



Chemie ohne Grenzen – Biokatalysatoren und Bororganyle als wertvolle Hilfsmittel für die zielmolekülorientierte, enantioselektive Synthese

Marvin Rafael Mantel



Bioorganische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität im Forschungszentrum Jülich Forschungszentrum Jülich GmbH Institut für Bio- und Geowissenschaften IBOC – Bioorganische Chemie

Chemie ohne Grenzen – Biokatalysatoren und Bororganyle als wertvolle Hilfsmittel für die zielmolekülorientierte, enantioselektive Synthese

Marvin Rafael Mantel

Bioorganische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität im Forschungszentrum Jülich Band 42

ISBN 978-3-95806-585-7

Herausgegeben von Jörg Pietruszka



Chemie ohne Grenzen – Biokatalysatoren und Bororganyle als wertvolle Hilfsmittel für die zielmolekülorientierte, enantioselektive Synthese

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Marvin Rafael Mantel

aus Düsseldorf

Düsseldorf, Februar 2021

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek. Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte Bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent:	Prof. Dr. Jörg Pietruszka
Korreferent:	Prof. Dr. Thomas J.J. Müller
Tag der mdl. Prüfung:	24.08.2021
Herausgeber:	Prof. Jörg Pietruszka
Umschlaggestaltung:	Grafische Medien, Forschungszentrum Jülich GmbH
Druck:	Grafische Medien, Forschungszentrum Jülich GmbH
Copyright:	Forschungszentrum Jülich 2021

Bioorganische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Forschungszentrum Jülich, Band 42

D 61 (Diss. Düsseldorf, Univ., 2021)

ISBN 978-3-95806-585-7

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilendieses Werkesistauchim Einzelfallnur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils gültigen Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht

Publikationen

• <u>M. Mantel</u>, E. Rüthlein, T. Classen, J. Pietruszka *Manuskript erstellt*

Erstellung des Manuskripterstentfwurfs, experimentelle Arbeiten, Entwicklung enantiomeren-reine Startmaterialsynthese, Nutzung und Weiterentwicklung der Enreduktasenreaktion aufbauend auf Ergebnissen von *E. Rüthlein*.

• <u>M. Mantel</u>, M. Giesler, M. Guder, E. Rüthlein, L. Hartmann, J. Pietruszka *Manuskript eingereicht*

Erstellung des Manuskripterstentfwurfs; Idee, Konzeption und Durchführung der dargestellten Experimente; Weiterentwicklung enzymatischer Eintopfkaskaden aufbauend auf Ergebnissen von *E. Rüthlein*; polymerchemische Arbeiten (außer ¹³C-NMR-Analytik) von *M. Giesler* und *L. Hartmann.*

- P. Ullrich, J. Schmauck, M. Brauns, <u>M. Mantel</u>, M. Breugst, J. Pietruszka J. Org. Chem., 2020, 85, 1894–1905 https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02573.
 Idee und erste erfolgreiche Experimente zur Umsetzung von Indolen mit tetraolbasierten Allylierungsreagenzien.
- <u>M. Mantel</u>, J. Pietruszka Nachr. Chem. Tech. Lab., 2019, 67, 56–58, https://doi.org/10.1002/nadc.20194085243. Erstellung des Manuskripts, Themenfindung und Literaturrecherche.
- <u>M. Mantel</u>, M. Guder, J. Pietruszka *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 5442–5450, https://doi.org/ 10.1016/j.tet.2018.05.026.

Erstellung des Manuskripts, experimentelle Arbeiten (zu gleichen Teilen mit *M. Guder*), Idee und Konzeption der dargestellten Experimente.

- <u>M. Mantel</u>, M. Brauns, J. Pietruszka *In: Top. Heterocycl. Chem.*, **2018**, pp. 1–44, https://doi. org/10.1007/7081_2017_6.
 Erstellung des Manuskripts, Literaturrecherche (zu gleichen Teilen mit *M. Brauns*), Ausarbeitung des Themas (zu ca. 1/3 mit den anderen Autoren).
- M. Brauns, <u>M. Mantel</u>, J. Schmauk, M. Guder, M. Breugst, J. Pietruszka *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 12136-12140, https://doi.org/10.1002/chem.201701740.
 Überarbeitung des Manuskripts, experimentelle Arbeiten zur synthetischen Breite (Allylierungsreagenzien und tertiäre Homoallylalkohole), Idee und Durchführung der experimentellen Arbeiten zur Klärung der absoluten Konfiguration mittels Derivatisierung.

Konferenzbeiträge

- Vortrag, CatalysisTalks Webinar Series ft. Frances H. Arnold (Juni 2020); Coupled Organocatalysis for Scalable and Enantioselective Chemo-Enzymatic One-Pot-Processes.
- **Poster**, 27th ISHC Congress, Kyoto, Japan (September 2019); *Bio- and Organocatalysts in Highly Enantioselecitve One-Pot-Cascades*.
- **Poster**, 21st European Symposium on Organic Chemistry, Wien, Österreich (Juli 2019); New Bench-Stable Allylation Reagents – How Tuning the Reactivity Enables Highly Enantioselective Access to all Stereoisomers of Tertiary Homoallylic Alcohols.
- Vortrag, Promovierenden-Forum Kultur & Natur Mannheim 2019, Mannheim, Deutschland (März 2019); *Naturstoffe Stück für Stück Bausteinsynthese in der Organischen Chemie.*
- Vortrag, 22. Tag der Organischen Chemie Universität Stuttgart, Stuttgart, Deutschland (Oktober 2018); *Biocatalytic Reductions in Organic Synthesis*.
- Vortrag, 22nd International Conference on Organic Synthesis, Florenz, Italien (September 2018); *Tuning the Reactivity New Bench-Stable Allylation Reagents for the Highly Enantioselective and Efficient Synthesis of all Stereoisomeres of Tertiary Homoallylic Alcohols.*
- Vortrag, 7th International Conference on Multicomponent Reactions and Related Chemistry, Düsseldorf, Deutschland (August 2018); *An efficient Approach towards the MBH-Type* α-Hydroxymethylation of Vinyl Ketones followed by a subsequent Etherification in one Pot.
- **Poster**, 9th Münster Symposium on Cooperative Effects in Chemistry, Münster, Deutschland (März 2018); *The efficient Allylation of Ketones – Bench-Stable Reagents for the Highly Enantioselective Generation of all Stereoisomeres of Tertiary Homoallylic Alcohols*.
- **Poster & Flashtalk**, 26th ISHC Congress, Regensburg, Deutschland (September 2017); Highly Enantioselective Allylation of Ketones – An Efficient Approach to all Stereoisomeres of Tertiary Homoallylic Alcohols.
- **Poster**, Carnival Conference Session, Köln, Deutschland (Februar 2017); *Overcoming* the lack of Stereocomplementarity: The Chemoenzymatic Synthesis of all four Stereoisomers of 2-Methylbutane-1,3-diol.
- **Poster & Flashtalk**, 82nd Annual Meeting of the Israel Chemical Society, Tel Aviv, Israel (Februar 2017); *Overcoming the lack of Stereocomplementarity: The Chemoenzymatic Synthesis of all four Stereoisomers of 2-Methylbutane-1,3-diol.*

- **Poster**, 20th Lecture Conference ORCHEM, Weimar, Deutschland (September 2016); *Overcoming the lack of Stereocomplementarity: The Chemoenzymatic Synthesis of all four Stereoisomers of 2-Methylbutane-1,3-diol.*
- **Poster**, 18th JCF-Frühjahrssymposium, Kiel, Deutschland (März 2016); *Overcoming the lack of Stereocomplementarity: The Chemoenzymatic Synthesis of all four Stereoisomers of 2-Methylbutane-1,3-diol.*

Die institutsexterne Akquisition von analytischen Daten erfolgte durch Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des Forschungszentrums Jülich.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG & ZIELSETZUNG	
1.1 Synthesechemie als integraler Bestandteil unserer Gesellschaft	1
1.2 Zielsetzung	4
2. KENNTNISSTAND	5
2.I Bororganyle	5
2.I.1 Die Allyladdition von chiralen Bororganylen	5
2.I.2 Die Synthese α -chiraler Allylbororganyle	9
2.I.2.1 Cycloadditionen	9
2.I.2.2 Matteson-Homologisierungen	11
2.I.2.3 Carboallylierungen	12
2.I.2.4 [3,3]-Sigmatrope Umlagerungen	14
2.I.2.5 S _N 2'-Reaktionen	15
2.I.3 Schutzgruppensynthese	16
2.I.4 Die borvermittelte Allylierung unreaktiver Elektrophile	18
2.I.4.1 Allylierung von Ketonen: Katalytische Varianten	20
2.I.4.2 Allylierung von Ketonen: Stöchiometrische Methoden	22
2.I.4.3 Allylierung von Indolen	25
2.II Organo- und Biokatalyse	26
2.II.1 Zielstrukturen für die Totalsynthese	26
2.II.1.1 3-Methyl-4-hydroxybutan-2-onether in der Totalsynthese	26
2.II.1.2 Klassische Synthesen der 3-Methyl-4-hydroxybutan-2-onether (89)	28
2.II.1.3 2-Methylbutan-1,3-diol (106) in der Totalsynthese	29
2.II.1.4 Klassische Synthesen des 2-Methylbutan-1,3-diol (106)	31
2.II.2 Die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion	34
2.II.3 Die Veretherung von MBH-Produkten mit Alkoholen	40
2.II.4 Enzyme in der Organischen Synthese	41
2.II.4.1 Alkoholdehydrogenasen (ADHs)	42
2.II.4.2 Enreduktasen (ERs)	44
3. ERGEBNISTEIL	47
3.I Neue Bororganyle für die asymmetrische Allylierung von Carbonylverbindungen und Analoga	47
3.I.1 Asymmetrische Allylierung von Ketonen mit tetraolbasierten Allylboronsäureestern	47
3.I.1.1 Absolute Konfiguration der tertiären Homoallylprodukte	47
3.I.2 Asymmetrische Allylierung von Indolen mit tetraolbasierten Allylboronsäureestern	50
3.I.3 Fluorierte Derivate diolbasierter Allylboronsäureester	51
3.I.3.1 Synthese der H-, para-F- und para-CF ₃ -Diolderivate	51
3.I.3.2 Synthese und Reaktivität von Allylierungsreagenzien auf Basis der H-, <i>para</i> -F- und	~ ~
$para-CF_3-Diolderviate$	57
5.1.5.5 Synthese des <i>meta</i> , <i>meta</i> -di-CF ₃ -Diolderivats	61
3.1.3.4 Synthese und Reaktivität von Allylierungsreagenzien auf Basis des	-
meta,meta-di-CH ₃ -Diolderivats	70
3.1.3.3 Untersuchung der Konkurrenzreaktion der Entschützung	15

3.II Neue bio- und organokatalytische Eintopfverfahren	
3.II.1 Synthese <i>a</i> -hydroxymethylierter Vinylketone	80
3.II.1.1 Protokolletablierung mit Methylvinylketon (195a)	80
3.II.1.2 Einsatz anderer Vinylketone	83
3.II.1.2.1 Vinylketonsynthese	84
3.II.1.2.2 Protokollmodifikationen	86
3.II.2 Synthese α -(Hydroxymethyl)vinylketonether 205	89
3.II.2.1 Die Eintopf-Ethersynthese: 1. Generation	89
3.II.2.2 Etablierung der Eintopf-Ethersynthese: 2. Generation	93
3.II.2.3 Reaktionsoptimierung der 2. Generation:	97
3.II.2.3.1 Messverfahren	97
3.II.2.3.2 Reaktionsoptimierung: Primäre Alkohole	99
3.II.2.3.3 Reaktionsoptimierung: Sekundäre Alkohole	104
3.II.2.4 Substratspektrum Eintopf-Ethersynthese: 2. Generation	109
3.II.2.4.1 Synthese nicht kommerziell erhältlicher Alkohole	109
3.II.2.4.2 Substratbreite und Limitationen primärer & sekundärer Alkohole	110
3.II.2.4.3 Modifikation: Einsatz tertiärer Alkohole	115
3.II.2.5 Mechanistische Untersuchungen	116
3.II.3 1,4-Additionen an α -Hydroxymethylvinylketonether	129
3.II.3.1 Entwicklung eines Eintopfverfahrens	129
3.II.3.2 Asymmetrische Varianten	130
3.II.4 Neuartige Polyvinylketone	135
3.II.4.1 Homopolymere	136
3.II.4.2 Copolymere	138
3.II.4.3 Mono- und Copolymere des Propargylethers 205pj	140
3.II.5 Chemoenzymatische Eintopfsequenzen	142
3.II.5.1 (<i>R</i> , <i>R</i>)-2-Methylbutan-1,3-diol (106)	142
3.II.5.2 (<i>R</i>)-3-Methyl-4-hydroxybutan-2-onether	147
3.II.5.3 (<i>R</i> , <i>S</i>)-2-Methylbutan-1,3-diol (106)	151
4. ZUSAMMENFASSUNG	157
5. AUSBLICK	166
5.1 Evaluation der Synthese des di-CF ₃ -Diols 46d	166
5.2 Erklärung des Einfluss der Wassermenge bei der Freisetzung des di-CF3-Diols 46d	168
5.3 Stereoselektivität fluorierter Allylierungsreagenzien	170
5.4 di-CF ₃ -Triol 229	172
5.5 Perfluoraryl-Diolderivate	173
5.6 Weitere Funktionalitäten in di-CF3-diolbasierten Allylierungsreagenzien	174
5.7 Verbesserung der Eintopfsynthesen	175
5.8 Heterozyklensynthese	176

5.9 Polymere	177
5.10 Weiterentwicklung der 1,4-Additionen	177
5.11 Stereokomplementäre Eintopfsynthesen	178
6. EXPERIMENTALTEIL	179
Allgemeine Informationen	179
Chemikalien	179
Analytik und Geräte	179
6.I Neue Bororganyle für die asymmetrische Allylierung von Carbonylverbindungen und Analoga	181
6.I.1 Doppelbindungsreduktion tertiärer Homoallylprodukte	181
(<i>R</i>)-1-Phenylheptan-2-on (182)	181
6.I.2 Asymmetrische Allylierung von Indol	181
rac-2-(Pent-2-enyl)-indolin (183)	181
6.I.3 Synthese von Weinsäureacetalen	182
Allgemeine Vorschrift A	182
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,3-dioxolane-4,5-dicarbonsäuremethylester (48b)	183
(4R,5R)-2-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-1,3-dioxolane-4,5-dicarbonsäuremethylester (48c)	183
(4R,5R)-2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1,3-dioxolane-4,5-dicarbonsäuremethylester (48d)	184
6.I.4 Diolsynthesen	184
6.I.4.1 Klassische Routen	184
Allgemeine Vorschrift B	184
1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutan-2,3-diol (46a)	186
1,1,4,4-Tetrakis(4-fluorophenyl)-1,4-dimethoxybutane-2,3-diol (46b)	186
1,1,4,4-Tetrakis[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,4-dimethoxybutane-2,3-diol (46c)	187
6.I.4.2 Synthese des di-CF ₃ -Diols 46d	187
[(4R,5R)-2-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-1,3-dioxolane-4,5-diyl]bis{bis[3,5-	
bis(trifluormethyl)phenyl]methanol} (49e)	187
$(4R,5R)$ -4,5-Bis{bis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl](methoxy)methyl}-2-	
(2,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3-dioxolan (50e)	188
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1,1,4,4-Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1,4-dimethoxybutane-2,3-diol (46d)	189
6.I.5 Vinylboronsäueester	190
Allgemeine Vorschrift C	190
(4R.5R.E)-2-(3-Chlorprop-1-en-1-vl]-4.5-bis(methoxydiphenylmethyl)-1.3.2 dioxaborolan (42a)	190
(4R.5R.E)-4.5-Bis[bis(4-fluorophenyl)(methoxy)methyl]-2-(3-chloroprop-1-en-1-yl)-	
1.3.2-dioxaborolan (42b)	190
(4R.5R.E)-4.5-Bis[bis(4-fluorophenyl)(methoxy)methyl]-2-(3-chloroprop-1-en-1-yl)-	
1.3.2-dioxaborolan (42 c)	191
$(4R.5R.E)$ -4.5-Bis{bis{3.5-bis(trifluoromethyl)phenyl](methoxy)methyl}-2-	
(3-chloroprop-1-en-1-vl)-1 3 2-dioxaborolan (42d)	191
6 I 6 Allylboronsäureester	192
Allgemeine Vorschrift D	192
(4R.5R.3 S)-4.5-Bis(methoxydiphenylmethyl)-2-(pentan-3-yl)-1.3.2-dioxaborolan (45a)	193
(4R.5R.3~S)-4.5-Bis[bis(4-fluorphenyl)(methoxy)methyl]-2-(pent-1-en-3-yl)-	170
1.3.2-dioxaborolan (45b)	193
(4R.5R.3'R)-4.5-Bis[bis(4-fluorophenyl)(methoxy)methyl]-2-(nent-1-en-3-yl)-	175
1 3 2-dioxaborolan (<i>dia</i> -45b)	193
$(4R 5R 3'S)$ -4 5-Bis{his[4-(trifluoromethyl)nhenyl](methoxy)methyl}-	175
$2_{\text{(nent-1-en-3-vl)}} = 3_{\text{vl}} = 1.3_{\text{vl}}$	10/
$2 (Poin (Poin-5-yi)^{-1}, 5, 2^{-(ii)}/(25, (ii)))$	174
(TR, SR) T, STOTOTOTOTOTOTOTOTOTOTOTOTOTOTOTOTOTOTO	

2-[(<i>R</i>)-pent-1-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (45d)	195
6.I.7 Reaktivitätsbestimmung der Allylierungsreagenzien 45	195
Umsatz mit Benzaldehyde Diskontinuierliche NMR-Kinetikmessungen	195
Umsatz mit Aldehyden: Kontinuierliche NMR-Kinetikmessungen	196
Umsatz mit Ketonen	196
6.I.8 Untersuchung der Orthoesterbildung	196
(4R,5R)-4,5-Bis{bis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl](methoxy)methyl}-1,3-dioxolan-2-ol (191)	196
Wasserabhängigkeit: Kontinuierliche NMR-Kinetikmessungen	197
6.II Neue bio- und organokatalytische Eintopfverfahren	198
6.II.1 Bereitstellung der Biokatalysatoren	198
Enreduktase (YqjM)	198
Glucosedehydrogenase (GDH)	198
LB-ADH aus Lactobacillus Brevis	198
T-ADH aus Thermoanaerobacter sp.	198
HL-ADH aus Pferdeleber	199
Ras-ADH aus Ralstonia sp. DSM 6428	199
6.II.2 Assays zur Bestimmung der Enzymaktivitäten	199
Assay A (Enreduktasen)	199
Assay B (Glucosedehydrogenase)	200
Assay C (NADP ⁺ -abhängige Alkoholdehydrogenasen)	200
Assay D (NAD ⁺ -abhängige Alkoholdehydrogenasen)	200
6.II.3 Reaktionsevaluierung Organokatalyse	201
GC-Retentionszeiten relevanter Verbindungen (GC-MS Analyse)	201
Optimierung der Eintopf-Ethersynthese	202
GC-MS-basierte Ausbeutebestimmung aus Reaktionsansätzen (Analytische Vorschrift A)	202
Primäre Alkohole: Ausbeuteoptimierung	202
Sekundäre Alkohole: Ausbeuteoptimierung	202
Primäre Alkohole: Einfluss der Benzoesäurebeladung und der Derivatnutzung	202
Sekundäre Alkohole: Einfluss der Benzoesäurebeladung und der Derivatnutzung	203
Mechanistische Untersuchungen	203
DABCO-Abhängigkeit der Bildung des Benzoesäureesters 215	203
DABCO-Abhängigkeit der Bildung des 2-Hexylethers 205sa	203
Bildung des Ammoniumions 214	203
Deuterierungsexperimente zum Nachweis eines "Scramblings"	204
6 II 4 Verhindungen und Analytik	201
6 II 4 1 Vinvlketone	204
Allgemeine Vorschrift Aldol-Kondensation (Allgemeine Vorschrift F)	204
Phenylyinylketon (195c)	204
$\frac{1}{4} \frac{(4 \text{ Methylphenyl})\text{prop } 2 \text{ en } 1 \text{ on } (105d)$	205
$\frac{1}{(4 \text{ Methoyynhenyl}) \text{ prop } 2 \text{ en } 1 \text{ on } (1950)}$	205
1 Cyclobayylprop 2 on 1 on (1956)	205
$\frac{1}{4} \frac{(4 \operatorname{Bromphanyl})\operatorname{prop} 2 \operatorname{an} 1 \operatorname{on} (1959)}{1}$	200
1 - (4 - Bioinphenyi) prop-2-en-1-on (195g)	200
1 - (4 - Nittophenyi)prop-2 - en - 1 - on (1951)	200
1 - (2 - Nutrophenyl) prop-2 - en - 1 - on (1951)	207
BenzyIVinyIketon (195)	207
6.11.4.2 <i>a</i> -Hydroxymethylierte vinylketone	208
Augemeine vorschrift <i>Morita-Bayus-Hulman</i> -Keaktion (Allgemeine Vorschrift F)	208
3-(Hydroxymethyl)but- 3 -en- 2 -on (194a)	209
2-(Hydroxymethyl)pent-1-en-3-on (194 b)	209
2-(Hydroxymethyl)-1-phenylprop-2-en-1-on (194c)	210
2-(Hydroxymethyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on (194d)	210
6.II.4.3 Nicht-kommerzielle Alkohole	211

