated by flash-chromatography. Thus, the isolated yield of the 3,3' iodinated species **9** was only moderate

(55%). Bromination leads to the corresponding 3,3' brominated species **9b** in similar yields. However, Suzuki coupling using Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> and Ba(OH)<sub>2</sub> to **10a-h** and subsequent MOM deprotection to the 3,3'-arylated BINOLs **11a-h** is straight forward. The final phosphoramidation can be performed in a similar procedure as described by Yamamoto et al.<sup>[7]</sup> First, phosphoroxchloride (POCl<sub>3</sub>) is added to the solution and the in situ generated BINOL-phosphoroxchloride is subsequently quenched by Tf-NH<sub>2</sub> to yield the desired *N*-triflylphosphoramides **12a-h** in good to excellent yields. The overall yields of this procedure vary between 20 and 42%, giving space for further improvement (Scheme 4).


 Scheme 4. Original synthetic pathway to BINOL-*N*-triflylphosphoramides.

**Synthesis of H<sub>8</sub>-BINOL-*N*-triflylphosphoramides:** To avoid the previous described drawbacks of *N*-triflylphosphoramidate synthesis, we decided to examine a slightly different substance class, namely the corresponding H<sub>8</sub>-BINOL derivatives. For instance, a very efficient procedure for the bromination of H<sub>8</sub>-BINOL to 3,3'-bromo-H<sub>8</sub>-BINOL is known.<sup>[12]</sup>

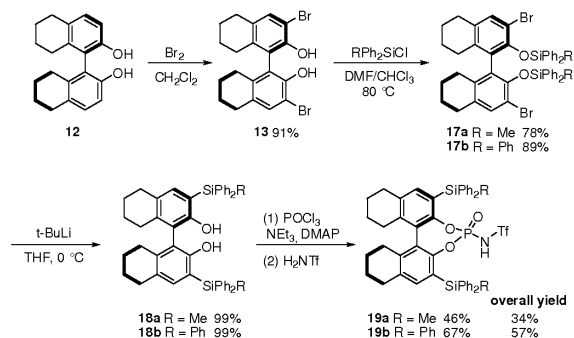

 Scheme 5. Efficient synthetic route to H<sub>8</sub>-BINOL-*N*-triflylphosphoramides.

Furthermore Beller et al. developed a very elegant methodology for the direct Suzuki coupling of unprotected H<sub>8</sub>-BINOL.<sup>[13]</sup> The combination of both leads to a procedure that avoids the usage of highly toxic MOM-Cl, circumvents the low yielding halogenation step of the previous described synthetic route and is in total two steps shorter than the original procedure. Since BINOL and H<sub>8</sub>-BINOL should have similar steric and electronic properties at the catalysts active site, this change should not have a significant impact on the yield or selectivity of our developed reactions.<sup>[14]</sup>

The synthesis starts with the hydrogenation of (R)-BINOL **7** to H<sub>8</sub>-BINOL **12**. By using Pd/C, 80 °C and 80 bar H<sub>2</sub> the desired H<sub>8</sub>-BINOL could be isolated in quantitative yields after 12 h. By adding bromine to H<sub>8</sub>-BINOL **12** at -30 °C, the corresponding 3,3'-brominated H<sub>8</sub>-BINOL **13** could be isolated in 91% yield after only one crystallization step. Especially in large quantities this halogenation is much easier to achieve and higher yielding than the halogenation of the original BINOL. By using the procedure of Beller et al. (Pd(OAc)<sub>2</sub>, CataCXium A **16** as phosphine ligand) we could directly perform the Suzuki couplings to the H<sub>8</sub>-3,3'-arylated BINOLs **14a-h** in good to excellent yields between 71% and 95%, without the need for an O-protecting group. The final phosphoramidation step was performed as described above in a one pot fashion by subsequently adding POCl<sub>3</sub> and Tf-NH<sub>2</sub> to a solution of the 3,3'-arylated H<sub>8</sub>-BINOLs.

Overall this process is two steps shorter than the previously described synthesis and leads to excellent overall yields of H<sub>8</sub>-*N*-triflylphosphoramides **15a-l** between 37 and 85%.

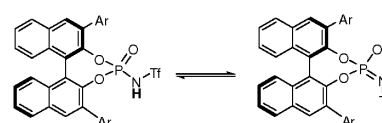
**Synthesis of H<sub>8</sub>-3,3'-silylated *N*-triflylphosphoramides:** For a greater diversity of the BINOL scaffold we were interested in the synthesis of the corresponding 3,3'-silylated derivatives. Here, a highly efficient route to the corresponding diols is well known.<sup>[15]</sup>



Scheme 6. Synthesis of 3,3'-silylated H<sub>8</sub>-BINOL-*N*-triflylphosphoramides.

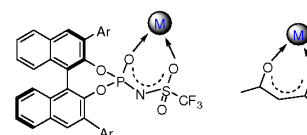
Starting from 3,3'-bromo H<sub>8</sub>-BINOL **13** the synthesis starts with the protection of both alcohols with either ClSiPh<sub>3</sub> or ClSiPh<sub>2</sub>Me as a protecting agent. The O-protected BINOL derivatives **17a** and **17b** were treated with tert-BuLi to initiate a Brook-type rearrangement to the desired 3,3'-silylated H<sub>8</sub>-BINOLs **18a** and **18b**, which could be easily phosphoramidated by the previous described procedure. While phosphoramidation of the sterically high demanding 3,3'-SiPh<sub>3</sub> derivative **19b** was straight forward with an isolated yield of 67%, phosphoramidation of the 3,3'-SiPh<sub>2</sub>Me substituted derivative **19a** could only be performed with 46% yield. The overall yields were 34% and 57% respectively.

**Crystal structure analysis of the 3,3'-2-Naphthyl substituted *N*-triflylphosphoramide **10b**:** Beside the synthesis of *N*-triflylphosphoramides, we were interested in their structural elucidation. In particular for their design it would be highly interesting, if the acidic proton is located at the sulfonamides nitrogen or at the phosphates oxygen. There was only one crystal structure known by this time published by Yamamoto et al. But their structure only showed a deprotonated *N*-triflylphosphoramide without mentioning the counterion. Thus we started our own crystallization experiments with various *N*-triflylphosphoramides. We were very pleased to find that the structure of 2-Naphthyl substituted *N*-triflylphosphoramide **10b** could be examined by x-ray crystallography.



Scheme 7. Equilibrium between *N*-triflylphosphoamide and *N*-triflylphosphorimide.

Unfortunately we could not observe the free acid as expected, but the calcium salt of **10b** [Ca(**10b**)<sub>2</sub>]. This was surprising for us, since there was no calcium present, neither during the last step of the synthesis, nor during the work up procedure. On the other hand *N*-triflylphosphoramides should have similar chelating properties than acetylacetonates and thus cation binding may be favoured.



Scheme 8. Chelating properties of *N*-triflylphosphoramides.

Important bond length and angles of this structure can be found in table 1. The P1-O3 bond length is 146.6 pm and therefore even shorter than a theoretical P=O double bond (152.0). The S1-O5 bond that seems to coordinate to the calcium atom is 145.0 pm and again shorter than a theoretical S=O double bond (150.0 pm). The non-coordinating S1-O4 bond length is 142.7 pm. Looking at these values, one could think about the S=O and P=O bond in its keto form.

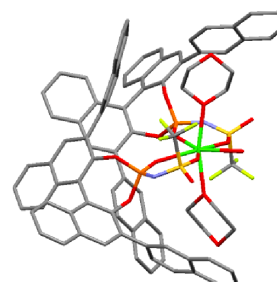


Figure 1. Crystal structure of Ca(**10b**)<sub>2</sub>.

However, the P1-N1 bond length (160.1 pm) and the S1-N1 length (153.7 pm) are both significantly shorter than the corresponding theoretical bond length for an N-X single bond (180.0 and 174 pm respectively), thus indicating a strong double bond character for both bonds. The calcium atom is pentagonal bipyramidal surrounded by two phosphoramides, one water molecule on the pentagonal site and by two dioxane molecules on the axial sites. The Ca1-O3 and Ca1-O5 bond length are 234.8 and 245.8 pm respectively.

Table 1. Selected bond length [pm] and angles [°] of **Ca(12b)**<sub>2</sub> as obtained by X-ray diffraction.

P1-O3	146.6	Ca1-O3	234.8
P1-N1	160.6	O3-P1-N1	120.06
P1-O2	160.6	P1-N1-S1	126.07
P1-O1	161.1	Ca1-O5-S1	142.49
S1-N1	153.7	Ca1-O3-P1	140.02
S1-O4	142.7	O5-Ca1-O3	73.57
S1-O5	145.0	N1-S1-C41	103.31
S1-C41	183.0	C1-C10/11-C20	54.93
Ca1-O5	245.8		

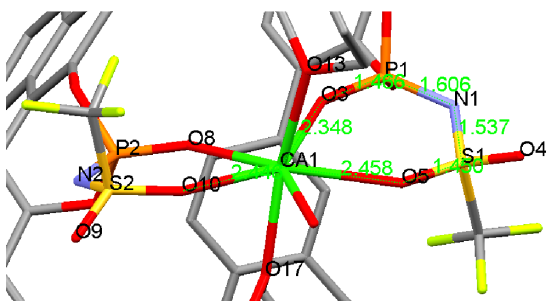


Figure 2. Coordination sphere of calcium.

**Crystal structure analysis of the H<sub>8</sub>-3,3'-PMP substituted *N*-triflylphosphoramidate **15h**:** Suitable single crystals for X-ray analysis could be obtained from catalyst **15h**. The asymmetric unit consists of two crystallographically independent molecules **15h** forming a dimeric unit. The molecular structure is shown in Figure 3. The *N*-triflyl functionalities of the two molecules building up the dimeric structures are facing each other, constructing a polar pocket. This pocket is held together via two hydrogen bonds and is shielded on the reverse side by two *p*-methoxyphenyl moieties, one from each molecule.

In contrast to the previously reported crystal structure of this class of Brønsted acid catalysts by Yamamoto et al. we could obtain single crystals which reveal that the actual catalyst is indeed the protonated *N*-triflylphosphoramidate. No metal ion as in the previously obtained

calcium salt is present in the crystal structure, demonstrating that the catalytically active species is definitely a protonated, highly acidic Brønsted acid. Furthermore, it shows that this proton can be located at the nitrogen atom and that there is no evidence for tautomerism between phosphoramidate and phosphorimide, at least in the solid state.

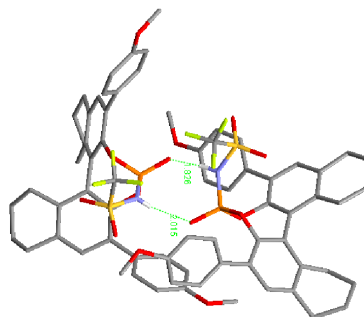


Figure 3. Crystal structure of the dimer of *N*-triflylphosphoramidate **15h**.

A comparison of bond lengths between the calcium salt and the free acid shows that both, the S-N and the P-N bonds, are significantly longer for the protonated *N*-triflylphosphoramidate. The S-N bond lengthens from 153.7 pm to 162.5 pm, the P-N bond from 160.6 pm to 167.1 pm. The bond lengthening is caused by the protonation that is disturbing the conjugation in the anion of the *N*-triflylphosphoramidate. Nevertheless S-N and P-N bonds are shorter than expected for the corresponding single bonds. S-O bonds are not involved in chelation of a metal ion or a proton; consequently all four S-O bonds are of almost identical length (1.42 Å).

Table 2. Selected bond length [pm] and angles [°] of **15h** as obtained by X-ray diffraction.

P1-O1	156.8 / 158.8	N1-H1-O3A	167.91
P1-O2	158.0 / 157.0	N1A-H1A-O3	169.54
P1-O3	146.0 / 146.3	P1-O3-H1A	129.05
P1-N1	167.7 / 167.1	P1A-O3A-H1	133.43
S1-N1	162.5 / 161.1	P1-N1-S1	133.80 / 132.07
S1=O2S	142.8	C11-C12-C2-C1	56.29 / 54.64
N1...O3A	270.1	C13-C12-C2-C3	60.21 / 60.78
N1A...O3	272.2		

The length of the P=O double bond is 1.46 Å for both molecules of the dimer, which is similar to the length of the P=O double bond in the calcium salt or the P=O double bond in the previously disclosed BINOL-Phosphate, suggesting that there is no significant lengthening of the P=O double bond due to the formation of the dimer.

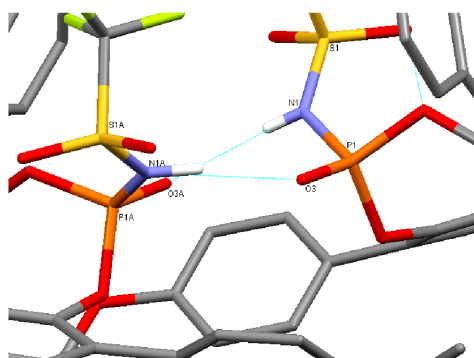


Figure 4. Close-up view of the two hydrogen bonds forming the polar cavity/dimer.