rac-1-(2-Nitrophenyl)ethan-1-ol (206g)	211
β -1,2,3,4-Tetraacetylglucose (206c)	212
Di-tert-Butylcarbinol (206e)	213
rac-tert-Butyl-iso-propylcarbinol (206f)	213
6.II.4.4 Multikomponenten-Veretherungssequenz	214
3,3'-[Oxybis(methylen)]bis(but-3-en-2-on) (208)	214
2-Methylen-3-oxobutylbenzoat (215)	214
Eintopf-Ethersynthese unter Nutzung primärere Alkohole 1. Generation	
(Allgemeine Vorschrift G.1)	215
Eintopf-Ethersynthese unter Nutzung primärere Alkohole 2. Generation	
(Allgemeine Vorschrift G.2)	215
3-[(Benzyloxy)methyl]but-3-en-2-on (205b)	216
3-{[(Benzyloxy)methoxy]methyl}but-3-en-2-on (207b)	217
3-{[(4-Methylbenzyl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205pc)	217
3-{[(4-Methoxybenzyl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205d)	218
3-{[(2-Nitrobenzyl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205pe)	218
3-{[(4-Fluorbenzyl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205pf)	219
3-{[(3,4-Dimethoxybenzyl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205pg)	220
3-[(Allyloxy)methyl]but-3-en-2-on (205ph)	220
3-{[(3-Methylbut-2-en-1-yl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205pi)	221
3-[(Prop-2-yn-1-yloxy)methyl]but-3-en-2-on (205pj)	222
3-[(But-3-en-1-yloxy)methyl]but-3-en-2-on (205pk)	222
3-[(Cinnamyloxy)methyl]but-3-en-2-on (205pl)	223
2-{[(3-Methylbut-2-en-1-yl)oxy]methyl}pent-1-en-3-on (205pm)	224
2-[(Benzyloxy)methyl]pent-1-en-3-on (205pn)	224
2-[(Benzyloxy)methyl]-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on (205po)	225
1-(4-Methoxyphenyl)-2-{[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]methyl}prop-2-en-1-on (205pp)	226
3-[(Furan-2-ylmethoxy)methyl]but-3-en-2-on (205pq)	226
3-[(Furan-2-ylmethoxy)methyl]but-3-en-2-on (205pr)	227
3-{[2-(1rimethylsilyl)ethoxy]methyl}but-3-en-2-on (205ps)	228
Benzyi-[2-(2-methylene-5-oxobuloxy)ethyl]carbamat (205pt)	228
2 (12 (2 Eth curveth curv) the curveth curveth culture the different formation (205pu)	229
3-{[2-(2-Elinoxy)elinoxy)elinoxy]melinyi}bul-3-en-2-on (205pv)	230
3 - [(2 - Pnenoxyetnoxy)metnyl]out - 3 - en - 2 - on (205pw)	230
(E) -5-{ $[(5, 7-D)$ Imethylocda-2,0-dien-1-yi)0xy]methyl}out-5-en-2-on (205px)	231
$5-\{[(SaR, SR, SaS, 8aS, 8aS, 8aS, 8aS, 8aS, 8aS, 8aS$	222
(1,5)uloxolo)[4,5-0.4,5-u]pyrali-5-yr]illeuloxy]illeuloxy]illeulyr]out-5-cli-2-oli (205py)	232
5-{[(+-Mildochzyi)oxyjiheniyi jour-5-en-2-on (205pz) Fintonf Ethersynthese unter Nutzung sekundörer Alkohole (Allgemeine Verschrift H)	233
rac_3-[(Hevan_2-vlovy)methyl]but_3-en_2-on (205sa)	233
$rac_3 - [(Hexan_2 - yloxy)]$ methyl jour 3 - on (2038a) $rac_3 - [(Hexan_2 - yloxy)]$ methyl jour 3 - on (2079)	234
3-[(Cvclohexvloxv)methyl]but-3-en-2-on (205sb)	235
$r_{ac-3-1}(Pent_{en-2-vlovy})$ methyl]but 3 en 2 on (205sc)	235
rac-3-[(Hex-1-en-3-vloxy)methyl]but 3-en-2-on (205sd)	236
rac-3-[(Oct-1-in-3-vloxy)methyl]but-3-en-2-on (205se)	230
rac-Ethyl 3-(2-methylen-3-oxobutoxy)butanoat (205sf)	238
rac-3-I(1-Phenylethoxy)methyl]but-3-en-2-on (rac-205sg)	238
(R)-3-[(1-Phenylethoxy)methyl]but-3-en-2-on [(R)-205sg]	239
3-[(Benzhydryloxy)methyl]but-3-en-2-on (205sh)	239
rac-3-{[1-(2-Nitrophenyl)ethoxy]methyl}but-3-en-2-on (205si)	240
<i>rac</i> -3-(Menthyl)but-3-en-2-on (205 sj)	241
3-(Pregnenolyl)but-3-en-2-on (205sk)	241

3-(Cholesteryl)but-3-en-2-on (205sl)	242
3-(Testosteryl)but-3-en-2-on (205sm)	243
rac-2-[(1-Phenylethoxy)methyl]pent-1-en-3-on (205sn)	244
<i>rac</i> -1-(4-Methoxyphenyl)-2-[(1-phenylethoxy)methyl]prop-2-en-1-on (205so)	244
Eintopf-Ethersynthese unter Nutzung tertiärer Alkohole (Allgemeine Vorschrift I)	245
3-{[(2-Phenylpropan-2-yl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205ta)	245
3-{[(3,7-Dimethylocta-1,6-dien-3-yl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205tb)	246
6.II.4.5 Racemische Standards der Sequenzprodukte	247
rac-4-(Benzyloxy)-3-methylbutan-2-on (rac-89a)	247
rac-1-(Benzyloxy)-2-methylpentan-3-on (rac-96a)	247
rac-4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-methylbutan-2-on (rac-89c)	248
rac-3-Methyl-4-[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]butan-2-on (rac-89d)	248
rac-3-Methyl-4-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]butan-2-on (rac-89e)	249
rac-4-(Benzhydryloxy)-3-methylbutan-2-on (rac-89f)	250
rac-3-Methyl-4-[1-(2-nitrophenyl)ethoxy]butan-2-on (rac-89g)	251
rac-3-[(Benzyloxy)methyl]but-3-en-2-ol (223)	252
rac-2-Methylbutan-1,3-diol (rac-106)	252
rac-2-Methylbutan-1,3-diylbis(2,2,2-trifluoroacetat) (225)	253
6.II.4.6 Sequenz: α,β-gesättigte MBH-Veretherungsprodukte	254
Eintopf-Ethersynthese-YqjM-Reduktionssequenz (Allgemeine Vorschrift J)	254
(R)-4-(Benzyloxy)-3-methylbutan-2-on [(R)-89a]	255
(R)-1-(Benzyloxy)-2-methylpentan-3-on [(R)-96a]	255
(R)-4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-methylbutan-2-on [(R)-89c]	256
(<i>R</i>)-3-Methyl-4-[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]butan-2-on [(<i>R</i>)-89d]	256
(R)-3-Methyl-4-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]butan-2-on [(R)-89e]	257
(<i>R</i>)-4-(Benzhydryloxy)-3-methylbutan-2-on [(<i>R</i>)-89f]	258
(3 <i>R</i>)-3-Methyl-4-[(<i>R</i> / <i>S</i>)-1-(2-nitrophenyl)ethoxy]butan-2-on [(<i>R</i>)-89g]	258
6.II.4.7 ADH-Screening zur Synthese von 2-Methylbutan-1,3-diol (106)	259
6.II.4.8 Sequenz: 2-Methylbutan-1,3-diol (106)	260
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-Methylbutan-1,3-diol (<i>syn</i> -106)	260
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-Methylbutan-1,3-diol (anti-106)	261
*Derivatisationsprotokoll für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses via GC	262
6.II.4.9 1,4-Additionen	263
rac-4-(Benzyloxy)-3-[(benzylthio)methyl]butan-2-on (217)	263
Kontrollexperimente	263
Enantioselektive Varianten im analytischen Maßstab	264
6.II.4.10 Polymere	265
Polymerisation von Vinylketon-Monomeren	265
NMR-Daten der Homo- and Copolymere	267
7. LITERATUR	269
8. DANKSAGUNG	289
9. ERKLÄRUNG	292
10. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	293
11. FORMELREGISTER	295

A. ANHANG	301
A.I NMR-Spektren	301
A.II Chromatogramme	421
A.III DSC-Diagramme	430
A.IV Röntgenkristallstrukturen	434

1. Einleitung & Zielsetzung

1.1 Synthesechemie als integraler Bestandteil unserer Gesellschaft

Schon vor Beginn des 21. Jahrhunderts hat der rasante Fortschritt in Technologie und Medizin maßgeblich zu einer veränderten Lebensrealität in unserer Gesellschaft geführt. Prägend ist mittlerweile das alltägliche Bild aus Automobilen, Smartphones oder aber auch E-Rollern, welche uns bei der Bewältigung ehemals mühseliger bis unmöglicher Aufgaben treu zur Seite stehen. Mit einer anderen Sichtbarkeit vertreten, dafür jedoch umso essentieller ist die gleichzeitige Entwicklung medizinischer Verfahren zur Behandlung von Krankheiten, welche seit jeher Leid und Unwohl über eine Vielzahl von Menschen bringen. Neben der auch hier unabdingbaren technischen Weiterentwicklung stellt die Bekämpfung von z.B. Krebs, Autoimmunerkrankungen oder diversen infektiösen Krankheitserregern hohe Anforderungen an Medizin und Pharmazie im Hinblick auf die Wirkstofffindung und -entwicklung. Etablierte Substanzen haben dabei gezeigt, dass im Erfolgsfall auch heute noch deutliche Steigerungen der Lebensqualität von Patienten erzielt werden können, welche letztendlich als eine Erklärung für z B. den Anstieg der weltweiten Lebenserwartung herangezogen werden können.^[1-3] Nichtsdestotrotz fehlen für eine große Zahl von zum Teil gravierenden Erkrankungen immer noch passende Therapien, was die Entwicklung neuer Wirkstoffe unerlässlich macht.^[4, 5] Das Auftreten von gar neuen Erkrankungen wie die jüngst durch SARS-CoV-2/COVID-19 verursachten pandemischen Ereignisse unterstreichen dabei die Notwendigkeit eines kontinuierlichen Prozesses. Um dabei einen schnellen, gerichteten Fortschritt zu ermöglichen, müssen a) geeignete Wirkstoffkandidaten bereitgestellt und b) Erkenntnisse über die biochemischen Vorgänge der Krankheitsverläufe und beabsichtigten Therapieansätze erlangt werden. Idealerweise kann so bei einem gefundenen Arzneimittelkandidaten eine Struktur-Wirkungsbeziehung abgeleitet werden aus der gezielte Weiterentwicklungen resultieren.^[6, 7] Nach erfolgreich etablierten Pharmazeutika wie z.B. Amphotericin B (1), Tetracyclin (2) oder Tacrolimus (3) werden auch heute noch für die genannten Anliegen Substanzen wie Canadolid A (4), Leiodelid A (5) oder Psymberin (6) genutzt, die natürlicher Herkunft sind (Schema 1).^[8]

- Einleitung & Zielsetzung -



Schema 1: Als Pharmazeutika oder Wirkstoffkandidaten genutzte Naturstoffe.

Der Umfang an aus den ursprünglichen Quellen gewinnbaren Stoffmengen ist jedoch meist gering:^[9-11] ein ausreichender Zugang zur umfassenden Erforschung von Wirkungsmechanismen, Anwendbarkeitsspektren und Derivatisierungseffekten solcher potentiell neuen Medikamente ist deshalb meist nur mittels chemisch-synthetischer Methoden gewährleisten. Zusätzlich bedürfen die Wirkmechanismusaufklärung sowie zu die Weiterentwicklung von Wirkstoffen der Ausweitung sämtlicher Untersuchungen auf entsprechende unnatürliche (Stereo-)Derivate.^[12] Eine Bereitstellung von verlässlichen und auf eine möglichst große Anzahl von Zielmolekülen anwendbaren Synthesemethoden ist daher auch aus diesem Grund unabdingbar. Pragmatisch ausgedrückt spielt die moderne organische Synthesechemie also eine fundamentale Rolle für unsere Gesellschaft, da wir dank ihr all jene Moleküle, welche zum Erhalt und zur Entwicklung unserer Gesundheit gebraucht werden, "machen" können. Während solch eine plakative Aussage ihre Berechtigung in der Tatsache findet, dass grundlegende Sachverhalte naturgemäß keiner langen Ausführung bedürfen sollten, verleitet die beinhaltete Verkürzung zu einer irrtümlich angenommenen Simplizität des Themas. Natürlich konnten seit Wöhlers Oxalsäuresynthese 1824 bereits viele organisch synthetische Probleme gut gelöst werden.^[13] Die Anzahl an noch zu bewältigenden Aufgaben ist jedoch vermutlich schlicht nicht abzusehen. Neben der prinzipiellen Bereitstellung

- Einleitung & Zielsetzung -

geeigneter Verfahren für neue organisch-chemische Transformationen, ist mit zunehmendem Fokus auch ein besonderes Interesse an ökonomisch und besonders ökologisch progressiven Vorgehensweisen zu beobachten,^[14-17] die eine fachübergreifende Herangehensweise an die organisch synthetische Forschung "von morgen" konsolidieren. Repräsentativ wurde dies an dem prominenten Beispiel einer modernen Cortisolsynthese (**7**)^[18, 19] oder aber auch der chemoenzymatischen Darstellung des Kombinationspräparats LCZ696 (Entresto, **8**)^[20] deutlich, bei denen optimale Ergebnisse auf einer breiten Fachgrundlage erzielt wurden (**Schema 2**).



Schema 2: Beispiele für chemo-enzymatisch hergestellte Pharmazeutika.

In der Natur- und Wirkstoffsynthese können letztlich etablierte und neue klassisch organischchemische Verfahren mit biochemischen Prozessen Hand in Hand eingesetzt werden, um Zielmoleküle zuerst hochselektiv und darüber hinaus wirtschaftlich profitabel, sicher und ökologisch nachhaltig zu produzieren.

1.2 Zielsetzung

Im Laufe der vorgelegten Arbeit sollen Beiträge zu der im vorherigen Absatz skizzierten Weiterentwicklung der modernen organischen Synthesemethodik vor dem Hintergrund der Naturstofftotalsynthese geliefert werden. In Hinblick auf das in Naturstoffen weit verbreitete Motiv der Homoallylalkohole und -amine 9 ist dabei die Nutzung der einzigartigen Eigenschaften von Allylborverbindungen 10 angestrebt. Basierend auf einer Vielzahl existierender Arbeiten (siehe 2. Kenntnisstand), sollen Verfügbarkeit und Anwendungsspektrum der Allylierungsreagenzien 10 ausgebaut werden, sodass die mit der genutzten Methodik alternativlos einfach darstellbaren Zielstrukturen noch selektiver und breiter adressiert werden können (Schema 3, links).



Schema 3: Naturstoffrelevante Zielstrukturen 10 und 11 mit retrosynthetischen Ansätzen zur Darstellung.

Bezüglich der erweiterten Implementierung biokatalytischer Verfahren in das Portfolio der organisch-chemischen Synthese ist es beabsichtigt, ein progressives chemo-enzymatisches Verfahren hin zur stereoselektiven Darstellung weitverbreitet genutzter Bausteine 11 zu etablieren. Dieses soll als Gesamtprozess die Konkurrenzfähigkeit im Vergleich zu klassischchemischen Vorgehensweisen unterstreichen, wobei der Fokus insbesondere auf der präparativsynthetischen Anwendbarkeit der zu etablierenden Prozesse liegt. Ziel ist es sicherere, günstigere und nachhaltigere Alternativen zum konventionellen Kenntnisstand plausibel aufzuzeigen. Als Kernwerkzeug dient dabei vorhandene Expertise (siehe 2. Kenntnisstand) in der Nutzung von Oxidoreduktasen, welche zur stereoselektiven Reduktion von Vinylketonen 12 eingesetzt werden können. Zeitgleich soll die Bereitstellung eben dieser Substrate 12 umfassend geklärt werden (Schema 3, rechts).

2. Kenntnisstand

2.I Bororganyle

2.I.1 Die Allyladdition von chiralen Bororganylen

Im Jahre 1964 berichteten Mikhailov und Bubnov erstmals von der Reaktion des Triallylborans mit diversen Aldehyden zur Darstellung von Homoallylverbindungen 13.^[21, 22] Rund zwei Jahre später wurde analog die Umsetzung von Boronaten anstelle der Borane gezeigt, welcher bis Untersuchungen folgten.^[22-26] Während 1975 weitere sich diese anfänglichen Herangehensweisen auf einfache achirale Allylierungsregenzien beschränkten, bildeten sie die Grundlage für Herolds und Hoffmanns Arbeiten im Jahre 1978.^[27, 28] Mit der Einführung chiraler Boronsäureschutzgruppen gelang es den Wissenschaftlern erstmals asymmetrische Varianten der bisher nicht-stereoselektiven Reaktion aufzuzeigen, welche durch den von Hoffmann postulierten, rigiden Zimmerman-Traxler-artigen Übergangszustand ÜZ-1 profitieren.^[29, 30] Durch die geringe Flexibilität des besagten Sessels ÜZ-1, konnten schnell vielversprechende Erfolge in der stereoselektiven Umsetzung von Allylierungsreagenzien 13 mit Carbonylverbindungen 14 erzielt werden, welche in den kommenden Dekaden zur Entwicklung einer großen Bandbreite an chiralen Allylboranen und -boronaten führte (Schema 4).[31-50]



Schema 4: (Asymmetrische) Allyladditionsreaktion von (diversen chiralen) Allylboronaten und -boranen 13 mit Carbonylverbindungen 14.

Mit Hilfe dieser chiralen Allylierungsreagenzien 13 stand der organischen Synthesechemie somit die Übertragung eines Allylrestes unter Ausbildung der enantiomerenangereicherten Alkohole und Amine 15 zur Verfügung. Analog wurden Verfahren zur Nutzung von Crotylierungsreagenzien 16 entwickelt, wobei nun komplexere Homoallylprodukte 17 erhalten werden konnten. Historisch zeigten Hoffmann und Zeiß 1979 erneut zuerst achirale Varianten auf.^[51, 52] wobei schon kurze Zeit später asymmetrische Reaktionen unter Nutzung terpenbasierter Reagenzien demonstriert wurden.^[53, 54] Erneut konnten in den folgenden Jahren zahlreiche weitere chirale Crotylborane und -boronate 16 entwickelt werden, mit deren Hilfe Ausbeute, Stereoselektivität und Anwendbarkeit der Reaktion optimiert wurden (Schema 5).^{[32,} ^{40, 43, 44, 53, 55-68]} Im Allgemeinen erfolgt die Crotylierung von Carbonylverbindungen **14** wie die Allylierung über einen Zimmerman-Traxler-artigen Übergangszustand.^[30] Im Gegensatz zu den reinen Allylverbindungen 13, besitzen Crotylverbindungen 16 jedoch bereits außerhalb eines eventuellen Auxiliars stereogene Information, namentlich die Konfiguration der Doppelbindung. Diese Konfiguration zeigt sich als ausschlaggebend für die relative Konfiguration des Produktes 17: Während bei E-Olefinen die Substituenten im Übergangszustand *pseudo*-äquatorial positioniert sind (ÜZ-2, Schema 5), erfolgt eine Orientierung in *pseudo*-axialer Anordnung bei der Verwendung von Z-Olefinen (ÜZ3, Schema 5).

Letztendlich erfolgt somit die einfache diastereoselektive Produktbildung der substituierten Homoallylverbindungen **17** oder *dia*-**17**.^[52] Unter Einsatz einer chiralen Borschutzgruppe, kann neben einer ausgeprägten Diastereoselektivität dann auch eine meist hohe Enantioselektivität beobachtet werden.^[54, 63]



Schema 5: (Asymmetrische) Allyladditionsreaktion von (diversen chiralen) Crotylboronaten und -boranen 16 mit Carbonylverbindungen 14 und übergangszustandsbedingte Erklärung der E-/Z-abhängigen Diastereoselektivität.

Während die bisher gezeigten Allylierungsreagenzien **13** und **16** bereits nützliche Werkzeuge in der organischen Synthese darstellen, sind sie jedoch offensichtlich nicht in der Lage Produkte mit terminal substituierten Doppelbindungen zu liefern. Hierzu bedarf es der Einführung eines Substituenten in der α -Position zum Boratom, womit einhergehend ein weiteres stereogenes Element im Allylierungsreagenz **18** auftreten kann. Dieses zusätzliche Stereozentrum ermöglicht prinzipiell zwei unterschiedliche sesselartige Übergangszustände: Im ersten Fall befindet der α -Substituent in eine äquatoriale Position (**ÜZ-4, Schema 6**), im zweiten Fall dagegen in einer axialen Ausrichtung (**ÜZ-5, Schema 6**). Nach vollendeter Additionsreaktion, wird hierdurch im Homoallylprodukt **19** nicht nur die Enantioselektivität bestimmt, sondern ebenfalls ein weiteres stereogenes Element in Form einer internen Doppelbindung selektiv erhalten, wenn einer der Übergangszustände bevorzugt wird. Im Fall von unpolaren Substituenten sind im Wesentlichen der sterische Anspruch der Borschutzgruppe und der des äquatorial oder axial positionierten Substituenten hierfür ausschlaggebend. Mit steigendem

sterischem Anspruch vergrößern sich in **ÜZ-4** abstoßende Wechselwirkungen der Reste R und R¹ und **ÜZ-5** wird zunehmend bevorzugt. Sind hingegen polare Substituenten im Spiel, müssen zusätzliche dipolare Effekte berücksichtigt werden. Diese können zu einer Bevorzugung von **ÜZ-5** führen, in dem eine *anti*-Ausrichtung der C–R-Bindung und der B–O-Bindung vorliegt. Insgesamt spielen also diverse Effekte eine Rolle bei der Bevorzugung des einen oder anderen Übergangszustandes, weshalb jede Reaktion individuell zur Vorhersage und Erklärung des stereochemischen Verlaufs betrachtet werden muss.^[22, 69, 70]



Schema 6: (Asymmetrische) Allyladditionsreaktion von (diversen chiralen) Allyl- und Crotylboronaten 18 mit Carbonylverbindungen 14 und übergangszustandsbedingte Erklärung der Diastereoselektivität am Beispiel der Allylieurng.