The acidic proton is involved in a hydrogen bond with the Lewis-basic P=O functionality of the second *N*-triflylphosphoramidate within the asymmetric unit (figure 4). Each molecule acts as a hydrogen bond donor and acceptor. The corresponding  $N_{(H)}\cdots O$  distance is 270.1 pm respectively 272.2 pm indicating that there is a rather short and strong hydrogen bond compared to hydrogen bondings found in the Cambridge Crystal Structure Database (figure 5).

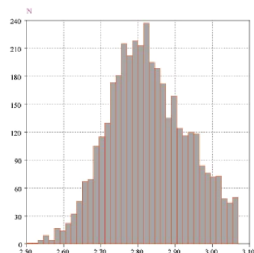


Figure 5. diagram showing the length of hydrogen bonding for (P=O)...(H)-N. Data was obtained using the Cambridge database (September 2009). No restrictions were made for the crystal data.

Hydrogen bond angles are for the P=O...H(N) dihedral angle  $129.05^\circ$  respectively  $133.43^\circ$ . The corresponding (P=O)...H-N dihedral angles are  $169.05^\circ$  and  $167.91^\circ$ . The latter is a rather obtuse angle, comparing to previously reported angles for a (P=O)...H-N hydrogen bond (scheme 3, right).

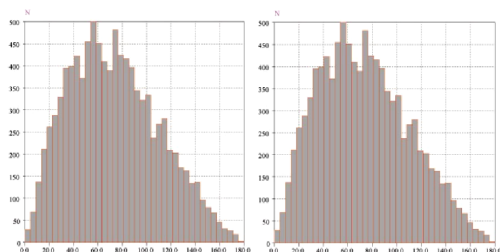


Figure 6. Left: diagram showing the bond angle for P=O...H(N). Right: diagram showing the bond angle for (P=O)...H-N. Data was obtained using the Cambridge database (September 2009). No restrictions were made for the crystal data.

Previous reports state, that higher enantioselectivities can be achieved using the sterically more demanding H<sub>8</sub>-BINOL scaffold instead of the unsaturated BINOL scaffold. The greater steric demand is reported to be due to the greater torsion angle of the H<sub>8</sub>-BINOL scaffold. Yet, a close look at the crystal structure reveals that, comparing the H<sub>8</sub>-Binaphthyl moiety of **15h** with the BINOL moiety of **12b**, both form almost the same torsion angle in the binaphthyl backbone. There is a slightly smaller torsion angle for the unsaturated BINOL system comparing the 7-membered rings bridging the two naphthyl moieties.

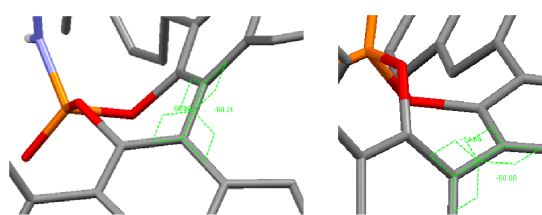


Figure 7. Left: Torsion angle of the binaphthyl backbone for **15h**, Right: Torsion angle of the binaphthyl backbone for [Ca(**12b**)<sub>2</sub>]

**EDX-Measurements of 15h:** Just as in case of the 2-Naphtyl substituted calcium salt of **12b**, we recognized for the PMP-substituted *N*-triflylphosphoramidate **15h** a change in consistency and color of the final product before and after the last washing procedure with 5N HCl. In order to proof whether this washing step removes putative metal-impurities such as calcium, we used x-ray emission techniques and measured EDX-spectra (energy dispersive X-ray spectroscopy) of both samples (figure 8).

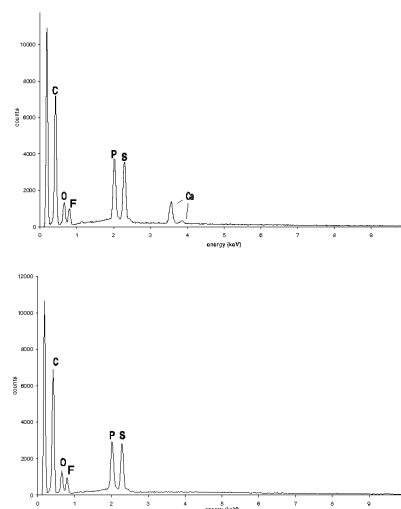


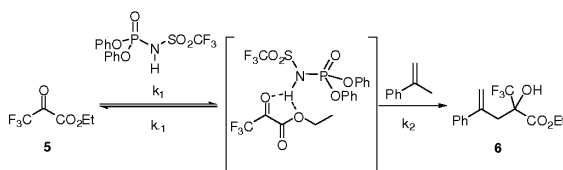
Figure 8: EDX-Spectra of H<sub>8</sub>-N-triflylphosphoramidate **15h** before (upper spectrum) and after washing with 5 N HCl (lower spectrum).

The upper spectra in figure 8 shows the EDX-spectrum of a sample before and the lower spectra shows a sample after the final HCl washing procedure. As expected, in the upper spectra one observes the carbon K<sub>α</sub>-peak at 0.28 keV, the oxygen K<sub>α</sub>-peak at 0.52 keV,

the fluorine  $K_{\alpha}$ -peak at 0.67 keV, the phosphorous  $K_{\alpha}$ -peak at 2.01 and the sulfur  $K_{\alpha}$ -peak at 2.30 keV. Furthermore, we observed calcium  $K_{\alpha}$  and  $K_{\beta}$ -peaks at 3.69 and 4.01 keV respectively. The P:S:Ca ratio is 2:2:1, which is in total agreement with our previous observed x-ray structure of the calcium salt of **12b**. Since there are no calcium ions present during the whole synthetic procedure of *N*-triflylphosphoramides, they must be capable of catching calcium cations out of the silica gel used for the final column chromatography.

Nevertheless, we were pleased to find, that after shaking the calcium salt of **15h** with 5N HCl two times, no calcium could be detected in the sample anymore. And, which is even more important, we couldn't detect any other heavy metal impurities on a ppm level such as Pd, Rh or Ru. Even with TXRF (total x-ray reflection fluorescence), a method that is much more sensitive than EDX, no heavy metals were found in our samples. Therefore we can claim that our synthesized *N*-triflylphosphoramides do not contain any metal impurities at all and their mode of activation must be mediated through their highly acidic proton.

**Kinetic Studies of the *N*-triflylphosphoramide catalyzed ene-reaction:** In addition to our studies on the structure and properties of this new class of highly acidic *N*-triflylphosphoramides, we were interested in finding out whether these catalysts react, obeying to the kinetic laws of either general or specific acid catalysis. We decided to investigate the reaction kinetics of the recently disclosed carbonyl ene reaction because it is a two-component reaction in which the trifluoropyruvic ester **5** and  $\alpha$ -methyl-styrene react in a clearly defined manner and thus making the reaction easily observable via NMR spectroscopy. Additionally general reaction conditions, such as reaction time, solvent and temperature are suited for good resolved NMR spectra. For the reaction mechanism we propose that upon activation of the trifluoropyruvic ester by the *N*-triflylphosphoramide a nucleophilic attack by the  $\alpha$ -methyl-styrene takes place, releasing the *N*-triflylphosphoramide and forming the  $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -trifluoromethylester **6**.



Scheme 9. Proposed reaction mechanism for the Carbonyl ene reaction

Depending on the relative reaction rates, the present catalysis represents general- or specific acid catalyzed kinetics. In the case of a specific acid catalysis  $k_1$  is fast and the addition of the nucleophile to the active complex is the rate-determining step, thus one would observe a reaction kinetic that is independent of the acid concentration, whereas in the general acid catalyzed reaction the concentration of the acid would be involved in the rate determining step.

First the background reaction was monitored by the consumption of the pyruvic ethylester and we were happy to find out, that the background reaction took place only slowly. In further experiments we ran the same reaction with 2, 5 and 10 mol% of catalyst.

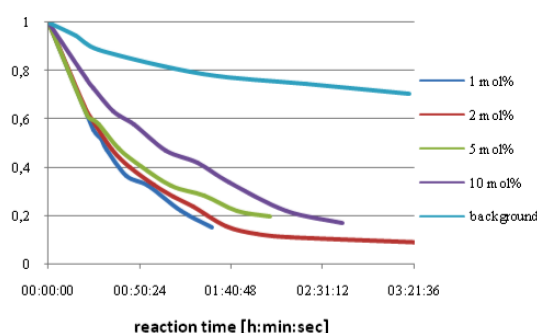


Figure 12. Reaction kinetics for the carbonyl ene reaction using different catalyst loadings.

The observed reaction kinetics suggest, that the effect of catalyst loading is only minimal. Reactions performed with 1, 2 and 5 mol% of catalyst react with almost the same reaction constants. Whereas the reaction, carried out with 10 mol% of catalyst surprisingly appears to be significantly slower than the ones with lower catalyst loadings. This might be due to concentration effects, hence dimerization of this sterically not demanding achiral catalyst can occur and consequently catalytic activity drops.

Similar reaction constants indicate that the concentration of the Brønsted acid has no effect on the reaction kinetics, meaning that a specific acid catalyzed reaction takes place. Thus the rate-determining step is the addition of the  $\alpha$ -methyl-styrene to the activated pyruvic ester.

## Conclusion

In conclusion we have established a new route to easy accessible  $H_8$ -BINOL *N*-triflylphosphoramides. Crystal structure analysis and EDX measurements definitely proofed, that these highly acidic Brønsted acids are free of any metal impurities. Furthermore, kinetic studies of the *N*-triflylphosphoramide catalyzed ene reaction strongly indicates specific acid catalysis as activation mode, and thus these Brønsted acids seem to be strong enough for a carbonyl protonation. Acidity measurements as well as further NMR-studies in solution will be part of further experiments.

## Experimental Section

**General:** Unless otherwise noted, all commercially available compounds were used as provided without further purification. Solvents for chromatography were technical grade and distilled prior to use. Dichloromethane and Propionitrile used in reaction was reagent grade and distilled from  $CaH_2$ . Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on Merck silica gel aluminium plates with F-254 indicator, visualised by irradiation with UV light. Column chromatography was performed using silica gel Merck 60 (particle size 0.063-0.2 mm). Solvent mixtures are understood as volume/volume.  $^1H$ -NMR and  $^{13}C$ -NMR were recorded on a Bruker AM 250 spectrometer or a Bruker AV 300 in  $CDCl_3$ . Data are reported in the following order: chemical shift ( $\delta$ ) in ppm; multiplicities are indicated, s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet); coupling constants ( $J$ ) are in Hertz (Hz). Mass spectra (MS-ESI) were conducted on ESI-MS: VG-Platform II (Fisons Instruments). Mass spectra (MS-EI, 70 eV) were conducted on GC-MS Shimadzu QP2010 (column: Equity@-5, length  $\times$  I.D. 30 m  $\times$  0.25 mm, df 0.25  $\mu$ m, lot # 28089-U, Supelco) IR spectra were recorded on a Jasco FT/IR-420 spectrometer and are reported in terms of frequency of absorption ( $cm^{-1}$ ). Optical rotations were measured on a Perkin Elmer 241 polarimeter.

**Hydrogenation of (R)-BINOL 7 to (R)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (H<sub>8</sub>-R)-BINOL 12:** 10 g (35 mmol) (R)-BINOL and 5 g Pd/C (5 Wt% Pd / 59.5 Wt% H<sub>2</sub>O) were suspended in 80 ml ethanol and stirred for 20 h under 80 bar H<sub>2</sub> pressure at 90 °C in an autoclave. After the hydrogenation was finished, the crude suspension was filtered over celite and subsequently filtered over a short plug of silica gel to provide H<sub>8</sub>-R)-BINOL **12** as white powder in quantitative yields (99%, 10.2 g). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.86-2.71 (m, 4H), 2.42-2.13 (m, 4H), 1.85-1.66 (m, 8H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 151.4, 137.2, 131.1, 130.2, 118.9, 113.0, 29.3, 27.2, 23.1, 23.0; MS (EI): 294.1 (100) [M]<sup>+</sup>; 295.1 (22) [M]<sup>+</sup>.

**Bromination of H<sub>8</sub>-R)-BINOL 12 to 3,3'-dibromo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol 13:** 15 g (51 mmol) **12** were dissolved in 280 ml dichloromethane and the solution was cooled -30 °C. 5.7 ml (112 mmol) Br<sub>2</sub> were added. The reaction mixture was stirred for 30 min at -30 °C and subsequently treated with 250 ml of a saturated Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> solution. The suspension was warmed up to rt and stirred for additional 60 min. The organic layer was separated; the aqueous phase washed two times with dichloromethane, the combined organic layers washed again with sat. NaHCO<sub>3</sub> solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum to yield a yellow foam. The crude mixture was recrystallized from heptane to yield 21.02 g (91%) of **13** as colorless crystals. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.31 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.79 (t, 4H, *J* = 4.2 Hz), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 8H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 147.2, 136.8, 132.6, 131.5, 122.2, 107.2; MS (EI): 371.0 (9) [M-Br]<sup>+</sup>; 372.1 (7) [M-Br]<sup>+</sup>; 373.0 [M-Br]<sup>+</sup>; 374 [M-Br]<sup>+</sup>; 292.1 [M-Br]<sub>2</sub><sup>+</sup>; MS (ESI): 449.1 (54) [M-H]<sup>+</sup>; 450.1 (14) [M-H]<sup>+</sup>; 451.1 (100) [M-H]<sup>+</sup>; 452.1 (22) [M-H]<sup>+</sup>; 453.0 (53) [M-H]<sup>+</sup>.