Wie bereits angedeutet eröffnete die Methodik bereits eine Option zur asymmetrischen Synthese ohne den Einsatz von chiralen Boronsäureschutzgruppen. Bedingt durch die Konfiguration von C_{α} kommt es zu einer Stereodiskriminierung, welche zur Bildung optisch angereicherter Produkte führt.^[69] Die Praxis zeigt jedoch, dass der Einsatz chiraler Auxiliare trotzdem gerechtfertigt ist. Erstens kann die in der Schutzgruppe enthaltene Stereoinformation C_{α} bei der entsprechenden dazu genutzt werden. diese auf Synthese der Allylierungsreagenzien 18 zu übertragen (siehe hierzu 2.2). Zweitens scheint ein chirales Auxiliar zwar bedingt überflüssig bezüglich einer enantioselektiven Synthese zu sein,^[71] allerdings wurde gezeigt, dass die Ergebnisse hinsichtlich der Diastereoselektivität so ins Exzellente (>95:5) gesteigert werden können.^[69]

2.I.2 Die Synthese α-chiraler Allylbororganyle

Im Vergleich zu ihren unverzweigten Pendants eröffnet die Darstellung α-chiraler borbasierter Allylierungsreagenzien synthetisch interessante Optionen, bedingt aber gleichzeitig einige zusätzliche Komplikationen. Neben der Notwendigkeit einer stereoselektiven Synthese der Allylierungsreagenzien zur präparativen Anwendbarkeit, ist die (konfigurative) Stabilität der Verbindungen entscheidend. So wurden zum Beispiel die Hydrobenzoin- und Weinsäurebasierten Verbindungen **18d-f** intensiv für Untersuchungen und Anwendungen in der Totalsynthese genutzt, wobei zur Vermeidung einer Epimerisierung der Allylierungsreagenzien schnelle Synthesen und Weiternutzungen von Nöten waren.^[71-81] Ein Stabilitätsgewinn kann mit Pinandiol-basierten Allylierungsreagenzien **18c** erreicht werden, allerdings sind hier vielfach die gewünschten Ergebnisse nur unter *Lewis*säurekatalyse erzielbar.^[82-85] Die im Arbeitskreis *Pietruszka* entwickelten Weinsäurederivate **18a** und **18b** zeichnen sich hingegen durch hohe Stabilität aus, die verschiedene synthetische Modifikationen des allylischen Restes und sogar chromatographische Trennung von Diastereomeren erlaubt.^[86-90]

Insgesamt wurden im Verlauf der Jahre diverse Verfahren entwickelt, um Zugang zu optisch reinen Formen dieser α -chiralen Allylboronsäureestern und -boranen zu erhalten. Prinzipiell kann hierbei zwischen diastereoselektiven Verfahren, in denen bereits eine Stereoinformation durch die Borschutzgruppe gegeben ist (siehe **2.I.2.1–5**), oder aber enantioselektiven Verfahren unterschieden werden, welche Anwendung bei der Nutzung achiraler Schutzgruppen finden.^[91-94] Ferner konnten Anwendungsfälle gezeigt werden, in denen Verfahren aus dem zweiten Teilgebiet auf das erste übertragen werden konnten.^[88, 89] Da im Zuge dieser Arbeit Methoden unter Nutzung achiraler Schutzgruppen nicht behandelt wurden, sollen im Folgenden Synthesen für die auxiliarbasierte, diastereoselektive Darstellung von α -chiralen Allylbororganylen skizziert werden.

2.I.2.1 Cycloadditionen

Zur Synthese von Allylbororganylen **20**, welche einen cyclischen Allylrest besitzen, wurden über Cycloadditionsreaktionen sowohl dien- (**21**) als auch dienophilhaltige Bororganyle (**22**) als Startmaterialen eingesetzt (**Schema 7**).



Schema 7: Schematische Darstellung der Reaktion borhaltiger Diene und Dienophile in Diels-Alder-Reaktionen.

1991 publizierte *Wang* das erste Beispiel eines dienhaltigen Boronates, welches für die asymmetrische Synthese von Hexenderivaten gedacht war. Während die generelle Durchführbarkeit der geplanten *Diels-Alder*-Reaktion demonstriert wurde, konnte keine nennenswerte Stereoselektivität der Reaktion beobachtet werden. Spätere Arbeiten ergänzt durch Wang und weitere Wissenschaftler erzielten einen durch Folgeprodukte abgeleitetes Diastereomernverhältnis von 9:1 mit 70% *ee* des Hauptdiastereomers.^[95, 96] Im Bereich der Boronat-Dienophile konnten zwar bereits in der 1960ern durch *Matteson* und *Waldbillig* erste erfolgreiche Experimente publiziert werden,^[97] jedoch gelang es erst 1997 *Bonk* und *Avery* chirale Boronsäureschutzgruppen zu nutzen.^[98] Mit akzeptablen Ausbeuten und niedrigen Enantiomerenüberschüssen in Folgeprodukten, konnte eine generelle Durchführbarkeit und Einflussname auf die Stereoselektivität der gewünschten Reaktion gezeigt werden.

Tatsächlich stellte sich die im Anschluss notwendige, weitere Verbesserung der Stereoselektivität von *Diels-Alder*-Reaktionen zur Synthese α -chiraler Allylboronate als große Herausforderung dar, obwohl meist gute bis sehr gute Ausbeuten eine ausreichende Reaktivität der Systeme zeigten. Ein erfolgreiches Unterfangen konnte 2001 von *Zhang et al.* demonstriert werden, in dem Dienophile mit nicht-kohlenstoffhaltigen Doppelbindungen eingesetzt wurden.^[99] So konnte Azoverbindung **23** mit Bor-Dien **21a** erfolgreich umgesetzt werden, wobei das *Diels-Alder*-Produkt **24** nicht nur in guten Ausbeuten, sondern auch in exzellenter Stereoselektivität erhalten wurde (**Schema 8**). Es muss jedoch angemerkt werden, dass bereits die Einführung einer Methylgruppe in γ -Position zum Boratom die Reaktivität des Systems soweit steigerte, dass das gebildete *Diels-Alder*-Produkt mit dem *Michael*-System des Dienophils **23** reagierte. Während also in Einzelfällen sehr gute Ergebnisse mit der beschriebenen Methodik erzielt werden konnten, bedarf eine zufriedenstellende Anwendungsbreite weiteren Untersuchungen. Alternative Zugangsweisen zu Produkten analog der hier gezeigten *via* 1,4-Additionen an Diene erwiesen sich als ebenfalls problematisch.^[100, 101]



Schema 8: Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Dien 21a mit Dienophil 23.

2.I.2.2 Matteson-Homologisierungen

Bereits zu Beginn der 1980er zeigten *Matteson* und Mitarbeiter die Grundlagen einer Methode auf, die eine der erfolgreichsten diastereoselektiven Synthesen im Bereich der Chemie von Borauxiliaren werden sollte. Hierbei wurden Boronsäureester **25** mit dem leicht herzustellenden Nukleophil LiCHCl₂ bei –100 °C umgesetzt. Die entstehenden at-Komplexe **26** vollziehen bei erhöhter Reaktionstemperatur im Anschluss 1,2-Metallatumlagerungen. Durch die direkte Miteinbeziehung des Boratoms, welches nahe der chiralen Schutzgruppe lokalisiert ist, konnten hohe Diastereoselektivitäten beobachtet werden.^[102, 103] Weiter ausgebaut wurde die Methode durch die Zugabe substöchiometrischer Mengen ZnCl₂, welche nicht nur zu einer Verbesserung der Ausbeuten auf bis zu 99 % führte, sondern auch die Stereoselektivitäten der Reaktion weiter optimierte (**Schema 9**).^[104] Die erhaltenen halogenierten Boronsäureester **27** konnten im Anschluss mit *Grignard*-Reagenzien weiter umgesetzt werden, wobei die erhaltenen α substituierten Boronsäureester erneut mit hohen Stereoselektivitäten dargestellt wurden.^[103, 105]



R = Phenyl, Benzyl, Methyl, Propyl, sec-Butyl, 2-Pentanonethylenketal

Schema 9: Matteson-Homologisierung am Beispiel von Boronat 27 mit mechanistischer Skizze. ^eR = Phenyl: Ausbeute 94 %, DVr = >98:2, ohne Additiv; alle anderen Beispiele: Zugabe von 0.5-0.65 Äquivalenten ZnCl₂.

Bereits in frühen Phasen der Etablierung konnten zusammengefasst exzellente synthetische Eigenschaften der Methodik aufgezeigt werden. Wenig überraschend wurde *Matteson*'s Homologisierung deshalb schnell in der chemischen Gesellschaft aufgegriffen und für diverse synthetische vorhaben genutzt. Neben der asymmetrischen Synthese mehrfachsubstituierter Alkylketten,^[106-110] der Einführung hetereoatomhaltiger Reste,^[111-114] der Herstellung von Zuckern^[115] und isotopenmarkierten Verbindungen^[116-118] oder sogar der Synthese von boratomhaltigen Zielmolekülen,^[108, 119-123] zeichnete sich die hochstereoselektive Konstruktion

 α -chiraler Allylborverbindungen als äußerst potente Methode besonders für Anwendungen in der Totalsynthese ab.^[71-73, 75, 100, 124] Auch in jüngerer Zeit konnten interessante Weiterentwicklungen wie z. B. von der Gruppe um *Hall* gezeigt werden. Ausgehend von Vinylboronat **28**, kann durch eine *Matteson*-Homologisierung Allylchlorid **29** erhalten werden. Wie beschrieben, erfolgt durch Umsetzung mit einem *Grignard*-Reagenz **30** eine Substitution des Halogens gegen einen silylhaltigen Rest in guten Ausbeuten und nahezu perfekter Stereoselektivität. Das erhaltene Borallylreagenz **31** kann wie gewohnt mit Aldehyden zur Reaktion gebracht werden, wobei nun Allylsilylspezies stereoselektiv als Produkte erhalten werden, welche weitere wertvolle synthetische Transformationen ermöglichen (**Schema 10**).^[82, 83]



Schema 10: Synthese silylhaltiger Allylboronate 31 nach Peng und Hall.^[82]

2.I.2.3 Carboallylierungen

Die palladiumkatalysierte, metallvermittelte Allylierung von Carbonylverbindungen stellt ebenfalls eine umfassend untersuchte Methode zur Herstellung von Homoallylalkoholen dar, wobei ein interessanter Umpolungsschritt der genutzten Allylspezies im Reaktionsverlauf erfolgt.^[125-133] Mechanistisch bildet sich von Allylverbindungen **32** und einer Pd(0)-Quelle zuerst eine η^3 -Allyl-Palladium-Spezies **33** *via* einer oxidativen Addition. Anschließend kann in Anwesenheit eines weiteren Metalls eine Transmetallierung der Allylspezies auf diese erfolgen. Diese nun nukleophile Allylspezies **34** kann im Weiteren mit Carbonylen zur Reaktion gebracht werden. Die erhaltenen Homoallylalkohole **35** bilden dabei *via* Übergangszustand **ÜZ-6** bis zu zwei neuen Stereozentren aus. Handelt es sich bei der ursprünglich eingesetzten Allyspezies um ein Vinylboronat, können so Homoallylalkohole erhalten werden, welche gleichzeitig Allylboronate darstellen. Hierdurch wird eine weitere Allyaddition konsekutiv ermöglicht (**Schema 11**, oben). In der Arbeitsgruppe *Pietruszka* wurde dies ab 2009 zuerst unter Einsatz von umgepolten Allylzinnverbindungen praktisch gezeigt.^[134, 135] Während sich diese entwickelte Methodik durch gute Ergebnissen auszeichnete, bedurften einige Punkte weiteren Verbesserungen. So sollte nicht nur der Einsatz von giftigen Zinnverbindungen minimiert werden, sondern auch einfacher zu handhabenden Startmaterialen genutzt werden, um in zufriedenstellender Anwendungsbreite Allvlboronate in guten Ausbeuten und mit hohen Stereoselektivitäten herstellen zu können. Aufbauend auf vorläufigen Ergebnissen der Gruppe um Szabó,^[136] konnte Diboronsäure als eine entsprechende Lösung identifiziert werden. Ausgehend von dem TBS-geschütztem Vinylboronat 32a nutzten Böse et al. die Diborverbindung unter Brønstedsäurekatalyse als ein ungiftigeres und stabileres Transmetallierungsreagenz.^[137] Nicht nur konnten via dem Boronsäureintermediat **34a** die vormals genutzten Zinnspezies ersetzt werden, sondern es ließen sich auch gleichzeitig die Stereoselektivitäten der Reaktion verbessern. Die erhöhte Oxophilie des Bors im Vergleich zum Zinn legt nahe, dass der bei der Reaktion durchlaufene Übergangsgzustand ÜZ-6 kontrahierter ausgebildet wird. Hierdurch ließen sich die durchweg guten bis exzellenten Diastereoselektivitäten der Reaktion (91:9 bis >95:5 bezüglich der Seitenkette) bei der Ausbildung der Allylboronate 35a abseits der Nutzung von Formaldehyd erklären.^[137] Allerdings kann selbst unter Nutzung des kleinen Formaldehydmoleküls eine nennenswerte Diastereoselektivität von 37:63 beobachtet werden. Generell wurden befriedigende bis exzellente Ausbeuten von 56-90 % erreicht (Schema 11, unten).



Schema 11: Palladiumkatalysierte Darstellung von Allylierungsreagenzien 35 via eines Umpolungsschrittes ausgehend von Allylalkoholen 32 (oben).^[125-127, 138] Von Böse et al. gezeigte Palladium- und Brønsted-säurekatalysierte, borvermittelte Carboallylierung von TBS-geschützten Vinylboronaten 32a (unten).

2.I.2.4 [3,3]-Sigmatrope Umlagerungen

2003 zeigten *Pietruszka* und *Schöne* den Einsatz von [3,3]-sigmatropen Umlagerungen bei der Synthese von Allylboronsäureestern.^[87] Zwar waren für Zinn- und Siliziumverbindungen ähnliche Verfahren bekannt,^[139-145] eine Ausweitung der Methodik auf borhaltige Verbindungen war jedoch zuvor nicht gezeigt worden. Ausgehend von *E*- und *Z*-konfigurierten Vinylboronaten **36** konnten Allylboronate **37** in guten Ausbeuten *via* einer *Claisen*-Umlagerung erhalten werden. Ausgehend von *E*-**36** verlief die Reaktion jedoch komplett stereounselektiv; der Wechsel zum *Z*-konfigurierten Startmaterial *Z*-**36** brachte nur eine leichte Verbesserung auf ein Diasteremerenverhältnis von 30:70 im Produkt. Zum Erhalt stereoisomerenreiner Produkte konnten letztendlich jedoch chromatographische Methoden erfolgreich angewendet werden. Weiterhin gelange es analoge *Eschenmoser-Claisen*-Umlagerungen unter Ausbildung der Amide **38** durchzuführen, wobei allerdings nur die erfolgreiche Umsetzung des *E*-konfigurierten Startmaterials *E*-**36** gezeigt werden konnte (**Schema 12**). Das Ausbleiben der gewünschten Reaktion ausgehend von Vinylboronat *Z*-**36** wurde mit der konfigurationsbedingten Ausbildung einer cyclischen Struktur erklärt. Diese bildet in *Matteson*-ähnlichen Reaktionen ein unerwünschtes Alternativprodukt.



Schema 12: Claisen- und Eschenmoser-Claisen-Umlagerungen verschieden konfigurierter Vinylboronate 36.

Zur Erweiterung der Anwendbarkeit der etablierten Methodik wurde in den Jahren 2004 bis 2010 ausgehend von Vinylboronaten **39** der Zugang zu substituierten Allylboronaten **40** entwickelt. Hierbei wurde es möglich, eine Vielzahl von Resten in β - und γ -Position mit unterschiedlich guten Ausbeuten und Stereoselektivitäten einzuführen. Für in β -Position einfach substituierte Allylboronate **40** wurden sowohl für *Claisen*- als auch für *Eschenmoser-Claisen*-Umlagerungen exzellente Ergebnisse erzielt. Unabhängig von dem eingeführten Rest (R¹ = Me, *n*-Pe, Ph; **A**, **Schema 13**) lieferte die Methode gute Ausbeuten (63–89 %) und exzellente Selektivitäten (*DV* > 99:1).^[146-148] In einer interessanten Variante der Reaktion konnte der Orthoester der Propionsäure genutzt werden, um eine weitere Methylgruppe in β -Position abseits der Doppelbindung einzuführen. In guten Ausbeuten (79–89 %) konnte mit guten Stereoselektivitäten von bis zu 86:14 (*syn:anti;* Konfiguration am α -chiralen Zentrum bleibt unberührt) in der Seitenkette ein zweites Stereozentrum neben jenem α -ständig zum Bor von Allylboronaten **39** aufgebaut werden (**B**, Schema 13).

Weiterhin wurden 2013 doppelt- γ -substituierte Allylboronate **40** in analoger Weise dargestellt, wenngleich niedrigere Ausbeuten (51–53 %) mit moderater Stereoselektivität (DV = 46:54-69:31) beobachtet wurden (**C**, **Schema 13**). Erneut konnte stereoisomerenreines Material durch chromatographische Methoden erhalten werden.^[149] Zuletzt zeigten *Gehrke et al.* den Zugang zu Allylboronaten **40** auf, welche einen β -Substituenten auf Seiten der Doppelbindung tragen. Während die Ausbeuten und Stereoselektivitäten moderat bis unzulänglich waren (53 %, DV = 58:42, **D**, **Schema 13**), konnte optisch reines Material chromatographisch erhalten werden.^[150]



Schema 13: Darstellung α/β -substituierter Allylboronate **40** via Claisen- and Eschenmoser-Claisen-Umlagerungen. ^a(2S,3R):(3R:3S).

2.I.2.5 S_N2´-Reaktionen

Kupferkatalysierte allylische Substitutionen stellen bekannte Methoden zur Synthese stereogener Zentren in allylischer Position dar.^[151-154] Während der Einsatz achiraler Boronate als Nukleophile bereits beschrieben wurde,^[155, 156] gelang es doch erst 2007 *Carosi* und *Hall* α -chirale Allylboronsäureester aus elektrophilen Vinylboronaten zu synthetisieren.^[91] Die dabei aufgezeigten asymmetrischen Varianten legten den Grundstein weiterer Entwicklungen hin zur Nutzung chiraler Vinylboronate. 2016 konnte so im Arbeitskreis *Pietruszka* die Kombination der Methodik von *Hall* unter Nutzung von weinsäurebasiert geschützten Boronaten sowie der Liganden **43** demonstriert werden.^[88] Ausgehend von einfach zugänglichen und luftstabilen Vinylboronaten **41** oder **42**, konnten die diastereomeren

Allylboronate **44** und *dia*-**44** sowie Verbindung **45** in exzellenten Ausbeuten von bis zu 97 % und hohen Diastereoselektivitäten von >95:5 erhalten werden (**Schema 14**).^[88, 157] Durch Modifikation der Arylreste der Vinylboronate **41** konnte ferner ein 'Tuning' der Reaktivität erzielt werden. So bewirkte die Einführung von *para*-Fluorsubstituenten die Allylierung von Ketonen unter stereoselektiver Bildung tertiärer Homoallylalkohole. Die Installation noch stärker elektronenziehender Trifluormethylgruppen zeigte bei der Umsetzung mit Aldehyden einen noch weiteren Reaktivitätsgewinn im Vergleich zu bisherigen Derivaten. ^[89, 157]



Schema 14: Kupferkatalysierte S_N2 '-Reaktion von Vinylboronaten **41** und **42** mit Grignard-Reagenzien unter Ausbildung der Allylboronate **44** und **45**. Für **41** basierte Boronate konnten enantiomere Verbindungen unter Einsatz von ent-**41** erhalten werden.^[157]

2.I.3 Schutzgruppensynthese

Die genutzten Boronsäureesterschutzgruppen tragen einen elementaren Bestandteil zum Gelingen der bisher präsentierten Methodiken bei. Nicht nur ermöglichen sie den stereoselektiven Aufbau der Allylierungsreagenzien und die enantioselektive Synthese der Homoallylprodukte, sondern sie tragen auch entscheidend zur Stabilität und damit Handhabbarkeit der Allylierungsreagenzien bei.^[86, 88] Zwei im Arbeitskreis *Pietruszka* entwickelte Beispiele weisen hierbei explizit günstige Eigenschaften auf und wurden im

Verlauf dieser Arbeit genutzt, sodass hier eine kurze Einführung in deren Darstellung gegeben werden soll.

Die Synthese der Diolverbindung **46a** wurde ursprüngliche von *Nakayama* und *Rainer* im Jahre 1990 vorgestellt und in den darauffolgenden Dekaden von *Pietruszka et al.* unterschiedlich weiterentwickelt.^[86, 158-160] Hierbei wurde ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Dimethoxyacetal **47a** unter Säurekatalyse das Weinsäureacetal **48a** in fast quantitativen Ausbeuten erhalten. Dieses konnte im Folgenden mit einem großen Überschuss an frisch hergestelltem Phenylmagnesiumbromid zum *Grignard*-Additionsprodukt **49a** umgesetzt werden. Die so erzeugten tertiären Alkohole wurden im Anschluss unter Einsatz von Natriumhydrid deprotoniert und mit Methyliodid zu Ether **50a** umgesetzt, wobei sich entweder DMSO oder (2-Methyl)-THF als nutzbare Lösungsmittel herausstellten. Zur Freisetzung des gewünschten Diols **46a** musste auf eine oxidative Spaltung des Acetals zurückgegriffen werden. Entweder wurde hierzu das einfach handhabbare, jedoch toxische DDQ genutzt oder aber ein aufgrund von Schwefelverunreinigungen aufreinigungsintensiveres Protokoll unter Einsatz von Natriumbromat und Natriumdithionit.^[160] Der erhaltenen Ester **51a** wurde abschließend reduktiv unter Einsatz des pyrophoren LiAlH₄ in Diol **46a** überführt (**Schema 15**).



Schema 15: Synthesen des Diols 46a via im Arbeitskreis Pietruszka entwickelter Verfahren,

Die zuerst schritt- und materialintensiv erscheinende Entschützung des Vorläufers **50** umgeht dabei die der Verbindung inhärente Labilität gegenüber stark sauren Bedingungen. So kann unter den eigentlich zur Hydrolyse von Acetalen üblichen Konditionen durch Protonierung der Methoxyguppen Kation **K1** ausgebildet werden. Durch seine tertiäre Natur und zwei Phenylsubstituenten erfährt dieses eine starke Mesomeriestabilisierung, wodurch in Anwesenheit von Wasser vermutlich *via* einer S_N1-artigen Reaktion die unerwünschte

Hydrolyse der Methoxyether zu Alkohol **52** in signifikanten Anteilen beobachtet wurde. Diese Reaktionsführung wurde deshalb, auch bei anderen gängigen Diolschutzgruppen wie Ketal **53**, ausgeschlossen (**Schema 16**).^[158]



Schema 16: Unerwünschte, säurekatalysierte Etherhydrolyse geschützter Diolverbindungen 53.

Abschließend ist zu erwähnen, dass moderne Varianten im Gegensatz zu den von *Nakayama* und *Rainer* etablierten Vorgehensweisen nur noch die Notwendigkeit eines einzigen Aufreinigungsschritts am Ende der Synthesesequenz ausgehend von Weinsäureacetal **48a** aufweisen. Durch diese reduzierte Anzahl an chromatographischen Schritten wurde die zeitliche, ökologische und wirtschaftliche Effizienz der Syntheseroute deutlich erhöht.

Die Synthese der zweiten im AK *Pietruszka* genutzten Boronsäureschutzgruppe verläuft wesentlich komprimierter. Zur Herstellung des Tetraols **54** muss lediglich Weinsäureester **55** mit einem Überschuss an Aryl*grignard*verbindungen behandelt werden. Bedingt wird die gewünschte Schutzgruppe nach einem einzigen Reaktionsschritt säulenchromatographisch oder durch Umkristallisation isoliert (**Schema 17**).^[88, 89, 161] Den somit resultierenden eklatanten synthetischen Vorteilen der Schutzgruppe **54** steht lediglich die aktuell reduzierte Anwendbarkeit für die stereoselektive Darstellung α -chiraler Allylboronate gegenüber.



Schema 17: Synthese der Tetraolderivate 54a-d.^[89]

2.I.4 Die borvermittelte Allylierung unreaktiver Elektrophile

Im Bereich der asymmetrischen Allylierungsreaktionen stellt die Addition von (Organometall-)Nukleophilen an Aldehyde sicherlich eine der am meisten beforschten Varianten dar. Der stark elektrophile Charakter der Carbonylverbindungen, sowie die

synthetisch relevanten Produkte erklären das chemische Interesse an der beschriebenen Transformation.^[162-164] Nichtsdestotrotz stellt auch die Umsetzung anderer Carbonyle oder carbonylähnlicher Verbindungen eine wesentliche Bereicherung für das Repertoire der organisch-chemischen Synthesen dar. So können durch die Umsetzung von Ald- und Ketiminen sekundäre und tertiäre Homoallylamine erhalten werden, beim Einsatz von Ketonen tertiäre Homoallylalkohole.^[163, 164] Spezialfälle wie Indole, welche nach einer vorgelagerten Tautomerisierung formal den Aldiminen zugeordnet werden können, repräsentieren dabei ein besonders prominentes Strukturmotiv in der Naturstoff- und Pharmaforschung.^[165-169] Der tertiären Homoallylverbindungen asymmetrischer stereoselektive Zugang zu via Allylierungsreaktionen stellt weiterhin eine interessante Option dar, da die Vielfalt an asymmetrischen Reduktionsreaktionen mit Wasserstoff inhärent nur auf sekundäre Zielstrukturen anwendbar ist.

Präparativ muss jedoch bei den geplanten Unterfangen dem weniger reaktiven Charakter der genannten Elektrophile Rechnung getragen werden. Mit Bezug auf von der Gruppe um *Mayr* entwickelte und gemessene E-Parameter als ein Maß für die Elektrophilie, ergibt sich bereits für Aldimine im Vergleich zu Aldehyden ein durchschnittlich reduzierter Wert in Abhängigkeit von den genutzten Stickstoffschutzgruppen.^[170] Ketone bestätigen diesen Trend weiterhin und weisen noch geringere E-Parameter auf;^[171] die Umsetzung mit Nukleophilen wie Allylierungsreagenzien wird also folglich weiter erschwert (**Schema 18**).



Schema 18: E-Parameter verschiedener Elektrophile nach Mayr.^[170, 171]

Bei der Verwendung von Bororganylen stellt diese reduzierte Elektrophilie eine ernstzunehmende Herausforderung dar. Zwar ist eine Implementierung von Indolen und Ketonen in das Portfolio von mit Allylbororganylen asymmetrisch umsetzbaren Verbindungen erstrebenswert, da diverse andere Verfahren durch den Einsatz von Metallen nachteilige Umwelteinflüsse bieten und/oder sich durch geringe Stabilität der Reagenzien und beschränkte Anwendungsbreiten auszeichnen,^[85, 163, 164] geeignete Methoden sind jedoch bislang rar.^[172]
2.I.4.1 Allylierung von Ketonen: Katalytische Varianten

Zu den wegweisenden Verfahren zählen sicherlich die BINOL-basierten Arbeiten aufbauend auf Ergebnisse der Gruppe um zur Allylierung von Ketonen **57** zu etablieren.^[173] Unter Einsatz des labilen Allylboronsäureesters **58** stellte sich BINOL **56** als deutlich überlegen im Gegensatz zu anderen getesteten Diolen heraus; insgesamt konnten an 15 Beispielen **15** sehr gute Ausbeuten von 76–93 % und sehr gute Enantiomerenüberschüsse von *ee* >90% in allen Fällen erzielt werden (**Schema 19**). Ein singuläres Crotylierungsbeispiel zeigte weiterhin exzellente Diastereoselektivitäten von >98:2 auf. Weitere präparative Verbesserungen und mechanistische Untersuchung erfolgten drei Jahre später.^[174] Hierbei konnte unter Nutzung des Boronats **59** zum Beispiel die Katalysatorbeladung deutlich reduziert werden (2 Mol%).



Schema 19: Katalytische, borbasierte Allylierung nach Schaus mit postuliertem intermediären Komplex.^[173,174]

In den folgenden Jahren konnte die Nutzung boronsäurebasierter Allylierungsreagenzien unter Nutzung von BINOLen **56** als Katalysatoren insbesondere in der Gruppe um *Szábo* ausgebaut werden. Hierbei verzichtete die Arbeitsgruppe gänzlich auf den Schutz der als Startmaterialen genutzten Boronsäuren **60** und demonstrierte, dass selbige in ihrer freien Form palladiumkatalysiert aus Allylalkoholen **61** hergestellt werden können und über eine akzeptable Stabilität in Lösung verfügen. Ferner sind sie bereits in der Lage, Ketone **57** und andere Elektrophile ohne jegliche weitere Additive diastereoselektiv zu allylieren.^[136, 175, 176] Kombiniert mit dem Einsatz von BINOLen **56a-b**, gelang auch hier die Etablierung katalytischer, asymmetrischer Varianten. Erneut wird vermutlich *in situ* ein chiraler

Allylboronsäureester gebildet, welcher für 14 Beispiele diastereomerenreine Produkte **62** in guten Ausbeuten von 54–95 % und sehr guten Enantioselektivitäten von ee = 80–94 % liefert (**Schema 20**, oben).^[177]

In ähnlicher Art und Weise wurde außerdem nach kupferkatalysiertem Zugang zu Allenylborsäuren **63** aus Propargylcarbonaten **64** die asymmetrische Synthese von tertiären Homopropargylalkoholen **65** in Ausbeuten von bis zu 90 % mit optischen Reinheiten von bis zu *ee* = 99 % realisiert (**Schema 20**, unten).^[178, 179] Selbige Methodik ließ sich auch auf Aldhydrazone anwenden.^[180]



Schema 20: Herstellungen freier Boronsäuren nach Szabó mit katalytischer, asymmetrischer Addition an Ketone 57.^[175-180]

2013 konnte ein weiteres Konzept zur enantioselektiven, katalytischen Allylierung von Ketonen mit Borreagenzien vorgestellt werden. Die Gruppe um *Hoveyda* etablierte hierzu einen komplexen Katalysezyklus unter Nutzung aminosäurebasierter Katalysatoren **66**. Analog zu den oben gezeigten Verfahren wird, in diesem Fall aus Pinakolallylboronsäureestern **67**, *in situ* ein chrialer Boronsäurester **68** gebildet. Dieser vermag nach Protonierung (**69**) durch ein Lösungsmittel-Pinakolboronat-Addukt **70** unreaktive Elektrophile wie Isatine **71** *via* Intermediat **72** zu allylieren. Interessant ist hierbei besonders die Regeneration der aktiven Allylierungsspezies **69**. Nach methanolytischer Freisetzung des Homoallylproduktes **73** erfolgt

eine Allyltransferreaktion von einem Allylpinakolboronat **67** auf den chiralen Borsäureester **74**, wodurch das eigentliche Allylierungsreagenz **69** wieder bereitsteht. Neben anderen Elektrophilen konnte für die Allylierung von Isatinen **71** exzellente Ausbeuten von 86–98 % mit Enantiomerenüberschüssen von *ee* = 83–97 % gezeigt werden (**Schema 21**).^[181]



Schema 21: Borbasierte, asyymetrische, katalytische Allylierung von nach Hoveyda und Mitarbeitern mit postuliertem Katalysezyklus.^[181]

2.I.4.2 Allylierung von Ketonen: Stöchiometrische Methoden

Während diverse hochselektive und katalytische Methoden zur enantioselektiven Allylierung von Ketonen im vorangegangenen Kapitel präsentiert wurden, konnten Homoallylprodukte mit terminal substituierten Doppelbindungen mit den etablierten Prozessen nur unter extremen Bedingungen adressiert werden.^[182] Wie unter **2.I.1** beschrieben, sind hierzu α -chirale

Allylboronsäureester nötig, welche für einen stereodefinierten Reaktionsverlauf zuvor stereoselektiv aufgebaut werden müssen. Folglich bedarf es also einer Vorgehensweise, welche stereoselektiven Zugang zu α -chiralen Allylboronsäureestern ermöglicht, die reaktiv genug sind, um mit Ketonen abzureagieren. 2014 konnten Aggarwal und Mitarbeiter eine Methode präsentieren.^[183] welche diese Kriterien erfüllt. Ausgehend von Pinakolvinvlboronsäureester 75 konnten lithijerte Carbamate oder Benzoate 76 in Anwesenheit von stöchiometrischen Mengen Spartein 77 genutzt werden, um via 1,2-Metallatumlagerung Pinakolallylboronsäureester 78 mit ee = 90-96% aufzubauen. Für die anschließende Umsetzung mit Ketonen wurden die Boronsäureester 78 in situ in reaktivere Borinsäureester 79 überführt; während keine nennenswerte Reaktion von Boronaten 78 mit Ketonen bei moderaten Bedingungen beobachtet werden kann, erfolgt die Allyladditionsreaktion der erzeugten Borinate 79 problemlos. Praktisch wurden durch Zugabe von n-Butyllithium at-Komplexe 80 erzeugt, welche durch Zugabe von TFAA in die gewünschten Borinate 79 überführt werden konnten. Diese konnten in 13 Beispielen diastereoselektiv mit guten Ausbeuten von 53-90 % und sehr guten Enantiomerenüberschüssen von ee = 90-96 % mit Ketonen zu E-konfigurierten, tertiären Homoallylalkoholen 81 umgesetzt werden. Anhand eines Beispiels konnte ferner die vollständige Permutierbarkeit der Konfiguration aller Stereozentren des Produktes 81 durch die entsprechende Kombination aus Sparteinenantiomeren 77 und Allylboronsäure-Doppelbindungskonfigurations-Isomeren 78 gezeigt werden (Schema 22).



Schema 22: Borbasierte asymmetrische Allylierung von Ketonen nach Aggarwal.^[184]

Während die Methodik von *Aggarwal* und Mitarbeitern synthetische Lücken der katalytischen Verfahren füllt, bleibt jedoch die Einflussnahme auf die Doppelbindungskonfiguration der tertiären Homoallylalkohle unbeantwortet. Ferner limitiert der mehrfache Einsatz harter

Lithiumorganyle während der Synthesesequenz die Bandbreite elektrophiler Funktionalitäten abseits des Bors in den zu nutzenden Allylierungsreagenzien. 2017 konnten *Brauns et al.* hier einen wichtigen Beitrag durch die Bereitstellung der Allylierungsreagenzien **44** liefern (siehe auch **2.I.2.5**).^[88, 89] Die lagerstabilen Verbindungen weisen sich im Vergleich zu anderen bekannten borbasierten Allylierungsverfahren nicht nur durch eine extrem einfache Handhabbarkeit der Reagenzien aus, sondern erlauben ferner die stereoselektive Synthese aller möglichen Stereoisomere tertiärer Homoallylalkohole **82**. In Abhängigkeit von der eingesetzten relativen Konfiguration des Boronates **44**, kann der Zugang zu *E*- und *Z*-konfigurierten Produkten **82** enantioselektiv ermöglicht werden. Wie an einem Beispiel gezeigt werden konnte, lassen sich weiterhin die enantiomeren Produkte *ent*-**82a** problemlos mit Hilfe der leicht zugänglichen enantiomeren Allylierungsreagenzien *ent*-**44** bereitstellen (**Schema 23**).



Schema 23:Borbasierte asymmetrische Allylierung von Ketonen nach Pietruszka und Mitarbeitern.^[89]

Sämtliche Ergebnisse im Zuge der Allylierung von Ketonen mit den tetraolbasierten Reagenzien **44**/*dia*-**44** wurden bereits im Rahmen der Dissertation von *Marcus Brauns* veröffentlicht und werden deshalb im Weiteren bis auf die Aufklärung der absoluten Konfiguration der Produkte **82a** nicht näher behandelt.

2.I.4.3 Allylierung von Indolen

Während bei der herausfordernden borbasierten asymmetrischen Allylierung von Ketonen bereits große Fortschritte gemacht werden konnten, sind trotz des zuvor beschriebenen hohem synthetischen Interesses analoge Verfahren zur Allylierung von Indolen in 2-Position deutlich weniger präsent. Neben einigen achiralen Verfahren von Bubnov et al., [185] Forni et al., [186] und Nowrouzi und Batey,^[166] konnten asymmetrische Varianten erneut durch die Gruppen um Szabó^[187-189] und Aggarwal^[183] gezeigt werden. Analog zu der Allylierung von Ketonen demonstrierte Aggarwal in einem singulären Beispiel den Einsatz von Indol 83 als elektrophil mit Boronat 84 in guter Ausbeute (74 %, 85) und exzellenter Stereoselektivität für eines der möglichen Stereoisomere (DV = 99:1, ee = 96%) (Schema 24, oben). Den stereodivergenten Zugang zu allylierten Indolen 86 bestreitend, etablierten Szabó und Mitarbeiter zuerst den Umsatz von freien Boronsäuren 60 mit Indolen 83. In einer nicht-enantioselektiven Variante konnten die entsprechenden Homoallylprodukte 86 in sehr guten Ausbeuten von 74-96 % als ein einzelnes Diastereomer erhalten werden.^[189] Unter Einsatz des bekannten BINOL-basierten Katalysators 56 gelang im Anschluss die asymmetrische Synthese.^[187] Für 11 Beispiele konnten in sehr guten Ausbeuten von 74–94 % mit hohen Diastereoselektivitäten von >97:3 und sehr guten Enantiomerenüberschüssen von 90-99 % erzielt werden. Unter Nutzung von Skatol 87 konnte ferner eine erstrebenswerte Stereodivergenz in der Methodik gezeigt werden. So wurden vier der acht möglichen Stereoisomere des allylierten Skatols 88 in guten Ausbeuten (72–82 %) mit exzellenter Diastereoselektivität (98:2) und sehr guter Enantioselektivität (ee = 90-98 %) durch Einsatz der enantiomeren BINOLe 56 sowie der E/Z-Isomere der genutzten Boronsäure 60 hergestellt (Schema 24, unten).



Schema 24: Borbasierte asymmetrische Allylierung von Indolen 83 nach Aggarwal und Szabó.^[183, 187]

2.II Organo- und Biokatalyse

2.II.1 Zielstrukturen für die Totalsynthese

2.II.1.1 3-Methyl-4-hydroxybutan-2-onether in der Totalsynthese

Ether des 3-Methyl-4-hydroxybutanon (**89**), sowie diverse längerkettige Analoga stellen äußerst prominente Bausteine bei der Totalsynthese einer Vielzahl von strukturell diversen Naturstoffen dar. ^[190-207] Exemplarische konnte so bereits 1982 durch *McGuirk* und *Collum* die Totalsynthese von (+)-Phyllanthocin erfolgreich unter Nutzung des Benzylethers **89a** bestritten werden. Nach *Wittig*-Olefinierung des Ketons und reduktiver Benzyletherspaltung, wurde Homoallylalkohol **90** erhalten. Weiter Transformationen lieferten von aus natürlichen Quellen nicht zu unterscheidendes (+)-Phyllanthocin (**91**) (Schema 25).^[190]



Schema 25: Totalsynthese von (+)-Phyllanthocin (91) nach McGuirk und Collum.

1988 bestritten *White* und Mitarbeiter die enantioselektive Synthese des in Grünalgen vorkommenden terpenoiden Naturstoffes (–)-Botryococcen (92). Erneut wurde ausgehend von Keton **89a** Homoallylalkohol **90** über eine *Wittig*-Olefinierung mit anschließender reduktiver Benzyletherspaltung hergestellt, um durch weitere Umsetzungen in den Naturstoff **92** überführt zu werden (Schema 26).^[192]



Schema 26: Totalsynthese von (-)-Botryococcen (92) nach White et al.

Betrachtet man die oben aufgeführten Schlüsselzitationen bezüglich der Zielnaturstoffklasse für die Verwendung von α -Methylketonen **89**, kann eine deutliche Präsens an polyketidischen Verbindungen beobachtet werden. Ein Beispiel hierfür stellt die von *Evans* und Mitarbeitern präsentierte Totalsynthese des bioaktiven (+)-Miyakolid (**93**) dar. Ausgehend von dem

benzylierten Keton **89a** wird in dieser über eine diastereoselektive Aldoladdition an Prenal der Allylalkohol **94** nahezu quantitativ erhalten. Dieser bildet in der weiteren Synthese das Grundgerüst des nördliche Sechsrings aus (**Schema 27**).^[193]



Schema 27: Totalsynthese von (+)-Miyakolide (93) nach Evans et al.

Die Gruppe um *Paterson* befasste sich intensiv mit der Synthese von Polyketiden. 2000 präsentierten sie so zum Beispiel die enantioselektive Totalsynthese des antimikrotubulären (+)-Discodermolid (**95**). Gleich zweimal nutzte sie dabei α -methylierte Ethylketone **96a** und **96b**, welche sich nur in der Wahl der Alkoholschutzgruppe unterscheiden. Auch hier wurde eine diastereoselektive Aldoladdition genutzt, um – bedingt durch die Nutzung von Ethylketonen – gleich zwei benachbarte Stereozentren in den Alkoholen **97** und **98** diastereoselektiv aufzubauen. In der abschließenden Totalsynthese wurde dann aus mehreren Fragmenten (+)-Discodermolid (**95**) synthetisiert (**Schema 28**).^[195]



Schema 28: Totalsynthese von (+)-Discodermolid (95) nach Paterson und Mitarbeitern.

Die exemplarisch gezeigte Nutzung von asymmetrischen Aldolreaktionen unter Verwendung der Ketone **89** und **96** stellt einen der bedeutendsten Anwendungszweige der Bausteine dar, wie insbesondere die Gruppe um *Paterson* über Jahrzehnte hinweg demonstrierte ^[195, 199, 205, 208, 209] und damit die Relevanz der Ketone **89** und **96** für die Totalsynthese bis in die jüngste Zeit hinein unterstreicht (Synthese von Aplyroninanaloga, 2020).^[207]

2.II.1.2 Klassische Synthesen der 3-Methyl-4-hydroxybutan-2-onether (89)

Bedingt durch den totalsynthetisch getrieben Bedarf an α -Methylketonen **89** wurden robuste chemische Methoden zu deren Synthesen etabliert. 1982 präsentierten *McGuirk* und *Collum* so den Einsatz von enantiomerenreinem Alkohol **99** als Startmaterial, welcher aus optisch reiner 2-Methyl-3-hydroxypropansäure **100** gewonnen wurde. Nach chromvermittelter Oxidation des primären Alkoholes **99**, konnte *via* Überführung der Carbonsäure **101** in das entsprechende Säurechlorid Keton **89a** unter Verwendung von Gilman-Cupraten ohne Angaben zu optischen Reinheiten erhalten werden (**Schema 29**).^[190]



Schema 29: 1982 von McGuirk und Collum beschriebene Synthese des Ketons 89a.

Auf ähnliche Art und Weise konnten *White et al.* 1988 2-Methyl-3hydroxypropansäuremethylester **102**, auch bekannt als *Roche*-Ester, zuerst unter sauren Bedingungen zu Ether **103** benzylieren. Anschließende Verseifung mit Lithiumhydroxid und Ketonbildung mit Methyllithium lieferte das Zielmolekül **89a** in 67 % Gesamtausbeute (**Schema 30**).^[192]



Schema 30: 1982 von White et al. beschriebene Synthese des Ketons 89a.