**Suzuki Coupling of 13 to 3,3'-di(biphenyl-4-yl)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol 14d:** 4.1 g (9 mmol) **13** and 5.4 g (27 mmol) 4-biphenyl boronic acid were suspended in a mixture of 90 ml glycol ether and 45 ml of 1M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The suspension was degassed several times and under argon atmosphere 81 mg (0.36 mmol, 4 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub> and 162 mg (0.45 mmol, 5 mol%) of CataCXium A [P(Ad)<sub>2</sub>(Bu)] were added. The mixture was refluxed under argon atmosphere for 24h. After the reaction was finished, the reaction mixture was cooled down to rt, triturated with dichloromethane and the organic layer was separated. The aqueous phase was washed two times with dichloromethane. The combined organic layers were washed with sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum. The crude oil was purified via flash chromatography (silica gel, hexane to hexane / dichloromethane 2:1) to yield 4.9 g (8.2 mmol, 90%) of a white powder. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.84-7.69 (m, 12H), 7.58-7.49 (m, 4H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.30 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 4H), 2.59-2.46 (m, 2H), 2.44-2.29 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 8H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 148.3, 141.0, 139.9, 136.9, 136.8, 131.8, 130.4, 129.7, 128.8, 127.3, 127.2, 125.7, 120.1, 29.4, 27.3, 23.2, 23.1; ESI-MS 597.1 (100) [M-H]<sup>+</sup>; 597.7 (61) [M-H]<sup>+</sup>; 598.3 (27) [M-H]<sup>+</sup>; 598.9 (44) [M-H]<sup>+</sup>.

**Synthesis of H<sub>8</sub>-N-triflylphosphoramides:** 1 g (1.8 mmol) **14a** was dissolved in 15 ml of dry dichloromethane and cooled down to 0 °C under argon atmosphere. 1.81 ml (12.8 mmol, 7 eq) triethylamine, 2.26 mmol (1.2 eq) POCl<sub>3</sub> and 447 mg (3.7 mmol, 2 eq) DMAP were added. The reaction mixture was stirred for 2 h at rt. 681 mg (4.6 mmol, 2.5 eq) Tf-NH<sub>2</sub> and 8 ml of dry propionitrile were added and the reaction mixture was refluxed at 85 °C for 4 h. The solution was cooled down to rt, quenched with water and additionally stirred for 1 h. The solution was extracted three times with diethylether, the organic layers were combined, washed once with sat. NaHCO<sub>3</sub> solution, twice with 5 N HCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under vacuum. The crude product (yellow oil) was purified by flash chromatography (hexane / dichloromethane / diethylether 1:1:0.5) to yield a white solid. This solid was dissolved in dichloromethane and again washed two times with 5 N HCl to yield 1.2 g (89%) of **15a** as white foam. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.92-7.63 (m, 4H), 7.62-7.32 (m, 8H), 7.32-7.03 (m, 4H), 5.04 (bs, 1H), 3.00-2.79 (m, 5H), 2.61-2.44 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 1H), 2.03-1.67 (m, 8H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 133.2, 133.1, 132.4, 131.9, 131.7, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 126.0, 126.0, 125.9, 125.8, 125.8, 125.5, 125.5, 124.9, 44.9, 29.3, 29.3, 28.1, 28.0, 22.7, 22.6, 22.59; <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -78.70; <sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -3.01; IR (KBr) *v* = 3442 (b), 2932, 1294, 1197, 1088, 956, 892, 779, 607 cm<sup>-1</sup>; m.p.: 254 - 258 °C; ESI-MS: 738.7 (100) [M-H]<sup>+</sup>; 739.5 (47) [M-H]<sup>+</sup>; 740.7 (16) [M-H]<sup>+</sup>; α<sub>D</sub><sup>20</sup> = -221.2 ° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