Im selben Jahr berichteten *Paterson et al.*, dass eine ähnliche Vorgehensweise unter Nutzung von Aldehyd **104** und Methyl- oder Ethylmagnesiumbromid zwar erfolgreich durchgeführt werden konnte, jedoch die erhaltenen Produkte trotz enantiomerenreiner Startmaterialen Enantiomerenüberschüsse von *ee* <90 % aufwiesen (**Schema 31**, oben).^[210] Ein Jahr später, 1989, präsentierten sie deshalb eine erfolgreiche Alternative. Erneut mit enantiomerenreinem *Roche*-Ester **102** beginnend, konnte nach Etherbildung mit Benzyltrichloracetimidat Weinrebamid **105** unter *lewis*sauren Bedingungen hergestellt werden. Anschließende Reaktion mit den entsprechenden *Grignard*-Reagenzien lieferte die gewünschten Methyl- und

Ethylketone **89a/96a** in hohen optischen Reinheiten (*ee* >97 %) mit 72 % Gesamtausbeute für Methylderivat **89a** (**Schema 31**, unten).^[211] Die vor nunmehr gut 30 Jahren etablierten Vorgehensweisen haben sich bis heute als die Methoden der Wahl beim Zugang zu α -Methylketonen **89** und **96** bewährt. So wurden fast alle totalsynthetischen Unterfangen, welche auf die Bausteine **89** und **96** angewiesen sind, trotz des Einsatzes von enantiomerenreinen Edukten und materialintensiven Reaktionsschritten mit den althergebrachten Prozeduren durchgeführt.^[193-207]



Schema 31: 1988 und 1989 von Paterson et al. beschriebene Synthesen der Ketone 89/96.

2.II.1.3 2-Methylbutan-1,3-diol (106) in der Totalsynthese

2-Methylbutan-1,3-diol (**106**) stellt ähnlich zu den im vorherigen Abschnitt präsentierten Ketonen **89/96** einen präsenten Baustein in der Totalsynthese verschiedener Naturstoffe und deren Analoga dar.^[212-221] So konnten zum Beispiel 2002 *Xu et al.* die Synthese der antiviralen Verbindung Calanolid A **107** patentieren, welches kaum aus natürlichen Quellen zugänglich ist.^[9, 215] Nach einer *Mitsunobu*-Typ Etherbildung **108** unter Stereoinversion aus Coumarin **109** und dem geschützten Diol **110**, wurde das potentielle Medikament ohne die in alternativ beschriebenen Syntheserouten auftretende Probleme erhalten (**Schema 32**).



Schema 32: Totalsynthese von (+)-Calanolid A (107) nach Xu et al.

Die Gruppe um *Roush* präsentierte 2008 die Synthese von gleich zwei komplexen Molekülen, namentlich (+)-Tedanolid (111) und (+)-13-Deoxytedanolid (112). Ausgehend von *trans*-Diol 106, erfolgte zuerst die Acetalisierung des Bausteines zum geschützten Diol 113. In der folgenden, komplexen Synthese konnten die Zytotoxine 111 und 112 dann erfolgreich dargestellt werden (Schema 33).



Schema 33: Totalsynthese von (+)-Tedanolid (111) und (+)-13-Deoxytedanolid (112) nach Roush et al.

Eine interessante Studie konnte 2009 von *Szpilman et al.* vorgestellt werden. In dieser wurde der Methylester des 35-Deoxyanalogon des Amphotericins (**114**) genutzt, um den Wirkungsmechanismus des Block-Buster Medikaments näher zu erörtern.^[219, 222] Hierzu wurde Diol **106** nach selektiver Iodierung des primären Alkohols zu Iodalkan **115** eingesetzt, um als Teil des Makrozyklus des Antimykotikumabkömmlings zu dienen (**Schema 34**).



Schema 34: Totalsynthese von (+)-35-Deoxyamphotericin B-methylester (114) nach Szpilman et al.

Auch die Gruppe um *Fürstner* nutzte 2013 Diol **106** um daraus säurekatalysiert Acetal **113** herzustellen. Weitere Transformationen, welche unter anderem eine selektive Ringschlussmetathese beinhalten, komplettierten die Synthese des antiproliferativen Lactimidomycins (116) (**Schema 35**).



Schema 35: Totalsynthese von Lactimidomycin (116) nach Gallenkamp und Fürstner.

2.II.1.4 Klassische Synthesen des 2-Methylbutan-1,3-diol (106)

Ähnlich der Ketone **89/96** hat der anhaltende Bedarf an präparativen Mengen der verschiedenen Stereoisomere von Diol 106 zur Entwicklung diverser Synthesen geführt. Prinzipiell müssen hierbei das syn- und das anti-Isomer der Verbindung 106 enantioselektiv adressiert werden. Im vermutlich totalsynthetisch prominentesten Ansatz wird ein z. B. über Noyori-Typ-Reduktionen erhältlicher.^[223] enantiomerenreiner 3-Hydroxybuttersäureester **117** als Startmaterial eingesetzt. Via einer anschließenden Fráter-Seebach-Alkylierung erfolgt eine diastereoselektive Kohlenstoffmethylierung eines zuvor mittels Amidbasen wie LDA gebildeten Enolates. Durch den Zusatz von HMPT als Lösungsmittel können dabei hohe anti-Selektivitäten von >95:5 im Produkt 118 erhalten werden. Abschließende Reduktion des Esters mit Lithiumaluminiumhydrid ermöglicht in Abhängigkeit des eingesetzten Eduktes 117 den enantiomerenreinen Zugang zu anti-Diolen anti-106.^[217, 219, 220, 224, 225] Für den Zugang zu synkonfigurierten Isomeren muss das Verfahren um einen Reaktionsschritt verlängert werden. So erfolgt nach Fráter-Seebach-Alkylierung von Alkohol 117 eine Mitsunobu-Typ Inversion der Konfiguration des Stereozentrums am sekundären Alkohol. Der erhaltene syn-Ester 119 wird anschließend mit Lithiumborhydrid zum syn-Diol syn-106 reduziert (Schema 36).[217]



Schema 36: Diastereoselektive Darstellung der anti- und syn-Diole **106** ausgehend von enantiomerenreinem 3-Hydroxybuttersäureestern **117**. Exemplarische Beispiele anhand von Arbeiten der Gruppen um Fürstner^[220] und Curran^[217].

Generell ermöglicht das Verfahren gute Gesamtausbeuten und exzellente Stereoselektivitäten. Während der Einsatz von Edelmetallen zur enantioselektiven Darstellung der Edukte **117** aufgrund der z.T. sehr niedrigen Katalysatorbeladungen und exzellenten Ergebnissen unter Umständen als unproblematisch bezeichnet werden kann,^[223] muss jedoch deutlich auf das Gefahrenpotential der restlichen Synthese hingewiesen werden. Neben dem Einsatz von pyrophoren Reduktionsmitteln (Lithiumaluminiumhydrid),^[226] ist insbesondere die *Fráter-Seebach*-Alkylierung als problematisch herauszustellen. Unabhängig vom Einsatz stark basischer Reagenzien wie *n*-BuLi und dem daraus hergestellten LDA, besitzen Methyliodid und explizit HMPT eine bekannte Mutagenität/Kanzerogenität.^[227, 228] Besonders der Einsatz von HMPT als Lösungsmittel ist kritisch zu sehen, da dieses nicht nur für die genannte Reaktion trocken bereitgestellt werden muss, sondern der Operator nach erfolgter Reaktion einem nicht unerheblichen Expositionsrisiko bei der Aufarbeitung gerade größerer Mengen ausgesetzt wird.

Bereits 1990 bzw. 1992 konnten zur Herstellung der *syn*-Diole **106** bis heute wenig (vermutlich da schritt- und ressourcenintensiv) totalsynthetisch genutzte, auxiliarbasierte Verfahren aufgezeigt werden. So präsentierten die Gruppen um *Oppolzer*^[229] und *Ahn*^[230] Campherderivate **120** und **121**, aus welchen die Propionsäureamide **122** und **123** gut hergestellt werden können (Ausbeute 87–91 %). *Oppolzer et al.* nutzten Verbindung **122** im Weiteren zur asymmetrischen Aldolreaktion mit Acetaldehyd, um *syn*-**124** in Anwesenheit von Borreagenzien als nahezu einziges Stereoisomer in guten Ausbeuten von 69 % zu erhalten. Lithiumaluminiumhydridvermittelte reduktive Abspaltung des Auxiliars gewährte Zugang zu *syn*-Diol *syn*-**106** in guter Ausbeute von 79 %. Die Gruppe um *Ahn* nutzte eine basenvermittelte Aldoladdition von Acetaldehyd an **123**, um in Anwesenheit von Titanverbindungen den zu Produkt **124** stereokomplementären Alkohol **125** in guten Ausbeuten von 84 % nahezu stereoisomerenrein zu erhalten. Die für andere Derivate beschriebene Abspaltung des Auxiliars wurde für Produkt **125** nicht näher erörtert (**Schema 37**).



Schema 37: Von Oppolzer und Ahn beschriebene, auxiliarbasierte asymmetrische Aldolreaktionen hin zu syn-Diolen 106.

Huang et al. präsentierten abschließend einen interessanten alternativen Zugang zu syn-Diolen syn-106.^[216] Ausgehend von enantiomerenreinem (S)-Äpfelsäurediethylester (126), einem Derivat der natürlich vorkommenden (S)-Äpfelsäure, konnte Methylderivat 127 über eine Fráter-Seebach-Typ-Methylierung ohne den Einsatz von HMPT mit guter Diastereoselektivität (DV = 12:1) in sehr guter Ausbeute (86%) erhalten werden. Anschließende Tosylierung des sekundären Alkohols in 90 % Ausbeute eröffnete zwei unterschiedliche Möglichkeiten in der folgenden Synthese. Zuerst war eine chromatographische Trennung des bisher genutzten Diastereomerengemisches 128 möglich, sodass im Folgenden stereoisomerenreines Edukt 128 genutzt werden konnte. Zweitens konnte eine durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid initiierte Umlagerung dazu genutzt werden syn-Diol syn-106 direkt aus Tosylat 128 in guten Ausbeuten von 79 % zu erhalten (Schema 38). Nach Betrachtung der publizierten NMR-Spektren, ist von einem DV >95:5 auszugehen. Analoge Experimente derselben Publikation mit Derivaten ohne Methylgruppe in *a*-Position ergaben Enantiomerenüberschüsse von ee >97 % im entsprechenden Produkt.



Schema 38: Auf Äpfelsäureester 126 basierende Synthese des syn-Diol syn-106 von Huang et al.

2.II.2 Die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion

Die *Morita-Baylis-Hillman*-Reaktion ermöglicht die α -Funktionalisierung von *Michael*-Systemen **129**. Seit ihrer Entwicklung in der 1960er und 1970er Jahren,^[231-233] ist die *Morita-Baylis-Hillman* (MBH)-Reaktion zu einem robusten Werkzeug in der modernen organischen Synthesechemie geworden. Bedingt durch ihre breite Anwendbarkeit sowie oftmals einfach handhabbare Katalysatoren ist die vielfache Nutzung für mechanistische Untersuchungen und totalsynthetische Anwendungen leicht nachvollziehbar.^[234-242]

Hierbei wird zumeist ein tertiäres, nucleophiles Amin (130–137) oder Phosphin genutzt (Schema 39),^[243-246] um in einem ersten Schritt Betain 138 aus der Vinylkomponente 129 zu erhalten. Vielfach stellt die Nutzung von Phosphinen aufgrund der Luftsensitivität erhöhte Anforderungen im Vergleich zu Aminen.^[247] Varianten unter Nutzung von Thioethern sind bekannt.^[248, 249] Das so gebildete Nucleophil 138 kann nun – wie z. B. typisch für Enolate – als Kohlenstoffnucleophil eingesetzt werde. In Anwesenheit von geeigneten Elektrophilen wie Aldehyden oder Ketonen bildet sich folglich das α -funktionalisierte Betain 139 aus. In einem letzten Schritt erfolgt unter Eliminierung des tertiären Amins/Phosphins die Freisetzung der α -funktionalisierten Vinylkomponente 140 und des unveränderten Amins/Phosphins. Eine katalytische Reaktionsführung ist somit möglich und auch zumeist angewandt. Prinzipiell können die eingesetzten *Michael*-Systeme zur Bildung des Betains 138 und gleichzeitig als Elektrophil dienen. In dieser auch als *Rauhut-Currier*-Reaktion bekannten Variante^[250] erfolgt die Bildung der dimeren Strukturen 141, entweder intentionell in Abwesenheit weiterer Elektrophile oder aber als Schandreaktion in Anwesenheit eines anderen, gewünschten Kupplungspartners (Schema 39).



Schema 39: Stark vereinfachter, schematischer Katalysezyklus der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion mit Rauhut-Currier-Variante. Typische Aminkatalysatoren 130–137 für die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion.

Die detaillierten mechanistischen Abläufe sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und hitzigen akademischen Diskursen mit zum Teil stark konträren Ergebnissen gewesen. 1990 publizierte *Neil* und *Isaacs* ihre kinetischen Untersuchungen zur initialen Beleuchtung des Mechanismus. Im Wesentlichen konnten sie bei der Reaktion von Acrylonitiril **142** mit Aldehyden feststellen, dass nach reversibler Addition des Katalysators an das *Michael*-System **142** Betain **143** ausgebildet wird. Dieses kann nun einen Aldehyd unter Bildung des Adduktes **144** angreifen. Letztlich erfolgt eine basenkatalysierte Eliminierung des Ammoniumsalzes unter Ausbildung des Produktes **145**. Da die Geschwindigkeit des Eliminierungsschritts unter Anderem keinen Isotopeneffekt aufwies, wurde die Addition des Betains **143** an den Aldehyd als geschwindigkeitsbestimmender Schritt angenommen (**Schema 40**).^[251]



Schema 40: Katalysezyklus der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion nach Hill und Isaacs.^[251]

15 Jahre später postulierten *McQuade* und Mitarbeiter ein deutlich reevaluiertes Gegenmodell. Nachdem kinetische Untersuchungen ergeben hatten, dass eine Abhängigkeit der Gesamtreaktion in zweiter Ordnung bezüglich des Aldehydes vorlag, postulierten sie zuerst einen alternativen Mechanismus für die abschließende Eliminierung des Ammoniumsalzes. Hierbei sollte Addukt **146** mit einem zweiten Äquivalent Aldehyd abreagieren, um Halbacetal **147** auszubilden. Über einen sechsgliedrigen Übergangszustand **ÜZ7** erfolgt im Anschluss die Eliminierungsreaktion unter Protonentransfer hin zu Halbacetal **148**. Zeitgleich wurde der Eliminierungsschritt nun als geschwindigkeitsbestimmend angenommen: Messungen mit isotopenmarkierten Reaktanden lieferten für die genutzten Acrylate **149** in allen Lösungsmitteln deutliche kinetische Effekte. Schlussendlich wurde die Bildung des Hemiacetals **147** dadurch legitimiert, dass Acetal **150** als gängiges Nebenprodukt zum gewünschten **151** bei der MBH-Reaktion von Acrylaten **148** ausgegangen, wobei in der Tat aktivierte Ester zum verstärkten Auftreten des Acetals führten (**Schema 41**).^[252]



Schema 41: Katalysezyklus der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion nach McQuade und Mitarbeitern mit Erklärung des Nebenproduktes 150.^[252]

Den zum Teil offensichtlichen Widersprüchen bisheriger Arbeiten Abhilfe schaffend, publizierten Aggarwal und Lloyd-Jones mit Mitarbeitern zwei Jahre später eine interessante Detailbetrachtung. Mit Einführung einer Zeitauflösung, stellte die Arbeitsgruppe einen deutlichen kinetischen Isotopeneffekt bis ca. 20 % Umsatz fest, danach blieb die observable Reaktionsgeschwindigkeit von deuterierten und protonierten Acrylaten **149** gleich. In Folge dieser Erkenntnisse konnte, in Einklang mit den vorherigen Ergebnissen anderer Gruppen, ein Wechsel des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts abhängig vom Umsatz postuliert werden. So bestimmt unter ca. 20 % Umsatz die Eliminierungsreaktion des Ammoniumsalzes **147** die beobachtete Reaktionsgeschwindigkeit, darüber die Addition von Enolat **152** an den Aldehyd. Zur Erklärung der Befunde auf molekularer Ebene konnte die Beobachtung, dass protische Spezies die MBH-Reaktion beschleunigen und ein Autokatalyseeffekt zu beobachten ist, herangezogen werden. So wurde davon ausgegangen, dass in Abwesenheit protischer Spezies – wie auch dem finalen Produkt **151** – der von *McQuade* postulierte halbacetalische Übergangszustand **ÜZ7** als vorherrschender Eliminierungsmechanismus angesehen werden kann. Steigt der Umsatz über 20 % – und damit die Konzentration an protischem Alkohol **151**

– kann hingegen alternativ ein Eliminierungsmechanismus *via* dem sechsgliedrigen Übergangszustand ÜZ-8 angenommen werden. Wie spätere Rechnungen aufzeigten,^[253] ist die energetische Barriere in diesem verglichen zu ÜZ-7 abgesenkt, sodass auch eine Absenkung bis unter dem Niveau der Enolataddition an einen Aldehyd plausibel erscheint (Schema 42). Weiterhin untermauert wurden die Ergebnisse vor dem Hintergrund, dass die Zugabe von protischen Spezies (alkoholische Lösungsmittel oder Produkt 151) von Beginn der Reaktion an die Eliminierung des Ammoniumsalzes 147 nicht-geschwindigkeitsbestimmend werden lassen.^[254]



Schema 42: Umsatzabhängige Katalysezyklen der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion nach Aggarwal und Mitarbeitern.^[252,254]

Interessanterweise scheint die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion trotz ihrer präparativ zumeist einfachen Durchführbarkeit Gegenstand anhaltender Kontroversen zu sein. 2015 konnten Plata und Singleton in einer kritischen Betrachtung speziell die MBH-Reaktion mit betreffenden computergenerierten Erkenntnissen hinterfragen und erneut eine glaubhafte Revision der mechanistisch vorherrschenden Meinung treffen. So führten sie unter anderem den Vergleich der Eliminierungsgeschwindigkeiten von Hydroxylverbindung **153** und Methoxyanalogon **154** an, welche keine nennenswerten kinetischen Unterschiede aufwiesen (**Schema 43**). Da für das von *Aggarwal* und *Lloyd-Jones* postulierten "Protonen-Shuttling" über ÜZ8 eine Hydroxygruppe im zu eliminierenden Edukt vorhanden sein muss, sollte Methylether **154** entgegen den Beobachtungen deutlich langsamer, da unkatalysiert, zu Produkt **155** eliminieren. In ihrer umfassenden Betrachtungsweise schlossen *Plata* und *Singleton* deshalb unter detaillierter Aufzeigung der inhaltlichen Probleme von computergestützten Erkenntnissen zu diesem Thema, dass, wie ursprünglich von *Hill* und *Isaacs* angenommen, eine simple Säure-Base-Reaktion die Eliminierung einleitet und der geschwindigkeitsbestimmende Schritt nicht universell identifiziert werden kann (da zum Beispiel temperaturabhängig). Den katalytischen Effekt von "externen" Hydroxygruppen schrieben sie dabei einer simplen mediativen Wirkung bei den genannten Vorgängen zu.^[255]



Schema 43: Singleton's Experiment zur Bestimmung des Einflusses einer freien Hydroxygruppe im Edukt auf die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Eliminierung von Ammoniumsalzen **153/154**.

Wie auch immer der Mechanismus der *Morita-Baylis-Hillman*-Reaktion in Zukunft diskutiert werden wird, praktisch konnten bis heute über die beschriebenen Katalysezyklen diverse Elektrophile und Nucleophile eingesetzt werden. Neben Aldehyden und Ketonen, wurden auch die analogen Imine in sogenannten *Aza*-Varianten erfolgreich genutzt.^[256] Als Vinylkomponenten eröffneten sich gar noch mehr Möglichkeiten. Neben den klassischen Acrylaten, Vinylketonen oder Acroleinen, ermöglichte der Einsatz von Vinylnitrilen, Vinylphosphonaten, Vinylsulfaten, -sulfonaten und -sulfoxiden interessante synthetische Optionen.^[234, 243, 256, 257] Da im Zuge dieser Arbeit Formaldehyd **156** das Elektrophil von Interesse ist, wurde auf nähere Betrachtung asymmetrischer Varianten^[234, 243, 257] an dieser Stelle verzichtet.

2.II.3 Die Veretherung von MBH-Produkten mit Alkoholen

Die Morita-Baylis-Hillman-Reaktion von Formaldehyd 156 in Kombination mit geeigneten Michael-Systemen stellt eine achirale, wichtige synthetische Variante im Bereich der Organokatalyse dar, wie zahlreiche Anwendungen z. B. der Produkte 157 in der Totalsynthese und den Polymerwissenschaften zeigen.^[258-266] Darüber hinaus repräsentieren auch die entsprechenden Ether der α -hydroxymethylierten Michael-Systeme 158 eine synthetisch interessante Klasse von Verbindungen, wobei die Darstellung ungewöhnlich einfach verlaufen kann. So wurde besonders für den Einsatz von Acrylaten 149 gezeigt, dass in Eintopf- oder sequentiellen Verfahren homo- und heterotypische Etherbildungen direkt aus den Alkoholen aminvermittelt zugänglich sind.^[259, 267-281] Erste Beschreibungen der Reaktion wurden dabei 1987 von Mathias und Kusefoglu^[268] sowie der Gruppe um Roos^[267] getätigt. Erstere setzten Methylacrylat 149a in Anwesenheit von katalytischen Mengen DABCO (130) und para-Formaldehyd (PFA, p-156) über acht Tage bei Raumtemperatur mit dem Ziel um, das α -hydroxymethylierte Methylacrylat **157a** zu erhalten. Bei der anschließenden Gewinnung des gewünschten Hauptproduktes 157a in schlechten Ausbeuten (33 %) wurden jedoch ferner auch die dimeren, etherischen Reaktionsproduktes **158a-c** isoliert.^[268] Zusätzliche Experimente zeigten, dass das isolierte MBH-Produkt 157a unter Hitzeeinwirkung ebenfalls in Anwesenheit von DABCO in die dimere Spezies 158a mit guten Ausbeuten (60-70 %) überführt werden kann. Die Gruppe schlug deshalb zur mechanistischen Erklärung der gefundenen Veretherung eine Reaktion ähnlich des En-Typs nach ÜZ9 vor, welche vier Jahre später durch weitere mechanistische Untersuchungen teilweise untermauert wurden (Schema 44).



Schema 44: a-Hydroxymethylierte Vinylketone 157 sowie deren Ether 158. Herstellung nach Mathias und Kusefoglu mit postuliertem Mechanismus der Veretherung.^[282]

Neben den genannten Dimerisierungsreaktionen, konnte auch die Veretherung von acrylatbasierten MBH-Produkten diverser Aldehyde (*p*-)156/159/160 mit unterschiedlichen Alkoholen 161/162/Methanol von verschiedenen Gruppen gezeigt werden.^[271-275] Im Vergleich zur Dimerisierungsreaktion der acrylatbasierten MBH-Produkte 157 wurde hierbei eine geringere Reaktivität beim Einsatz von "Fremdalkoholen" beobachtet.^[283] Nichtsdestotrotz gelang die Darstellung einzelner Beispiele 163-165 in guten Ausbeuten um ca. 70 % (Schema 45).



Schema 45: Aminkatalysierte Eintopfverfahren zur Herstellung von veretherten MBH-Produkten **163-165** auf Basis von Acrylaten nach Challenger.^[271] Bulliard,^[272] Rayner^[284] und Aggarwal.^[274]

Interessanterweise konnte eine analoge Methodik für den Einsatz von Vinylketonen bisher nicht aufgezeigt werden. Einzelne ältere Berichte zeugen lediglich der Herstellung einfacher Methanol- und Ethanolether aus α -hydroxymethylierten Vinylketonen unter sauren^[285, 286] oder basischen^[287, 288] Bedingungen ohne Zusammenhang zu MBH-Reaktionen.

2.II.4 Enzyme in der Organischen Synthese

Enzyme dürften weitläufig als jene Proteinstrukturen bekannt sein, welche natürlichen Organismen als Katalysatoren zur Bewältigung Lebenswichtiger chemischer Transformationen dienen. Inhärent kann somit von einem großen synthetischen Potential ausgegangen werden: zahlreiche natürliche Prozesse erfordern hohe synthetische Akkuratesse und Effizienz. Katalysatoren, die solches zu leisten vermögen, stellen also prinzipiell wertvolle Hilfsmittel bei der Bewältigung von "*in vitro*-Problemen" dar. Die deutlichen Vorteile, welche eine

Implementierung von Biokatalysatoren in das synthetische Repertoire eines organischen Chemikers mit sich bringen kann, werden heute zunehmend erkannt und sind Anlass anhaltender, aktueller Forschungsbestreben.^[289-298] Im Zuge dieser Arbeit wurden Enzyme aus der Klasse der Oxidoreduktasen herangezogen,^[299] welche im Folgenden kurz vorgestellt werden.

2.II.4.1 Alkoholdehydrogenasen (ADHs)

Während die synthetisch wertvolle asymmetrische Reduktion von Ketonen historisch erfolgreich mit Hilfe von Borreagenzien oder Übergangsmetallkatalysatoren realisiert werden konnte, gewinnen enzymatische Verfahren zunehmend an Bedeutung.^[300-302] Hierbei kann auf eine Vielzahl von Alkoholdehydrogenasen zurückgegriffen werden, welche sowohl die (asymmetrische) Reduktion von Ketonen, als auch die Oxidation von (chiralen) Alkoholen unter Cofaktorverbrauch bis in den industriellen Maßstab ermöglichen.^[303] Zur ökonomisch sinnvollen Gestaltung der angestrebten Synthesen, muss der Cofaktor über ein geeignetes System rezykliert werden. Für NAD(P)⁺ bzw. NAD(P)H, die in dieser Arbeit ausschließlich verwendet wurden, stehen unterschiedliche Systeme zur Verfügung. Neben z. B. der Nutzung von Formiatdehydrogenasen (FDHs)^[300, 304] oder Monooxygenasen^[305, 306] für das sogenannte enzymgekoppelte Recycling, haben der Einsatz von Glucosedehydrogenasen oder substratgekoppelte Verfahren sich als robuste Methode erwiesen (**Schema 46**).^[306-310]



Schema 46: ADH-vermittelte Reduktion zu (ausgefüllt) oder Oxidation von (gestrichelt) Alkoholen unter NAD(P)H/H⁺ bzw. NAD(P)⁺-Verbrauch mit beispielhaftem substratgekoppeltem Cofaktorrecycling.

Alkoholdehydrogenasen bzw. die synonym verwendeten Ketoreduktasen^[300] haben bereits vielfach ihren Nutzen für die organische Synthese unter Beweis stellen können. Beispielhaft konnte die Arbeitsgruppe um *Pietruszka* 2015 die chemo-enzymatische Synthese des Wirkstoffs Travoprost (**166**), welcher zur Behandlung von hohen Augeninnendrücken genutzt wird, präsentieren.^[310] Gleich zwei enzymatische Schlüsselschritte konnten mit Hilfe von Alkoholdehydrogenasen gelöst werden. Erstens gelang unter Nutzung eines Biokatalysators aus *Ralstonia* sp. (Ras-ADH) die oxidative Desymmetrisierung des Diols **167** hin zu nahezu

enantiomerenreinem (ee = 96 %) Hydroxyketon **168**. Zweitens konnte im reduktiven Modus mit einer ADH aus *Lactobacillus brevis* (Lb-ADH) Keton **169** in exzellenter Enantioselektivität (ee = 99 %) zu Propargylalkohol **170** reduziert werden. Beide Reaktionen konnten in einem präparativen Maßstab mit isolierten Ausbeuten >80 % realisiert werden. Weiter synthetische Schritte vollendeten die Darstellung des Travoprost (**166**) (**Schema 47**).



Schema 47: Enzymatische Schlüsselschritte der chemo-enzymatischen Trovaprostsynthese nach Holec et al.[310]

Anwendungen von ADHs über den Labormaßstab hinaus stellen ebenfalls bereits die Realität dar. 2009 präsentierten die enzymatische Liang et al. Synthese eines Schlüsselintermediates 171 zur Herstellung des Leukotrienrezeptor-Antagonisten Montelukast-Natrium (172).^[311] Während in der bis dahin von *Merck* betriebenen Synthese eine Reduktion des Eduktes 173 mit Borreagenzien üblich war, konnte in dem neuen Verfahren Keton 173 hochgradig enantioselektiv (ee >99.9%) mit Hilfe einer modifizierten/optimierten Ketoreduktase (KRED) zur Alkohol 171 umgesetzt werden. Die nach verfahrenstechnischer Optimierung maximal gezeigte Ansatzgröße von einer knappen Viertel-Tonne (230 kg, Ausbeute 97.2 %) unterstreicht die industrielle Nutzbarkeit von Carbonylreduktasen zur stereoselektiven Reduktion von Ketonen (Schema 48).



Schema 48: KRED-mediierte Synthese des Schlüsselintermediates 171 der Synthese von Montelukast-Natrium (172) nach Liang et al.^[311]

2.II.4.2 Enreduktasen (ERs)

Ähnlich zu den Carbonylreduktasen, vermögen sogenannte Enreduktasen aktivierte Doppelbindungen stereoselektiv zu reduzieren. Typischerweise handelt es sich dabei um aktivierte Michael-Systeme wie Acroleine, Vinylketone, Acrylate, Nitroalkene oder Vinylnitrile, bei deren Reduktion bis zu zwei Stereozentren aufgebaut werden können.^[312, 313] Als primäres Reduktionsmittel dient im Gegensatz zu Carbonylreduktasen jedoch zumeist FMNH₂, welches im Anschluss von NAD(P)H/H⁺ also Cofaktor wieder regeneriert wird. Zur wirtschaftlich sinnvollen Nutzbarkeit der Enreduktasen ist es daher erneut nötig, ein geeignetes Cofaktor-Recyclingsystem einzusetzen, welches den Einsatz eines günstigeren terminalen Reduktionsmittels als NAD(P)H ermöglicht.^[312, 314, 315] Während hierzu substratgekoppelte Varianten.^[316] der Einsatz von Carbonylreduktasen unter Oxidation von Alkoholen oder auch sind.^[317] Phosphitdehydrogenasen möglich stellt ein irreversibles glucosedehydrogenasebasiertes System die im Arbeitskreis Pietruszka prominenteste Option dar (Schema 49).[307-309, 318-320]



EWG z. B. = CHO ,C=OR, CO₂R, CN, NO₂

Schema 49: ER-vermittelte Reduktion von aktivierten Alkenen unter NAD(P)H/H⁺ bzw. NAD(P)⁺-Verbrauch mit beispielhaftem enzymgekoppeltem Cofaktorrecycling.

Nachdem Alkoholdehydrogenasen bereits Einzug in die industrielle Produktion von Zielstrukturen gefunden haben, werden in jüngster Zeit signifikante Bestrebungen unternommen, Enreduktasen diesem Beispiel folgen zu lassen.^[313, 315, 321, 322] Im Labormaßstab wurden bereits vermehrt Beispiele aufgezeigt, wie industriell relevante Verbindungen mit Hilfe von Enreduktasen dargestellt werden können.^[315] 2012 präsentierten *Pietruszka* und *Schölzel* zum Beispiel die chemo-enzymatische Synthese des Methylesters des nicht-steroidalen Antirheumatikums Tarenflurbil (**174**), dem Eutomer des racemischen Flurbiprofens. Ausgehend von Phenol **175** wurde dabei in einem ersten Schritt der α -methylierte Ester **176** enreduktasenkatalysiert in guter Ausbeute von 68 % mit exzellenter Stereoselektivität (ee >99 %) erhalten. Anschließende Triflierung und *Suzuki-Miyaura*-Kupplung lieferten in 40 % Gesamtausbeute über drei Schritte das gewünschte Produkt **174** ohne eine weitere Racemisierung (*ee* >99 %) im semi-präparativen Maßstab von 21 mg (**Schema 50**).^[319]



Schema 50: Chemo-enzymatische Tarenflurbilsynthese nach Pietruszka und Schölzel.^[319]

Sich weiter in Richtung einer industriellen Anwendung bewegend, präsentierten im selben Jahr *Mangan* et al. die enzymatische Darstellung des Monoesters **177**, einem industriell relevanten Baustein einer nicht näher beschriebenen Synthese.^[323] Ausgehend von 70 g des ungesättigten Diesters **178**, reduzierten die Autoren die enthaltenen Doppelbindung unter Nutzung einer kommerziellen Enreduktase zu Diester **179**. Gleichzeitig nutzten sie entgegen der üblichen literaturbekannten Vorgehensweise ein Carbonylreduktase basiertes Cofaktorrecycling, welches in hochskalierter Reaktionsführung gegenüber dem acidifizierenden, glucosebasierten Cofaktorrecycling verfahrenstechnische Vorzüge bietet. Unter Einsatz von 2-Propanol als terminalem Reduktionsmittel mit gleichzeitigem "Stripping" zur Entfernung des inhibierenden Oxidationsproduktes Aceton, konnten Umsätze >98 % mit exzellenter Enantioselektivität (*ee* = 99.8 %) erreicht werden. Durch anschließende Zugabe einer kommerziell erhältlichen Hydrolase wurde das Produkt **177** freigesetzt und konnte in sehr guter Ausbeute von 89 % (57 g) isoliert werden (**Schema 51**).



Schema 51: Enreduktasen- und hydrolasenkatalysierte Eintopfsynthese des Bausteins 177 im Decagrammmaßstab nach Mangan et al.^[323]

3. Ergebnisteil

3.I Neue Bororganyle für die asymmetrische Allylierung von Carbonylverbindungen und Analoga

3.I.1 Asymmetrische Allylierung von Ketonen mit tetraolbasierten Allylboronsäureestern

Die Darstellung der Reagenzien und Produkte bezüglich asymmetrischer Allylierungen von Ketonen mit den tetraolbasierten Reagenzien **44**/*dia*-**44** wurden bereits im Rahmen der Dissertation von *Marcus Brauns* veröffentlicht.

3.I.1.1 Absolute Konfiguration der tertiären Homoallylprodukte¹

Im Zuge der Synthese tertiärer Homoallylalkohole **82** mit Hilfe von tetraolbasierten Allylboronsäurestern wurde die Aufklärung der absoluten Konfiguration bislang über Analogieschlüsse ermöglicht. Ausgehend von sekundären Homoallylverbindung **180**, deren optischer Drehwert bei bewiesener absoluter Konfiguration bekannt war, wurde für die Synthese tertiäre Homoallylprodukte **82a** unter Nutzung der selben Allylierungsreagenzien **181** der Erhalt einer analogen absoluten Konfiguration angenommen (**Schema 51**).^[91]

^I Durchgeführt in Zusammenarbeit mit Marian Guder und Marcus Brauns.



Schema 52: Bestimmung der absoluten Konfiguration tertiärer Homoallylalkohole durch Analogieschlüsse.^[91]

Zur stichhaltigeren Absicherung dieser Erkenntnisse, wurde nun die Derivatisierung des Alkohols **82a** zu einer literaturbekannten chiralen Verbindung mit bewiesener absoluter Konfiguration angestrebt. Der aliphatische Alkohol **182** erschien hierbei als idealer Kandidat, da ein Zugang über die präparativ gut durchführbare Reduktion der Doppelbindung beider Homoallylprodukte *E*-**82a** und *Z*-**82a** möglich sein sollte. (**Schema 52**).



Schema 53: Angestrebte Derivatisierung der Homoallylalkohole **82a** zu Alkohol **182** mit bewiesener absoluter Konfiguration.^[324]

Aufbauend auf parallelen Arbeiten (siehe **6.II.4.5**) sollte die geplante Reduktion mit Hilfe von Wasserstoffgas und Palladium auf Kohle durchgeführt werden. Hierzu wurde Homoallylalkohol **82a** in Essigsäureethylester gelöst und für 3 h bei Raumtemperatur mit 10 Mol% des Metallkatalysators unter Wasserstoffatmosphäre (Ballon) gerührt. Per ¹H-NMR konnte voller Umsatz der Doppelbindung bestätigt werden, jedoch wurde gleichzeitig eine vollständige Reduktion des tertiären Alkohols zum Aliphaten **183** festgestellt. Auch bei einer Absenkung der Reaktionszeit auf 30 min sowie dem Einsatz von Methanol oder Dichlormethan als Lösungsmittel konnte ausschließlich die Bildung des überreduzierten Produktes **183** beobachtet werden (**Schema 53**).

- Ergebnisteil 3.I -



Schema 54: Fehlgeschlagene selektive Doppelbindungsreduktion des tertiären Alkohols 82a mit stattdessen erhaltenem Produkt 183.

Wie Literaturquellen zeigen, ist die Reduktion tertiärer Alkohole mit Übergangsmetallen durchaus bekannt. So konnte neben dem Einsatz von *Raney*-Nickel^[325, 326] auch *Pearlman*'s Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre^[327] dazu genutzt werden die hier beobachtete Reaktion durchzuführen. Dabei ist anzunehmen, dass zuerst die Eliminierung des Alkohols eintritt, worauf hin eine Reduktion aller aliphatischen Doppelbindungen im System erfolgt.^[325]

Zur Behebung des Problems wurde deshalb im Folgenden versucht, andere Übergangsmetallkatalysatoren einzusetzen. Erfreulicherweise brachte die Nutzung von elementarem Rhodium auf Aluminiumoxid (Rh/Al₂O₃) bereits den gewünschten Erfolg. Innerhalb von 30 min konnte aus dem (*E*)- oder (*Z*)-konfigurierten Homoallylalkohol **82a** Alkohol **182** unter Wasserstoffatmosphäre in Essigsäureethylester mit akzeptabler Ausbeute gewonnen werden. Der Drehwert des erhaltenen Produktes war dabei in beiden Fällen konträr zu jenem, der in der Literatur (-2.7°) für den (*S*)-konfigurierten Alkohol **183** bestimmt wurde.^[324] Somit kann rückschließend auf eine (*R*)-konfiguration der Edukte *E*-**82a** und *Z*-**82a** geschlossen werden; der zuvor gestellte Analogieschluss bezüglich der absoluten Konfiguration der synthetisierten Homoallylalkohole wurde somit als korrekt bewiesen (**Schema 54**).



Schema 55: Rhodiumkatalysierte Doppelbindungsreduktion des (E)- oder (Z)-konfigurierten Homoallylalkohols 82a.

3.I.2 Asymmetrische Allylierung von Indolen mit tetraolbasierten Allylboronsäureestern^{II}

Wie zuvor unter 2.1.4.3 beschrieben, stellt die asymmetrische Allylierung von Indolen mittels borhaltiger Reagenzien immer noch eine synthetische Herausforderung dar. Umso interessanter ist die Beobachtung. dass mit zunehmendem Fluorierungsgrad tetraolbasierter Allylierungsreagenzien 44 entsprechende Reaktivitätssteigerungen zu beobachten sind.^[157] Aufgrund der im Gegensatz zu anderen Methoden gegebenen Luftstabilität der entsprechenden Allylierungsreagenzien 44.^[183, 187, 328] wäre deshalb der Einsatz für die asymmetrische Allylierung von Indolen 83 erstrebenswert. Während Tetraolderivate mit monofluorierten Arylkomponenten 44b den Umsatz mit Ketonen ermöglichen, konnte im Rahmen dieser Arbeit beim Einsatz von Indol 83 keine nennenswerte Produktbildung vor Eintreten von Zersetzungsreaktionen beobachtet werden. Deshalb wurden die von Marcus Brauns erstmals dargestellten mono-trifluormethylierten Derivate 44c in der Hoffnung herangezogen.^[157] eine ausreichend schnelle Produktbildung vor Einsetzen ausgeprägter Zersetzungen zu ermöglichen. Tatsächlich gelang das geplante Vorhaben in einer repräsentativen Testreaktion: Dem Vorbild der Ketonallylierung entsprechend, konnte nach Umsatz von Allylierungsreagenz 44c mit 4 Äquivalenten Indol 83 und wenigen Tropfen Dichlormethan das Allylierungsprodukt 183 in unoptimierter Ausbeute von 34 % isoliert werden (Schema 55).



Schema 56: Umsatz verschiedener Allylierungsreagenzien 44b und 44c mit Indol 83.

Nach diesem erfolgreichen Proof of Principle wurden weiteren Arbeiten die Thematik betreffend von *Patrick Ullrich* von ihm in seiner Masterarbeit und Dissertation fortgeführt und publikationsreif entwickelt.^[161]

^{II} Durchgeführt in Zusammenarbeit mit Marcus Brauns.

3.I.3 Fluorierte Derivate diolbasierter Allylboronsäureester

Wie die Arbeiten zu tetraolbasierten Allylboronsäureestern **44** gezeigt haben, kann eine deutliche Reaktivitätssteigerung der Reagenzien durch die Einführung von elektronenziehenden Fluorsubstituenten erzeugt werden.^[157] Gleichzeitig ist die Bandbreite an nutzbaren Resten R¹ für tetraolbasierte Allylierungsreagenzien **44** methodenbedingt auf aliphatische Substituenten beschränkt (**Schema 56**, links).^[161] Im Gegensatz dazu konnte im Arbeitskreis *Pietruszka* eine Vielzahl von diolbasierten Allylierungsreagenzien **45** synthetisiert werden, welche eine deutlich größere Diversität an nutzbaren Resten R² bei gleichzeitig deutlich geringerer Reaktivität bereitstellen (**Schema 56**, rechts).^[86, 157]



 $Schema 57: Tetraol- und diolbasierte Allylierungsreagenzien der Arbeitsgruppe Pietruszka mit zugänglichen Resten R^{1}/R^{2}.$

Es erschien daher logisch, die in der Derivatisierung von Tetraolen **55** gewonnen Erkenntnisse zur Reaktivitätssteigerung auf Diolderivate **46** zu übertragen, um somit Zugang zu hochreaktiven Allylierungsreagenzien mit einer Vielzahl übertragbarer Reste zu erhalten.

3.I.3.1 Synthese der H-, para-F- und para-CF₃-Diolderivate^{III}

Zur Klärung der Frage, ob eine Fluorierung von diolbasierten Allylboronsäureestern überhaupt denselben Effekt auf die Reaktivität der Verbindungen im Umsatz mit Elektrophilen aufweist, wie er bei tetraolbasierte Analoga zu beobachten ist, mussten initial fluorierte Derviate des Diols **46a** hergestellt werden. Hierzu wurde die unter **2.I.3** beschriebene Diolsynthese herangezogen, welche an mehreren Stellen abgewandelt bzw. aus gegebenem Anlass optimiert werden sollte:

Erstens wurde der Zugang zu den gewünschten Derivaten durch einfache Permutation der eingesetzten *Grignard*komponente geplant. Anhand der in diesem Punkt analogen Arbeiten von *Brauns* zu Derivaten des Tetraols **55**,^[157] wurde dies – bei Ausbleiben von

^{III} Durchgeführt in Zusammenarbeit mit Dennis Schröder, Tuan Pham, Fabian Hogenkamp, Sedef Eyeoglu und Till Drennhaus.

unvorhergesehenen Problemen mit der eingesetzten benzylischen Schutzgruppe – als realistisches Vorhaben eingeschätzt.

Zweitens wurde die Installation von elektronenziehenden Aromaten als Chance auf weitere präparative Vorteile jenseits der Reaktivitätssteigerung in der finalen Anwendung erkannt. Wie unter 2.I.3 beschrieben, bedingt die Säurelabilität der geschützten Verbindung **50a** ein relativ aufwendiges Zweistufenprotokoll zur Freisetzung des finalen Diols 46a. Besagte Säurelabilität ist dabei der starken mesomeren Stabilisierung eines durch Protonierung auftretenden Kations K2 geschuldet. Genau diese Stabilisierung sollte durch den Einsatz elektronendefizitärer Aromaten aber nun als Nebeneffekt herabgesenkt werden. Somit würde eine säurekatalysierte Hydrolyse der acetalischen Schutzgruppe ohne nennenswerte Hydrolyse der Zielstruktur unter geeigneten Bedingungen wahrscheinlicher (Schema 57, links). Um die Erfolgschancen dieser potentiell massiven Vereinfachung der gesamten Synthesesequenz zu erhöhen, erschien es ferner logisch, nicht nur auf die erhöhte Säurestabilität des Diolrückgrates zu setzen, sondern auch die Säurelabilität der Schutzgruppe selbst zu erhöhen. Somit würden insgesamt mildere saure Bedingungen Anwendung finden können, welche die Erfolgschancen weiter steigern. Die bisher eingesetzte Schutzgruppe ist hierfür bereits prinzipiell geeignet: im Bereich der Benzylacetale kann die Säurelabilität bekanntermaßen leicht über die Einführung eines Methoxysubstituenten erhöht werden.^[329] Folglich wurde beschlossen, als Schutzgruppe für die geplante Synthese ebenfalls bekannte Dimethoxybenzylacetale^[330] anstelle des bisher genutzten 4-Methoxybenzylacetals 50a einzusetzen. Durch weitere Stabilisierung des intermediär gebildete Kation K3 sollte eine erhöhte Labilität gegen saure Hydrolyse erreicht werden (Schema 57, rechts).