**15b:** white foam; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.95-7.85 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.64-7.52 (m, 4H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 5H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.29 (bs, 1H), 2.92-2.80 (m, 3H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.24-2.07 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 6H), 1.68-1.49 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 137.8, 133.3, 133.1, 132.7, 132.5, 131.8, 131.6, 131.5, 128.9, 128.6, 128.3, 128.3, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 125.9, 45.5, 29.3, 27.9, 22.7, 22.6, 22.5; <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -78.48; <sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -5.63; IR (KBr) *v* = 3444 (b), 2932, 1440, 1289, 1198, 1095, 964, 945, 903, 818, 751, 614 cm<sup>-1</sup>; m.p.: 200 - 203 °C; ESI-MS: 738.6 (100) [M-H]<sup>+</sup>; 739.7 (48) [M-H]<sup>+</sup>; 740.6 (16) [M-H]<sup>+</sup>; α<sub>D</sub><sup>20</sup> = -284.0 ° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**15c:** white foam; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.53-7.40 (m, 4H), 7.35-7.10 (m, 8H), 4.33 (s, 1H), 2.86-2.74 (m, 3H), 2.71-2.51 (m, 3H), 2.36-2.19 (m, 2H), 1.83-1.67 (m, 6H), 1.62-1.47 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 142.8, 142.6, 137.9, 137.8, 136.7, 136.7, 135.9, 135.8, 131.7, 131.6, 131.3, 131.1, 129.9, 129.6, 128.2, 128.0, 127.4, 127.3, 127.2, 45.7, 45.7, 29.3, 29.2, 27.9, 22.6, 22.6, 22.5, 22.4; <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -78.43; <sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -4.48; IR (KBr) *v* = 3443, 2933, 1448, 1292, 1200, 1096, 960, 887, 700, 605 cm<sup>-1</sup>; m.p.: 155 - 159 °C; ESI-MS: 638.5 (100) [M-H]<sup>+</sup>; 639.5 (36) [M-H]<sup>+</sup>; 640.5 (12) [M-H]<sup>+</sup>; α<sub>D</sub><sup>20</sup> = -235.8 ° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**15d:** white foam; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.61-7.38 (m, 12H), 7.34-7.12 (m, 8H), 2.88-2.76 (m, 3H), 2.72-2.44 (m, 3H), 2.40-2.20 (m, 2H), 1.86-1.69 (m, 6H), 1.63-1.48 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 140.8, 131.2, 131.2, 130.2, 129.9, 129.6, 128.7, 128.7, 127.3, 127.2, 127.1, 127.1, 127.0, 127.0, 126.9, 126.6, 29.3, 29.3, 27.9, 22.6, 22.6, 22.5, 22.5; <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -78.20; <sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -5.4; IR (KBr) *v* = 3438 (b), 2932, 1489, 1448, 1428, 1293, 1198, 1095, 959, 888, 766, 698, 608 cm<sup>-1</sup>; m.p.: 250 - 254 °C; ESI-MS: 790.8 (100) [M-H]<sup>+</sup>; 791.8 (45) [M-H]<sup>+</sup>; 792.9 (16) [M-H]<sup>+</sup>; α<sub>D</sub><sup>20</sup> = -263.4 ° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**15e:** white foam; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.81-8.40 (m, 4H), 8.11-7.01 (m, 16H), 4.86 (bs, 1H), 3.04-2.68 (m, 4H), 2.62-2.33 (m, 2H), 2.12-1.61 (m, 10H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 132.5, 130.2, 130.1, 130.1, 130.0, 130.0, 130.0, 129.9, 129.6, 129.6, 128.8, 126.7, 126.7, 126.6, 126.6, 126.6, 126.6, 126.6, 126.5, 126.5, 126.5, 126.4, 126.4, 126.4, 126.4, 126.4, 126.4, 126.3, 126.3, 126.1, 126.1, 122.5, 122.5, 122.0, 29.3, 29.3, 28.1, 22.7, 22.7, 22.6, 22.6, 22.6, 22.5; <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 78.88; <sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -3.4, -4.4; IR (KBr) *v* = 3445 (b), 2930, 1624, 1450, 1422, 1301, 1194, 1087, 951, 888, 727, 617 cm<sup>-1</sup>; m.p.: 240 - 246 °C; ESI-MS: 838.6 (100) [M-H]<sup>+</sup>; 839.7 (37) [M-H]<sup>+</sup>; α<sub>D</sub><sup>20</sup> = -106.1 ° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**15f:** white foam; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.97 (m, 4H), 7.83 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.25 (bs, 2H), 2.94 (q, *J* = 6.6 Hz, 4H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 6H), 1.60-1.80 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 140.7, 140.6, 140.3, 140.0, 138.0, 137.7, 137.6, 132.1, 131.9, 131.6, 131.5, 129.9, 129.5, 128.9, 126.6, 126.5, 125.0, 121.5, 121.4, 29.1, 29.1, 27.9, 22.1; <sup>19</sup>F-NMR (282.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -62.9, -63.0, -77.8, -79.0; <sup>31</sup>P-NMR (121.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -7.3; IR (KBr) *v* = 3392, 3281, 2943, 1389, 1375, 1279, 1188, 1136, 897, 682, 617 cm<sup>-1</sup>; m.p.: 188 - 192 °C; ESI-MS: 910.7 (100) [M-H]<sup>+</sup>; 911.7 (40) [M-H]<sup>+</sup>; 912.7 (12) [M-H]<sup>+</sup>; α<sub>D</sub><sup>20</sup> = -134.9 ° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**15g:** white foam; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.70-7.10 m (6H), 5.2 (bs, 1H), 2.60-2.90 (m, 6H), 2.25-2.45 (m, 5H), 2.25 (m, 5H), 1.95-2.15 (m, 9H), 1.61-1.90 (m, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 143.1, 137.3, 137.2, 136.0, 132.5, 132.3, 130.2, 129.4, 128.9, 128.1, 127.8, 126.3, 126.1, 29.2, 27.8, 27.8, 22.6, 22.5, 21.3, 21.0, 20.8, 20.3, 20.0; <sup>19</sup>F-NMR (282.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -77.6, -79.6; <sup>31</sup>P-NMR (121.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.70, -6.75; IR (KBr) *v* = 3444, 2928, 1451, 1287, 1198, 964, 882, 610 cm<sup>-1</sup>; m.p.: 200 - 205 °C; ESI-MS: 722.5 (100) [M-H]<sup>+</sup>; 723.5 (41) [M-H]<sup>+</sup>; α<sub>D</sub><sup>20</sup> = -57.1 ° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**15h:** white foam; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.40-7.50 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.94 (m, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (m, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.40 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.8-3.0 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.2-2.5 (m, 2H), 1.65-1.9 (m, 6H), 1.5-1.65 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 159.4, 159.1, 142.2, 141.3, 137.9, 137.2, 136.6, 136.2, 131.6, 131.4, 131.0, 130.8, 130.6, 128.5, 128.2, 126.7, 126.5, 114.2, 113.2, 55.2, 55.1, 29.2, 27.7, 22.5; <sup>19</sup>F-NMR (282.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -77.4; <sup>31</sup>P-NMR (121.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -7.8 IR (KBr) *v* = 3445, 2934, 1610, 1516, 1434, 1289, 1247, 1200, 959, 889, 833, 607, 571 cm<sup>-1</sup>; m.p.: 250 - 253 °C; ESI-MS: 698.6 (100) [M-H]<sup>+</sup>; 699.5 (39) [M-H]<sup>+</sup>; 700.5 (13) [M-H]<sup>+</sup>; α<sub>D</sub><sup>20</sup> = -215.8 ° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**15i:** white foam; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.49-7.39 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.19-7.05 (m, 6H), 5.97 (bs, 1H), 2.88-2.70 (m, 2H), 2.70-2.47 (m, 4H), 2.33-2.16 (m, 2H), 1.82-1.63 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 143.0, 142.9, 142.5, 142.3, 137.7, 137.7, 137.6, 137.6, 136.9, 136.9, 135.6, 135.6, 135.6, 131.8, 131.8, 131.8, 131.7, 131.3, 131.2, 130.9, 130.9, 129.9, 129.6, 128.1, 127.9, 127.4, 127.4, 127.2, 127.1, 126.9, 126.9, 45.7, 29.3, 29.2, 27.9, 27.8, 22.7, 22.6, 22.6, 22.5; <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -80.87, -112.13, -121.37, -126.07; <sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -4.43; IR (KBr) *v* = 3445 (b), 2933, 1453, 1304, 1197, 1155, 1135, 958, 886, 699 cm<sup>-1</sup>; m.p.: 216 - 220 °C; ESI-MS: 788.6 (100) [M-H]<sup>+</sup>; 789.6 (40) [M-H]<sup>+</sup>; 790.5 (13) [M-H]<sup>+</sup>; 791.5 (3) [M-H]<sup>+</sup>; α<sub>D</sub><sup>20</sup> = -149.6 ° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**15j:** white foam; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.51-7.40 (m, 4H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.22-7.06 (m, 6H), 5.35 (bs, 1H), 2.91-2.72 (m, 2H), 2.72-2.50 (m, 4H), 2.37-2.17 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 6H), 1.64-1.41 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 142.9, 142.8, 142.3, 142.2, 137.8, 137.8, 137.6, 137.6, 136.8, 136.8, 136.8, 135.8, 135.7, 135.6, 131.8, 131.8, 131.3, 131.3, 131.1, 131.0, 129.9, 129.6, 128.2, 127.9, 127.3, 127.3, 127.3, 127.1, 126.8, 126.8, 45.6, 29.3, 29.2, 27.9, 22.7, 22.6, 22.5; <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -70.13, -71.90, -80.86, -111.76, -120.36, -121.80, -122.78, -126.16; <sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -4.79; IR (KBr) *v* = 2937, 1450, 1202, 1154, 960, 887, 700 cm<sup>-1</sup>; m.p.: 119 - 123 °C; ESI-MS: 988.8 (100) [M-H]<sup>+</sup>; 989.7 (44) [M-H]<sup>+</sup>; 990.7 (15) [M-H]<sup>+</sup>; 991.6 (4) [M-H]<sup>+</sup>; α<sub>D</sub><sup>20</sup> = -139 ° (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**15k:** white foam;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.50-7.42 (m, 4H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.07-6.93 (m, 4H), 2.88-2.72 (m, 4H), 2.72-2.50 (m, 2H), 2.41-2.26 (m, 1H), 2.22-2.06 (m, 1H), 1.85-1.44 (m, 8H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 138.3, 138.2, 137.7, 137.6, 136.5, 136.5, 136.4, 136.2, 136.0, 135.9, 131.8, 131.8, 131.7, 131.6, 131.5, 131.5, 129.8, 129.4, 128.7, 127.9, 127.8, 127.7, 127.2, 125.7, 125.7, 29.2, 29.2, 27.9, 27.8, 22.6, 22.5, 22.4, 22.4;  $^{19}\text{F-NMR}$  (282.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -63.28;  $^{31}\text{P-NMR}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -6.76; IR (KBr)  $\nu$  = 2933, 1449, 1407, 1322, 1172, 1133, 1063, 973, 700, 598  $\text{cm}^{-1}$ ; m.p.: 158 - 161  $^\circ\text{C}$ ; ESI-MS: 714.6 (100) [M-H] $^-$ ;  $\alpha_D^{20}$  = -218.2  $^\circ$  (c = 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**15l:** white foam;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.42 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.5 (br, 1H), 2.7-2.9 (m, 4H), 2.45-2.6 (m, 2H), 2.15-2.3 (m, 2H), 1.7-1.85 (m, 6H), 1.45-1.65 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 142.4, 142.2, 141.6, 141.5, 138.4, 138.4, 138.1, 138.1, 138.1, 138.0, 137.9, 134.0, 133.9, 133.9, 133.9, 127.0, 126.9, 126.8, 126.7, 112.3, 112.2, 111.7, 111.6, 28.9, 28.8, 27.6, 27.6, 22.1, 22.0, 21.9;  $^{19}\text{F-NMR}$  (282.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -76.9, -78.9;  $^{31}\text{P-NMR}$  (121.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -6.2; IR (KBr)  $\nu$  = 3444, 2936, 1281, 1205, 1096, 961, 877, 612  $\text{cm}^{-1}$ ; m.p.: 141 - 144  $^\circ\text{C}$ ; ESI-MS: 642.2 (48) [M-H] $^-$ , 644.2 (100) [M-H] $^-$ , 646.2 (57) [M-H] $^-$ , 647.2 (13) [M-H] $^-$ ;  $\alpha_D^{20}$  = -264.7  $^\circ$  (C = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Silyl Protection of 13 to 17b:** 3,3'- $\text{H}_8$ -BINOL **13** (1 g, 2.2 mmol) and triphenylchlorosilane (2.4 g, 7.9 mmol) were dissolved in 40 ml of a 1:1 mixture of dry chloroform and DMF and heated to 90  $^\circ\text{C}$ . After 2 h further 0.5 g of triphenylchlorosilane were added and the reaction mixture was stirred for 12 h at 90  $^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. The solution was cooled to rt, triturated with 40 ml sat.  $\text{NaHCO}_3$ -solution and stirred for 30 minutes. The crude mixture was washed two times with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (hexane / dichloromethane 5:1) to yield 1.91 g (89%) of **17b** as white foam.  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.42-7.28 (m, 19H), 7.20-7.11 (m, 11H), 6.99 (s, 2H), 2.67-2.50 (m, 2H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.13-1.94 (m, 4H), 1.59-1.29 (m, 8H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 147.4, 136.2, 135.4, 135.4, 134.9, 133.3, 132.4, 130.3, 129.5, 127.9, 127.4, 111.7, 28.9, 27.5, 22.7, 22.4; ESI-MS: 986.4 (6) [M+ $\text{NH}_4$ ] $^+$ .