Schema 58: Einfluss der geplanten Substituentenänderungen der Verbindung 50 auf deren Stabilität gegenüber saurer Hydrolyse.

Zur Umsetzung der geplanten Vorhaben wurde zuerst analog der bekannten Vorschrift^[159] das Weinsäureacetal **48b** hergestellt. Hierzu wurde ausgehend von dem kommerziell erhältlichen 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (**184a**) säurekatalysiert Dimethoxyacetal **47b** hergestellt, welches im Anschluss erneut unter saurer Katalyse mit Weinsäureester **48b** transacetalisiert wurde. Über beide Stufen wurde das Produkt **48b** nach Umkristallisation in sehr guten Ausbeuten von 87 % erhalten. Die hohe Kristallisationsneigung des Acetals **48b** ermöglichte ferner die röntgendiffraktometrische Charakterisierung der Verbindung (durchgeführt von *Dr. Wolfgang Frey*). Anschließend wurde die *Grignard*-Addition von *para*-Fluorphenylmagnesiumbromid an die Esterfunktionalitäten durchgeführt. Analog zur originalen Vorschrift,^[159] wurden hierbei 10 Äquivalente des Reagenzes vor der Verwendung aus dem entsprechenden Arylbromid und elementarem Magnesium hergestellt. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes und entsprechender wässriger Aufarbeitung, wurde keine weitere Aufreinigung des Rohproduktes **49b** für die weitere Umsetzung benötigt (**Schema 59**).



Schema 59: Synthese des Weinsäureacetals 48b mit dessen Röntgenkristallstruktur (Dr. Wolfgang Frey) und anschließender Umsetzung mit Grignard-Reagenzien.

Zur im Anschluss durchgeführten Methylierung der gebildeten tertiären Alkohole wurde ein von der moderneren Literatur^[159] leicht abgewandeltes Protokoll angewandt. Während die direkte Deprotonierung der tertiären Alkohole in (2-Methyl)THF^[331] möglich ist und die Etherbildung unter Einsatz von Methyliodid erlaubt, bedarf diese Vorgehensweise den Ausschluss von Wasser.^[85] Aufgrund des damit verbundenen Mehraufwandes und den zusätzlich oftmals langen Reaktionszeiten, wurde alternativ die Nutzung von Natriumhydroxid in DMSO als Base erwogen. Nach Lösen des Rohproduktes **49b** in handelsüblichem DMSO, wurde deshalb Natriumhydroxid im Überschuss als Granulat hinzugegeben; die Verwendung

- Ergebnisteil 3.I -

von pelletiertem Natriumhydroxid stellte sich aufgrund der zu kleinen Oberfläche als ungeeignet heraus. Nach wenigen Minuten Reaktionszeit war eine tiefbraune bis schwarze Verfärbung der Lösung zu erkennen; nach wenigen Minuten wurde Methyliodid ebenfalls im Überschuss hinzugegeben und die Reaktion für weitere 12 h unter Rühren bei Raumtemperatur belassen. Mit Ablauf der Zeit erfolgte eine Reaktionskontrolle; bei unvollständigem Umsatz, wurden weitere fünf Äquivalente Methyliodid hinzugegeben und die Prozedur wiederholt, bis vollständiger Umsatz detektiert wurde. (Hinweis: Bisweilen erreicht die Reaktionslösung im Verlauf einer sehr hohe Viskosität, sodass ein mechanischer Rührer empfohlen wird, sofern die Ansatzgröße dies zulässt. Auf eine ausreichende Dichtigkeit der Apparatur gegen das Ausgasen des Methyliodids sollte in jedem Fall geachtet werden.) Nach vollständiger Methylierung des Eduktes 49b zu Produkt 50b wurde der Ansatz wässrig aufgearbeitet. (Protokoll zum Quenchen überschüssigen Methyliodids im Experimentalteil beachten; dieses wird sonst am Rotationsverdampfer coevaporiert!) Hierbei musste nun dem Nachteil der vormals vorteilhaften Nutzung von DMSO Rechnung getragen werden. Da dieses im Gegensatz zu (2-Methyl)THF schlecht evaporierbar ist, erfolgte eine alternative Entfernung über ein leicht aufwändigeres Waschprotokoll der organischen Phase mit gesättigter Kochsalzlösung. Diese stellte sich jedoch ohne nennenswerte Produktverluste als erfolgreich heraus. Insgesamt bietet die hier präsentierte Vorgehensweise der problematischeren Entfernung des DMSO gegenüberstehend die Vorteile, dass keine trockenen Reaktionsbedingungen (inkl. Lösungsmittel) benötigte werden, auf das bedingt wasserstoffbildende Natriumhydrid verzichtet werden kann und ein bequemes Protokoll zum Quenchen überschüssigen Methyliodids implementierbar ist (Schema 60).



Nutzung ohne weitere Aufreinigung

Schema 60: Methylierung des Diols 49b mit Vor- und Nachteilen der Methode im Vergleich zur Nutzung von NaH in THF.

Mit dem Erhalt des methylierten Acetals **50b** wurde nun die angestrebte säurekatalysierte Entschützung getestet. Als geeignetes System hierfür wurde die literaturbekannte Verwendung von reiner Trifluoressigsäure mit ca. 10 % Wasser herangezogen.^[332-334] Leider stellte sich
schon bei Raumtemperatur anstelle der selektiven Entschützung des Diols 46b die Bildung diverser unerwünschter Nebenprodukte ein. Als vergleichendes Experiment wurde eine kleine Menge des anderweitig hergestellten Fluordiols 46b (siehe unten) den Reaktionsbedingungen ausgesetzt mit dem Ergebnis, dass auch hier Zersetzungsreaktionen beobachtet wurden. Folglich scheint, unabhängig von der eingesetzten Schutzgruppe, die Säurestabilität der angestrebten Zielverbindung 46b durch Einführung von mono-fluorsubstituierten Aromaten nicht ausreichend gesteigert worden sein, bereits relativ zu um mild-saure Entschützungsbedingungen tolerieren zu können. Aufgrund der geringen Erfolgsaussichten, wurde an dieser Stelle auf ein Screening weiterer Säuren verzichtet und stattdessen die bekannte Entschützungsmethode unter Nutzung von DDQ und Lithiumaluminiumhydrid ohne vorherige Aufreinigung des Zwischenproduktes **51b** angewandt.^[86] Da die Einführung zusätzlicher Methoxysubstituenten an benzylischen Schutzgruppen diese sogar noch labiler gegenüber DDQ werden lässt,^[335-337] wurde das Vorhaben als unproblematisch angesehen, was sich bewahrheitete. Das finale Produkt 46b konnte somit nach erfolgter klassischer Entschützung in guten Ausbeuten von 39 % ausgehend von Weinsäureacetal 48b mit nur einer säulenchromatographischen Operation am Ende der Sequenz erhalten werden. Ebenfalls analog zur Darstellung des unsubstituierten Diols 46a, [159] konnte die Sequenz im Decagrammmaßstab (22.5 g Produkt) durchgeführt werden (Schema 61).



Schema 61: Zersetzung von Acetal 50b und Diol 46b unter sauren Bedingungen und erfolgreiche Entschützung von 50b.

Ein mono-trifluormethylsubstituiertes Derviat des Diols **46c** wurde in analoger Weise hergestellt. Das unsubstituierte Diol **46a** wurde aus Beständen des Arbeitskreises erhalten.

3.I.3.2 Synthese und Reaktivität von Allylierungsreagenzien auf Basis der H-, *para*-F- und *para*-CF₃-Diolderviate^{IV}

Zum Vergleich der Reaktivitäten der Diolderivate **46a-c** wurde die Allyladdition der Allylbornsäurespezies an eine geeignete Carbonylverbindung gewählt. Die Boronsäureester **45** wurden aufgrund der von *Brauns* für die Stammverbindung **45a** gezeigten leichten Darstellbarkeit^[157] ausgesucht. Da ferner die analoge Methodik mit Tetraolderivaten **44** bereits für fluorierte Verbindungen bekannt war, wurde die Übertragung des Syntheseweges von dem diolbasierten Boronsäureester **45a** auf fluorierte Derivate als unkritisch angesehen. Dies bestätigend konnten so im Folgenden analog zur Literatur Allylboronsäureester **45a-c** nach Einkondensation der freien Boronsäure **185** in die Diole **46a-c** *via* kupferkatalysierter S_N2'-Reaktion stereoselektiv erhalten werden (**Schema 62**).



Schema 62: Synthese verschieden substituierter Allylboronsäureester **45** ausgehend von Diolen **46**. ^aaus Beständen des Arbeitskreises erhalten.

Zur Untersuchung des kinetischen Verhaltens konnte bereits im Rahmen vorheriger Arbeiten gezeigt werden, wie über den Umsatz von tetraolbasierten Allylierungsreagenzien **44** mit Benzaldehyd ein Reaktivitätsvergleich ermöglicht wird.^[328] Die hohe Reaktivität der Allylboronsäureester erlaubte es dabei die Reaktion unter Verdünnung in deuteriertem Chloroform in anhaltend akzeptablen Zeitrahmen von ca. zwei Stunden zu untersuchen. Somit

^{IV} Praktische Durchführung im Rahmen der Bachelorarbeit von *Dennis Schröder*.

wurde eine Umsatzbestimmung akkurat durch ¹H-NMR-basierte Vermessung des Umsatzes einer in einem NMR-Röhrchen durchgeführten Reaktion ermöglicht (**Schema 63**, **A**).

Versuche, ein analoges Vorgehen mit diolbasierten Verbindungen 45 zu etablierten. scheiterten. Während in Substanz akzeptable Reaktionszeiten von mehreren Stunden bei Umsatz der Reagenzien 45 beobachtet wurden, kam die Reaktion unter Verdünnung analog zu tetraolbasierten Derivaten zum Erliegen. Um trotzdem einen Vergleich der Reaktivität der diolbasierten Allylierungsreagenzien 45 ermitteln zu können, wurde ein abweichendes Protokoll etabliert. Einer in Substanz durchgeführten Reaktion mit Zusatz von inertem 1,3-Dimethoxybenzol (186) als internem Standard wurde über einen Zeitraum von zwei Stunden alle 5 Minuten ein definiertes Volumen von 10 µL entnommen. Diese Probe wurde umgehend mit Deuterochloroform verdünnt, wodurch die Reaktion aufgrund der damit einhergehenden Verdünnung faktisch gestoppt wurde. Anschließende Überführung in ein NMR-Röhrchen und Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums ermöglichten die Umsatzbestimmung anhand der Eduktsignale bei 4.75 (H, **45a**), 4.80 (F, **45b**), 4.81 (CF₃, **45c**) ppm bzw. der Produktsignale bei 5.56 (+ 5.63) ppm relativ zum internen Standard (Schema 63, B).



Schema 63: Unterschiedliche Vorgehen zur NMR-basierten Umsatzkontrolle verschiedener Allylboronate mit Benzaldehyd.

Insgesamt kann die genutzte Messmethode als sehr gut geeignet eingestuft werden. Sämtliche erhaltenen zeitlichen Verläufe zur Abnahme von Edukten **45** und Zunahme von Produkt **180** wurden mit hohem Bestimmtheitsmaß gefittet ($R^2 > 0.99$). Inhaltlich konnte die erwartete

Reaktivitätssteigerung mit zunehmendem Fluorierungsgrad der Allylierungsreagenzien **45** bestätigt werden. Wie aus **Abbildung 1** zu erkennen ist, kann in einem Zeitraum von zwei Stunden mit dem unfluorierten Derivat **45a** eine Eduktabahme von ca. 60 % beobachtet werden. Im Vergleich dazu bewirkt bereits eine "einfache" Fluorierung in Derviat **45b** einen nahezu vollständigen Umsatz des Eduktes nach ca. 1.5 h. Mit Einführung einer Trifluormethylgruppe pro Aromaten in Derivat **45c** kann bereits nach ca. einer halben Stunde kein Edukt mehr nachgewiesen werde (**Abbildung 1**). Mit zunehmenden Elektronenzug lässt sich die Reaktivität also auch zunehmend steigern. Für die Bildung der Produkte konnten analoge Kurven bestimmt werden, welche den beobachteten Eduktabnahmen gut entsprechen und die Ergebnisse somit unterstützen (**Abbildung 2**).



Abbildung 1: Umsatz der Allylierungsreagenzien **45a-c** mit Benzaldehyd. ^aRel. Integral Edukt rI_E bestimmt via Integral bei ca. 4.80 ppm (¹H-NMR): [14.80(t=0)/I4.80(t=x)]*100. Integralwert 14.80 referenziert zu internem Standard **186**.



Abbildung 2: Umsatz der Reaktion von Allylierungsreagenzien **45a-c** mit Benzaldehyd, sowie zeitlicher Verlauf der Produktbildung ^aRel. Integral Edukt: s.o.; Rel. Integral Produkt rI_P bestimmt via Integral bei 5.56 ppm (¹H-NMR): [15.56(t=x)/ I5.56(max)]*(100-rI_E(min)]. Integralwerte I5.56 referenziert zu internem Standard **186**.

Aufgrund der deutlich erhöhten Reaktivität der neu synthetisierten Allylierungsreagenzien **45b-c** wurde im Folgenden eine Umsetzung mit unreaktiveren Ketonen in Erwägung gezogen. Leider ließ sich bei der versuchten Reaktion von Reagenz **45b** und auch **45c** mit Acetophenon innerhalb von zwei Tagen kein nennenswerter Umsatz bei Raumtemperatur oder 40 °C feststellen (**Schema 64**).



Schema 64: Erfolgloser versuchter Umsatz der fluorierten Allylierungsreagenzien 45b-c mit dem Beispielketon Acetophenon.

3.I.3.3 Synthese des *meta,meta-*di-CF₃-Diolderivats^V

Nach der gelungenen Reaktivitätssteigerung diolbasierter Allylierungsreagenzien wurde das Ausbleiben einer Reaktion mit Ketonen als legitimer Anlass gesehen, den Fluorierungsgrad der Allylboronate noch weiter zu erhöhen. Untersuchungen an tetraolbasierten Verbindungen hatten gezeigt, dass Fluorierungsgrade jenseits einer *para*-CF₃-Subsitution der genutzten Aromaten zu einer Instabilität der entsprechenden Allylierungsreagenzien führt.^[157, 161] Da sich die diolbasierten Pendants jedoch bisher als reaktionsträger erwiesen hatten, wurde das Vorhaben als erfolgsversprechender angesehen. Gemäß der nach *Hammett* benannten Parameter,^[338, 339] sollte die deutlichste, synthetisch realistische Reaktivitätssteigerung über die Einführung von zwei *meta*ständigen Trifluormethylsubstituenten zu erreichen sein.

In Analogie zu den unter **3.I.3.1** gezeigten Ergebnissen sollte deshalb ein entsprechendes Diolderivat 46d hergestellt werden. Die herkömmliche Synthese des benötigte Grignard-Reagenzes stellte sich dabei als problematisch heraus: insgesamt konnten bei der Herstellung aus der entsprechenden Arylkomponente 187 mit elementarem Magnesium in der anschließenden Umsetzung mit Acetal 48b nur extrem verunreinigte Produkte erhalten werden, sodass die Vorgehensweise als synthetisch unbrauchbar eingestuft werden musste (Schema 65, A). Da die Umsetzung von der benötigten Grignard-Verbindung prinzipiell z.B. für Darstellung der Katalysators von Jørgensen und Havashi genutzt wird,^[340] wurde ein entsprechendes Protokoll auf das Weinsäurederivat 48b übertragen. Die Herstellung des Grignard-Reagenzes erfolgt hierbei durch eine Transmetallierung von dem kommerziell erhältlichen iso-Propylmagnesiumchlorid 188 auf die Arylkomponente 187. Im Vergleich zur klassischen Vorgehensweise mit elementarem Magnesium zeichnet sich die Reaktion durch eine wesentlich einfachere und reproduzierbarere Handhabbarkeit aus. So kommt es nicht wie sonst üblich zu einem mehr oder weniger unkontrollierten Sieden der Reaktionslösung und es bleiben inhärent keine Restmengen an elementarem Magnesium in der Reaktion zurück; beide Faktoren sollten das Ausbleiben unerwünschte Nebenprodukte begünstigen.

Der anschließenden Zugabe des Acetals **48b** folgte eine protokollgemäße Erwärmung der Lösung auf 60 °C, um der geringen Nucleophilie des eingesetzten *Grignard*-Reagenzes entgegen zu wirken. Erfreulicherweise konnte so nach 2 h ein quantitativer Umsatz des Acetals **48b** festgestellt werden. Durch wässrige Aufarbeitung gelang es, Alkohol **49d** wiederholt als Rohprodukt in guter Reinheit zu gewinnen. Quantitative NMR-Messungen

^v Teile der Experimente durchgeführt in Zusammenarbeit mit Dennis Schröder, Florian Garnebode und Max Schlamkow.

zeigten, dass basierend auf einem Produktgehalt von ca. 83 % die Darstellung von etwa 75 % der maximal möglichen Menge der Zielverbindung ohne Optimierung erreicht wurde. Neben der erfolgreichen Darstellung des Produktes, erhöht die Vorgehensweise die Atomeffizienz der Synthese deutlich. So erwiesen sich knapp fünf Äquivalente des *Grignard*-Reagenzes als ausreichend zum Erzielen der o.g. Ergebnisse; die klassische Vorgehensweise benötigt zehn (Schema 65, B).



Schema 65: Nicht mögliche Synthese des Grignard-Adduktes 49d und gangbare Alternative.

Im Anschluss wurde das erhaltene tertiäre Diol **49d** wie zuvor beschrieben methyliert. Als Anmerkung sei hier darauf verwiesen, dass der Restgehalt des Rohproduktes **49d** an THF entscheidend für das Gelingen der angestrebten Veretherung ist. So wurde unter vollständiger Abwesenheit des Lösungsmittels ein Erliegen der Reaktion nach Monomethylierung des Eduktes **49d** beobachtet. Nachträgliche Zugabe oder ausreichende Restmengen aus der vorherigen Reaktion von 1–2 Äquivalenten THF lösten dieses Problem. Ferner erwies es sich als vorteilhaft, zum Erreichen eines vollen Umsatzes nach ca. 8 h Reaktionszeit weitere fünf Äquivalente Methyliodid hinzuzugeben. Bei anhaltendem Ausbleiben des Erfolges, konnte die Prozedur wiederholt werden, bis eine vollständige Methylierung stattgefunden hatte. Unter Umständen mussten dabei aufgrund der massiven Feststoffbildung kleine Mengen DMSO und/oder THF hinzugegeben werden, bis sich eine ausreichende Rührbarkeit einstellte. Der genaue Hintergrund dieser willkürlich erscheinenden Beobachtungen wurde nicht über das Level von Spekulationen hinaus geklärt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte das Rohprodukt **50d** in hoher Reinheit von 93 % (q-¹H-NMR) erhalten werden. Eine daraus abgeleitete Ausbeute entspräche 87 %.

Bedingt durch den nun sehr starken Elektronenzug der eingesetzten Substituenten, wurde auf eine durch weitere Destabilisierung des Kations K2 bedingte Stabilität der Zielverbindung **46d** gegenüber sauer-hydrolytischen Bedingungen spekuliert. Zur Entschützung wurde deshalb erneut das unaufgereinigte Acetal 50d in TFA gelöst und anschließend ca. 5 % (v/v) Wasser hinzugegeben. Nach zwei Stunden Reaktionszeit konnte nahezu kein Umsatz beobachtet werden. Zwar bedeutet dies, dass eine Entschützung unter diesen Bedingungen erneut misslang, allerdings konnte auch keine ungewollte Zersetzung des Eduktes beobachtet werden. Da somit nun tatsächlich eine gewisse Stabilität gegenüber sauerhydrolytischen Bedingungen anzunehmen war, wurde die Reaktionslösung im Folgenden schrittweise erwärmt, bis eine Reaktion beobachtet werden konnte. Letztlich wurde so bei 80 °C nach ca. 5 h voller Umsatz des Eduktes 50d erreicht. Zwar ließen sich diverse an dieser Stelle nicht näher untersuchte Nebenprodukte beobachten, jedoch konnte das gewünschte Produkt **46d** in 50 % (180 mg) / 45 % (5.90 g) Ausbeute über drei Stufen säulenchromatographisch gereinigt werden. Die säurekatalysierte, hydrolytische Entschützung von Diolderivaten 46 gelang somit erstmals und ermöglicht damit ein deutlich verkürztes (fünf statt sechs Stufen), sichereres und nachhaltigeres (kein DDQ, kein LiAlH₄) Syntheseprotokoll (Schema 66).



Schema 66: Synthese des meta, meta-di-CF₃-Diolderivats 46d mittels abschließender säurekatalysierter, hydrolytischer Entschützung. Röntgenkristallstruktur von 46d (Dr. Wolfgang Frey) nach in silico-Entfernung des Lösungsmitteladduktes (CHCl₃).