**Rearrangement of 17b to 18b:** The silyl-protected BINOL **17b** (1.7 g, 1.8 mmol) was dissolved in 30 ml abs. THF and cooled to 0  $^\circ\text{C}$ . Under argon atmosphere 3.7 ml (5.6 mmol, 3.2 eq.) of a 1.5 molar  $t\text{-BuLi}$  solution in THF was added within 5 min. The ice bath was removed and the solution was stirred for 45 min at rt. The reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  and washed two times with dichloromethane. The organic layers were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated under vacuum to yield 1.4 g (99%) of **18b** as white foam. The crude product could directly be used for the final phosphoramidation step.  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.75-7.59 (m, 12H), 7.51-7.36 (m, 18H), 7.00 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 2.71-2.59 (m, 4H), 2.48-2.34 (m, 4H), 1.83-1.71 (m, 8H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 156.2, 140.1, 136.3, 134.7, 130.1, 129.4, 127.8, 118.9, 117.2, 34.7, 31.7, 29.2, 27.5, 26.9, 25.4, 22.7, 20.8. ESI-MS: 810.0 (100) [M-H] $^-$ , 811.0 (69) [M-H] $^-$ , 811.7 (27) [M-H] $^-$ .

**19a:** white foam;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.59-7.46 (m, 4H), 7.39-7.05 (m, 18H), 4.80 (bs, 1H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.64-2.40 (m, 4H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.76-1.44 (m, 8H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 140.4, 139.3, 137.9, 136.2, 135.8, 135.7, 135.7, 135.6, 135.6, 135.5, 135.4, 135.2, 134.9, 129.9, 129.9, 129.3, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.6, 125.3, 29.1, 27.9, 27.8, 22.5, 22.4, 22.3;  $^{19}\text{F-NMR}$  (282.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -77.3;  $^{31}\text{P-NMR}$  (121.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -9.2; IR (neat)  $\nu$  = 3445, 2934, 1428, 1282, 1195, 1110, 1080, 962, 789, 735, 611  $\text{cm}^{-1}$ ; m.p.: 130 - 133  $^\circ\text{C}$ ; ESI-MS: 878.8 (100) [M-H] $^-$ , 880.7 (22) [M-H] $^-$ , 881.7 (9) [M-H] $^-$ ;  $\alpha_D^{20}$  = -159.8  $^\circ$  (C = 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**19b:** white foam;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.57-7.50 (m, 6H), 7.48-7.40 (m, 6H), 7.35-7.16 (m, 19H), 6.96 (s, 1H), 3.19 (bs, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.63-2.46 (m, 4H), 2.35-2.11 (m, 2H), 1.82-1.47 (m, 8H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 150.5, 150.5, 141.6, 141.5, 140.8, 140.7, 140.2, 140.1, 139.4, 139.4, 136.8, 136.5, 136.4, 136.4, 135.6, 135.5, 135.4, 135.3, 133.5, 133.2, 129.9, 129.4, 128.2, 127.6, 127.6, 126.5, 126.4, 125.7, 122.3, 122.8, 121.5, 121.4, 29.1, 28.0, 27.9, 22.6, 22.5, 22.4;  $^{19}\text{F-NMR}$  (282.2 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -77.9;  $^{31}\text{P-NMR}$  (121.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -10.8; IR (KBr)  $\nu$  = 3445, 2933, 1428, 1302, 1197, 1107, 975, 912, 701, 612  $\text{cm}^{-1}$ ; m.p.: 160 - 163  $^\circ\text{C}$ ; ESI-MS: 1002.5 (21) [M-H] $^-$ , 1003.2 (26) [M-H] $^-$ , 1003.9 (14) [M-H] $^-$ , 1005.1 [M-H] $^-$ ;  $\alpha_D^{20}$  = -159.0  $^\circ$  (C = 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Acknowledgements

We acknowledge Degussa AG for generous support and the Fonds der Chemischen Industrie for a stipend to B.J.N. and R.M.K.

- [1] chiral BINOL-phosphates were first examined by Terada and Akiyama: (1) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357. (2) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568.#

- [2] The  $\text{pK}_a$  of diethylphosphate is 1.3.
- [3] Reviews on Brønsted acid catalysis (1) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758. (2) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010. (3) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520-1543. (4) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743.
- [4] There are meanwhile two examples of a phosphate-catalyzed carbonyl-activation known: (1) S. Xu, Z. Wang, X. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2840-2843. (2) M. Terada, K. Soga, N. Momiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4122-4125.
- [5] (1) Koppel, I. A.; Burk, P.; Koppel, I.; Leito, I.; Sonoda, T.; Mishima, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5114-5124. (2) Koppel, I. A.; Koppel, J.; Leito, I.; Koppel, I.; Mishima, M.; Yagupolskii, L. M. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2* **2001**, 229-232. (3) (1) Yagupolskii, L. M.; Petrik, V. N.; Kondratenko, N. V.; Soovali, L.; Kaljurand, I.; Leito, I.; Koppel, I. A. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2* **2002**, 1950-1955.
- [6]  $\text{pK}_a$  of amidated phosphoric acid B. T. Burlingham, T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7561-7567.
- [7] (1) Yamamoto SA Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626-9627.
- [8] M. Rueping, W. Jeawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097-2100.
- [9] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. A. Moreth, M. Bolte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593-596.
- [10] M. Rueping, T. Theissmann, A. Kuenkel, R. Koenigs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6798-6801.
- [11] Further examples of  $N$ -triflylphosphoramides in enantioselective catalysis: (1) Jiao, P.; Nakashima, D.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411-2413. (2) D. Enders, A. A. Narine, F. Toulgoat, T. Bisschops *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5661-5665.
- [12] Bromination of  $\text{H}_8$ -BINOL: N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094-12095.
- [13] Direct Suzuki coupling of  $\text{H}_8$ -BINOL M. Bartoszek, M. Beller, J. Deutsch, M. Klawonn, A. Kockritz, N. Nemati, A. Pews-Davtyan, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1316-1322.
- [14] M. Rueping, E. Sugiono, T. Theissmann, A. Kuenkel, A. Kockritz, A. Pews-Davtyan, N. Nemati, M. Beller, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1065-1068. (2) N. V. Sewgobind, M. J. Wanner, S. Ingemann, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6405-6408.
- [15] N. V. Sewgobind, M. J. Wanner, S. Ingemann, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6405-6408.



---

**Lebenslauf**

---

Name	Boris Johannes Nachtsheim
Geburtsdatum	24.06.1981
Geburtsort	Andernach am Rhein
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet mit Magdalena Nachtsheim, geborene Karrasch
Eltern	Ludwig Nachtsheim Ingrid Nachtsheim, geborene Ries

**Schulische Ausbildung**

---

08/1987 – 08/1991	Grundschule, Karmelitorschule Frankfurt
09/1991 – 07/2000	Carl-Schurz-Gymnasium Frankfurt Sachsenhausen Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

**Zivildienst**

---

09/2000 - 07/2001	Malteser Hilfsdienst Frankfurt
-------------------	--------------------------------

## Studium

---

- 10/2001 - 01/2006      Chemiestudium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
- 06/2005 - 01/2006      Diplomarbeit (mit Auszeichnung)  
- Thema: „Entwicklung neuer Metall- und Organokatalysatoren und deren Anwendung in der Organischen Synthese“
- Seit 01/2006              Promotion am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie an der JWG-Universität Frankfurt mit dem Thema „Die Entwicklung neuer Lewis- und Brønsted-Säure-katalysierter Friedel-Crafts-Alkylierungen“ Betreuer: Prof. Dr. M. Rüping.

## Preise und Stipendien

---

- 06/2006 - 05/2008      Promotionsstipendium des FCI
- 11/2006                  Henkel-Förderpreis
- 11/2004                  Förderpreis der Dr. Albert Hloch-Stiftung
- 01/2004 - 07/2005      STIBET-Stipendium des DAAD

## Meine akademischen Lehrer waren:

Prof. Dr. B. Brutschy, Prof. Dr. E. Egert, Prof. Dr. J. W. Engels, Prof. Dr. M. Göbel, Prof. Dr. B. O. Kolbesen, Prof. Dr. B. Ludwig, Prof. Dr. T. Prisner, Prof. Dr. M. Rüping, Prof. Dr. M. U. Schmidt, Prof. Dr. G. Schneider, Prof. Dr. H. Schwalbe, Prof. Dr. G. Stock, Prof. Dr. J. Wachtveitl, Prof. Dr. M. Wagner, Prof. Dr. R. Tampé.