Das Diolderivat **46d** weist makroskopisch interessante Eigenschaften auf. Während das pulvrige Produkt **46d** bei Raumtemperatur – wenn überhaupt – ein äußerst langsames Lösungsverhalten in Chloroform aufweist, kann durch leichtes Erwärmen (vorsichtiges "Anfönen") innerhalb von Sekunden eine klare Lösung erhalten werden, welche auch nach Tagen keine Trübungen aufwies. Wird das Lösungsmittel z. B. durch einen locker aufgelegten Deckel langsam abgedampft, lassen sich reproduzierbar gut vermessbare Einkristalle erhalten.

Wie aus einer Elementaranalyse hervorging, handelt es sich bei der auskristallisierten Spezies um das mono-Chloroformaddukt. Eine Messung eines ¹H-NMR-Spektrums aus d₈-THF bestätigten das stöchiometrische Vorliegen von Diol **46d** und Chloroform in den Kristallen. Ob andere Adduktbildungen möglich sind, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen. Auch an dieser Stelle konnte von *Dr. Wolfgang Frey* eine Röntgenkristallstruktur der erzeugten Kristalle ermittelt werden. Hierbei musste das Lösungsmittel aufgrund von Fehlordnungen rechnerisch entfernt werden (**Schema 66**).

Mit dem Erhalt der Röntgenkristallstuktur wurde ein unerwartetes Problem offenbar. So konnte aus den erhaltenen Daten auch bei Vermessung zwei unterschiedlicher Proben nicht mit absoluter Sicherheit von einer Enantiomerenreinheit der Probe ausgegangen werden; Teile der Daten wiesen sogar auf ein 4:1 Gemisch hin. Dies erschien überraschend, da als Edukt zu Beginn der Synthese der enantiomerenreine Weinsäureester 48b eingesetzt wurde und eine Racemisierung im Verlauf der Synthesesequenz mit der Inversion zweier Stereozentren äußerst unwahrscheinlich erschien. Nichtsdestotrotz erforderten die Befunde eine Enantiomerenanalyse der erhaltenen Produkte 46d, welche erneut ungeahnte Probleme offenbarte. So versagte die klassische Vorgehensweise durch die Auftrennung eines racemischen Standards^{VI} über ein geeignetes Programm auf einer HPLC mit chiraler stationärer Phase völlig. Um eine aufwändige Derivatisierung des Analyten zu vermeiden, wurden als Konsequenz NMR-basierte Techniken unter Einsatz von chiralen Shiftreagenzien in Erwägung gezogen. Begründet durch die Wassersensitivität lanthanoidbasierter Optionen wurde von dieser klassischen Vorgehensweise nach wenigen unerfolgreichen Versuchen Abstand genommen. Stattdessen wurde konzeptionell in Erwägung gezogen, eine chirale Umgebung anderweitig, z.B. durch Einsatz eines großen Überschusses chiraler organischer Moleküle in der Probe aufzubauen, wie es auch zum Teil aus der Literatur bekannt ist.^[341] Aufgrund der Möglichkeit zur Aufnahme von ¹⁹F-NMR-Spektren, würden dabei beliebig hohe Konzentrationen der besagten "chiralen Umgebung" einsetzbar sein, solange diese nicht fluoriert ist. Als mögliche Additivkandidaten wurden strukturell divers 1-Phenylpropylamin 189 und Chinidin 190 jeweils in enantiomerenreiner Form ausgewählt. Nach einfachem Lösen von 20 mg des racemischen Analyten mit 60 mg des entsprechenden Amins in ca. 0.6 mL Deuterochloroform, wurde je ein Standard-¹⁹F-Spektrum auf einem 300 MHz-Gerät bei 282 MHz vermessen. Bereits bei der 1-phenylpropylaminhaltigen Probe konnte im Vergleich zu einer Messung ohne Aminzusatz (Abbildung 3, A) eine Aufspaltung der Signale beobachtet

^{VI} Synthesesequenz ausgehend von (*S*,*S*)-konfiguriertem Weinsäureester **48c** ausgeführt von *Vera Ophoven*.

werden (Abbildung 3, B). Noch erfolgreicher stellte sich der Einsatz von Chinidin 190 dar. Selbst bei der relativ niedrigen Feldstärke des eingesetzten NMR-Gerätes, konnte eine deutliche, fast basisliniengetrennte Aufspaltung eines der Signale des racemischen Standards erzielt werden (Abbilung 3, C). Separate Vermessungen der enantiomerenreinen Diole 46d bestätigten, dass es sich bei der beobachteten Aufspaltung um einen Effekt in Abhängigkeit der absoluten Konfiguration des Analyten handelte (Abbildung 3, D). Somit bewies sich das beobachtete System als zur Enantiomerenanalytik geeignet und räumte gleichzeitig das durch die Kristallstrukturanalyse bedingte Verdachtsmoment der optischen Verunreinigung aus; in einer präparativ äußerst einfachen Messung, bestätigte sich die vollständige Enantiomerenreinheit der Proben.



Abbildung 3. Enantiomerenanalytik des Diols 46d via ¹⁹F-NMR-Messungen (282 MHz, CDCl3) in Anwesenheit von chiralen Aminen.

Nach der erfolgreichen Entschützung des Acetals 50d in Trifluoressigsäure, stellte sich die Frage, ob die Säurelabilität der Schutzgruppe weiter gesteigert werden könnte, um so von den 80 °C relativ harschen Temperaturen von und evtl. damit einhergehenden Zersetzungsreaktionen abweichen zu können. Gemäß der unter 3.I.3.1 dargestellten Logik, wurden deshalb das trimethoxysubstituierte Weinsäureacetale 48c analog zu vorherigen Vorgehensweisen hergestellt. Erneut ermöglichte die exzellente Kristallisationsneigung die Vermessung der Röntgenkristallstruktur durch Dr. Wolfgang Frey. Ebenfalls analog zu vorherigen Synthesen, wurde im Anschluss weiterverfahren. Das Ergebnis der Grignard-Reaktion konnte dabei weiter verbessert werden (Rohprodukt mit 91 % Reinheit, dies

entspräche 96 % Ausbeute^{VII}) und das methylierte Rohprodukt **50e** wurde im Anschluss ebenfalls in hohen Reinheiten >90 % (q-¹H-NMR) gewonnen (dies entspräche 95 % Ausbeute) (**Schema 67**).



Schema 67: Synthese des methylierten Acetals **50d** mit der Röntgenkristallstruktur (Dr. Wolfgang Frey) des intermediären Weinsäureacetals **48c**.

^{VII} Im folgenden werden "NMR-Ausbeute" und "GC-MS-Ausbeute" genutzt, welche *nicht* einer isolierten Ausbeute entsprechen. Vielmehr wird eine theoretische Ausbeute angegeben, die sich aus dem Gehalt der vermessenen Substanz ergäbe. Hierüber sollen z. B. Aussagen über die Qualität vorheriger Reinigungsoperationen (Aufarbeitung des Reaktionsansatzes) oder eine akkurate In-Prozess-Analytik ermöglicht werden.

Wie zuvor wurde Acetal **50d** zur finalen hydrolytischen Entschützung in Trifluoressigsäure gelöst und Wasser bis zum Erreichen eines Verhältnisses von ca. 95:5 (v/v) hinzugegeben. Erfreulicherweise erwies sich die gewählte Schutzgruppe wie gewünscht als deutlich labiler. Bereits nach ca. 4 h bei Raumtemperatur konnte ein vollständiger Umsatz des Eduktes **50d** festgestellt werden. Negativ fiel jedoch auf, dass neben der Bildung des gewünschten Produktes **46d** ein weiteres leicht höherer Polarität per DC beobachtet werden konnte, wobei das Verhältnis auf ca. 50:50 geschätzt wurde. Dies stellte aufgrund des zu erwartenden Ausbeuteverlustes trotz der ansonsten deutlich verbesserten Synthese natürlich ein kritisches Problem dar.

Einen Schritt zurück gehend war aufgefallen, dass der Spot des unerwünschten Produktes bereits beim Lösen des Rohacetales **50d** in Trifluoressigsäure beobachtet werden konnte. Die Vermutung lag also nahe, dass der Wassergehalt der Reaktion einen Einfluss auf die Bildung des Neben- oder des Zielproduktes hat. Folglich wurde in einem nächsten Versuch die zugegebene Wassermenge nach Lösen des Eduktes **50d** in TFA drastisch erhöht, mit durchschlagendem Erfolg. Bei einem Verhältnis von TFA/H₂O 70:30 (v/v) gelang es nahezu vollständig die Bildung des Nebenproduktes zu unterdrücken. Stattdessen wurde nach ca. 5 h bei Raumtemperatur die selektive Spaltung des Eduktes **50d** in das Diol **46d** und den Aldehyd **184b** per DC und Roh-NMR beobachtet.

Zur finalen Isolation des Produktes **46d** wurde nach Neutralisation des Ansatzes mit Natriumhydrogencarbonatlösung eine klassische Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether durchgeführt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt als grünliche Suspension erhalten, welche zum Teil weiße Partikel enthielt. Aufgrund dieser und der vorherigen Beobachtung, dass sich Diol **46d** schlecht in Methanol lösen lässt, wurde die erhaltene Suspension mit wenig Methanol unter Bildung weiteren Feststoffes aufgeschlämmt, welcher im Anschluss bequem abfiltriert werden konnte. Vorsichtiges Waschen erneut mit Methanol offenbarte ein weißes Pulver, welches sich nach Trocknung als das *via* NMR-Messungen saubere Produkt bestätigte. In 47 % Ausbeute über drei Stufen konnte somit das Produkt **46d** im Grammmaßstab erhalten werden (**Schema 68**).



Schema 68: Sauer-hydrolytische Entschützung des Acetals **50d** bei Raumtemperatur in Abhängigkeit von der zugesetzten Menge an Wasser.

Die initiale Planung zur Verwirklichung einer nutzbaren sauer-hydrolytischen Entschützung von Diolderivaten war also schlussendlich gelungen. Dabei konnte die Synthese des Diolderivates **46d** nicht nur um eine Stufe im Vergleich zur klassischen Synthese verkürzt werden. Vielmehr gelang erstmals die präparativ äußerst wertvolle Bereitstellung eines **säulenchromatographie-freien** Protokolls. In zu optimierenden 32 % Gesamtausbeute ausgehend von Aldehyd **184b** stellt sich der synthetische Aufwand zur Herstellung der Boronsäureschutzgruppe **46d** im Vergleich zu dem klassischen Pendant **46a** somit insgesamt als explizit komprimiert dar.

3.I.3.4 Synthese und Reaktivität von Allylierungsreagenzien auf Basis des *meta,meta*-di-CF₃-Diolderivats^{VIII}

Nach Erhalt des Diols **46d** sollte geklärt werden, inwieweit die Reaktivität zu vorherigen Derivaten durch die Einführung der zwei Trifluormethylgruppen gesteigert werden konnte. Der bisherigen Reihe folgend, sollte aus diesem Grund Allylboronat **45d** unter Nutzung des bekannten Kupferkatalyseprotokolls hergestellt werden. Zuerst musste hierfür erneut das entsprechende Vinylboronat **42d** synthetisiert werden, wobei sich die Anwendung der bisherigen Reaktionsführung als schwierig erwies. So ließ sich die Spezies **46d** im Gegensatz zu anderen Diolderivaten **46a-c** bei Raumtemperatur nicht zufriedenstellend in Toluol lösen, wodurch nahezu kein Umsatz in der angestrebten Kondensation erreicht werden konnte. Als einfache Lösung des Problems wurde die Reaktionsmischung deshalb auf 80 °C erwärmt,

VIII Durchgeführt in Zusammenarbeit mit Gowshiga Sivalingam.

wodurch eine vollständige Lösung der beteiligten organischen Verbindungen möglich wurde und sich vollständiger Umsatz erzielen ließ. Wie gewohnt konnte das Produkt **42d** im Anschluss in hohen Ausbeuten (97 %) isoliert werden.

Weitaus problematischer gestaltete sich das Löslichkeitsverhalten der hochfluorierten Verbindung 42d in der im Anschluss folgenden allylischen Substitution. Während Vinylboronat 42d sich problemlos bei Raumtemperatur in Anwesenheit des katalytischen Systems lösen und auch auf -78 °C oder -90 °C abkühlen ließ, wurde in beiden Fällen wiederholt eine deutliche Trübung der Lösung nach Zugabe weniger Tropfen der eingesetzten Grignard-Lösung beobachtet. Auch über Stunden konnte so kein Umsatz des vinylischen Eduktes beobachtet werden, obwohl die gelbliche Farbe der Lösung aus Erfahrung für die Bildung des benötigten Cuprates sprach. Erneut wurde deshalb ein schlichtes, aber kritisches Löslichkeitsproblem angenommen, welchem aus Gründen der Stereo- und Regioselektivität vermutlich schlecht durch Temperaturerhöhung begegnet werden konnte.^[88, 91, 157] Ähnliches galt für einen Wechsel des Lösungsmittels. Wie Patrick Ullrich aus der Literatur für thematisch ähnliche Arbeiten berichtete, [342, 343] können achirale Vinylboronate mit Halogeniden in allylischer Position hochgradig regioselektiv zu Allylboronaten umgesetzt werden, indem bei moderater Kühlung (z.B. -15 °C) die direkte Zugabe einer Grignard-Verbindung erfolgt. Ihm und Max Schlamkow gelang es dabei in initialen Experimenten die Übertragbarkeit auf bereitgestellte diolbasierte Vinvlboronate 42d zu demonstrieren, während Gowshiga Sivalingam im Zuge einer Masterarbeit die präparative Anwendbarkeit des Protokolls in guten Ausbeuten (80 %) weiter bewies. Die so bereitgestellte Substanz wurde zur weiteren Analyse genutzt. Wie aus dem Vergleich der ¹H-NMR-Spektren mit bekannten diolbasierten Allylboronaten 45a hervorging, schien es sich bei dem erhaltenen Produkt 45d um ein einzelnes Diastereomer zu handeln, ohne dass ein Beweis dieses Sachverhaltes in Ermangelung an synthetischen Zugängen zu allen möglichen Diastereomeren möglich war. Nichtsdestotrotz ermöglicht der gefundene Weg die Darstellung des Allylboronats 45d über ein im Vergleich zu bisherigen Vorgehensweisen einfacheres Protokoll. Aufgrund der höheren Reaktionstemperatur und dem ausbleibenden Einsatz kostenintensiver Übergangsmetallkatalyse, könnte es sich um eine vielversprechende Methode zur Darstellung eines diastereomerenreinen Allylboronsäureesters 45 handeln, welche zusätzlich die Notwendigkeit der chiralen Schutzgruppe 46 abseits von Allyladditionen unterstreicht (Schema 69).



Schema 69:Synthese des Allylierungsreagenzes 45d ausgehend von Diol 46d.

Mit der durch Gowshiga Sivalingam bereitgestellten Substanz 45d konnte im Anschluss auch wie geplant der Einfluss des Substitutionsmusters des Diols 46d auf die Reaktvität von daraus erzeugten Allylboronaten 45d untersucht werden. In einem ersten Versuch wurde hierzu der unter 3.I.3.2 bewährte Versuchsaufbau genutzt, um einen Reaktivitätsvergleich zu allen anderen diolbasierten Allylboronaten 45a-d zu ermöglichen. Leider stellte sich die absolut analoge Vorgehensweise als präparativ nicht möglich heraus; während bei Einsatz der Derivate 45a-c unter den gegebenen lösungsmittelfreien Bedingungen weitestgehend homogene Reaktionsansätze erhalten wurden, konnte unter Nutzung des Derivates 45d nur ein "feuchter Feststoff" erhalten werden, der eine akkurate Probenentnahme unmöglich machte. Deshalb wurde vorsichtig deuteriertes Chloroform hinzugegeben, bis sich eine pipettierbare Reaktionslösung ergab. Mit Hilfe dieser gelang es die angestrebte Kinetik zu vermessen, die den direkten Reaktivitätsvergleich zu anders substituierten Diolderivaten 45a-c erlaubte. Es konnte bestätigt werden, dass die Einführung von zwei Trifluormethylgruppen in meta-Position der Aromaten des Diols 46d zu der erwarteten, weiteren Reaktivitätssteigerung daraus abgeleiteter Allylierungsreagenzien 45d führt. Selbst unter den zwingend erforderlichen, verdünnten Bedingungen war dieser Effekt deutlich sichtbar (Abbildung 4).



Abbildung 4: Umsatz des Allylierungsreagenzes **45d** mit Benzaldehyd im Vergleich zu **45a-c**. Für **45d** Zugabe von 75 μL CDCl3 auf 25 mg Substanz; geeignete Fitfunktion nicht verfügbar. ^aRel. Integral Edukt rIe bestimmt via Integral bei ca. 4.80 ppm (¹H-NMR): [14.80 (t=0)/I4.80(t=x)]*100. Integralwert 14.80 referenziert zu internem Standard **186**.

Durch den zusätzlichen Reaktivitätsgewinn motiviert, wurde erneut der Versuch der Allylierung unreaktiverer Ketone nun mit dem Reagenz **45d** unternommen. Tatsächlich ließ sich über den Zeitraum von 4 d ein Umsatz von ca. 50 % feststellen. Diese weitere Unterstreichung der dramatischen Reaktivitätssteigerung des Allylierungsreagenzes **45d** ließ die Vermutung zu, dass die Substanz sogar eine höhere Reaktivität aufweist, als das unsubstituierte Tetraolderivat **44a**, mit welchem keine Allylierung von Ketonen erreicht werden konnte (**Schema 70**).^[157]



Schema 70: Allylierung von Acetophenon mit Diolderivat 45d.

Im Vergleich zu den bekannten Tetraolderivaten **44a-c** wurde die Reaktivität des neuen Allylierungsreagenzes **45d** deshalb zwischen jener des unsubstituierten Reagenzes **44a** und der mono-Fluorvariante **44b**, welche Ketone zügig allyliert, eingeschätzt. Zur Untermauerung dieser These wurde ein weiteres kinetisches Experiment mit Diolderivat **45d** durchgeführt, nun in einem NMR-Röhrchen, wie es für Tetraolderivate **44a-e** gezeigt worden war (**Schema 63**). Die Nutzung der analogen Bedingungen ließ einen konkreten quantitativen Vergleich der Reaktivitäten aller Tetraol- und des neuen Diolreagenzes zu und bestätigte die zuvor aufgestellte These. Wie zu erkennen, reagiert die Verbindung **45d** mit Benzaldehyd schneller als das unsubstituierte Tetraolderivat **44a**, jedoch langsamer als die fluorierte Variante **44b** (**Abbildung 5**).



Abbildung 5: Umsatz des Allylierungsreagenzes **45d** mit Benzaldehyd im Vergleich zu Tetraolderivten **44a-e**. Reaktion durchgeführt in einem NMR-Röhrchen, 20 μ mol / 0.5 mL; 4 Äq. Benzaldehyd. Daten zu Tetraolderivaten **44a-e** bereitgestellt durch Marcus Brauns. ^aRel. Integral Edukt **45d** rI_E bestimmt via Mittelwert Integrale (I_M) bei 0.63 + 4.77 ppm (¹H-NMR): rI_E = [I_M(t=0)/I_M(t=x)]*100. Integralwert I_M referenziert zum Lösungsmittelsignal.

Insgesamt konnte somit wie initial gewünscht ein diolbasiertes Allylierungsreagenz erzeugt werden, welches den Zugang zu tertiären Homoallylalkoholen ermöglicht.

3.I.3.5 Untersuchung der Konkurrenzreaktion der Entschützung

Wie unter **3.I.3.3** beschrieben, konnte bei der sauren Entschützung des Diols **46d** die Bildung eines Nebenproduktes beobachtet werden, sofern kleine Mengen Wasser anwesend waren. Bei einer vorherigen säulenchromatographischen Isolation hatte sich gezeigt, dass das besagte Nebenprodukt stabil gegenüber der genutzten Trennmethode war. Die so erhaltene Reinstoffprobe ermöglichte eine anschließende Strukturbestimmung *via* NMR. Es zeigte sich, dass sämtliche Spektren das Vorliegen des Hemiorthoesters **191** unterstützen. Ferner konnte eine für diese Verbindung stimmige Elementaranalyse angefertigt werden. Auch war es möglich, durch Anpassung der Wassermenge gezielt die Bildung des Hemiorthoesters **191** zu ermöglichen. Nach Lösen des Acetals **50e** in Trifluoressigsäure, wurde je ein Äquivalent Wasser pro Stunde hinzugegeben, bis voller Umsatz erreicht war. Das Produkt **191** wurde so in guten Ausbeuten von 72 % erhalten (**Schema 71**).



Schema 71: Selektive Darstellung des Hemiorthoesters 191.

Das Vorliegen des Hemiorthoesters **191** überraschte aus mehreren Gründen. Erstens schien die Verbindung entgegen literaturbekannten Beispielen unter stark sauren Bedingungen stabil.^[344] Zweitens war unklar, wie aus Acetal **50e** der Orthoester geformt werden konnte. Bei der Klärung des mechanistischen Sachverhaltes konnten Arbeiten von *Yadav et al.* eine entscheidende Idee liefern.^[345] So präsentierte die Gruppe 2012 ein Deformylierungsprotokoll von Indolen **192**, welches nach Protonierung des aromatischen Systems unter stark sauren Bedingungen einen C–C-Bindungsbruch zwischen besagtem Aromaten und der Formyleinheit beinhaltet (**Schema 72, A**). Wird dieser Mechanismus auf das beobachtete Phänomen der Zersetzung von Acetal **50e** übertragen, kann plausibel die Bildung des Oxoniumions **193** erklärt werden, welches dann mit Wasser zu dem isolierten Hemiorthoester **191** abreagiert. Unterstützt wurde diese These bereits durch die in **Schema 71** gezeigte, selektive Darstellung des

Hemiorthoesters **191**: als nahezu einziges weiteres Produkt konnte 1,2,4-Trimethoxybenzol (**194**) isoliert werden (**Schema 72, B**).



Schema 72: Fragmentierungsmechanismus von Aminalen nach Yadav et al.^[345] mit Übertragung auf Acetal 50e.

Essentiell für den in **Schema 72** vorgeschlagenen Mechanismus ist die Protonierung des Trimethoxyaromaten des Acetals **50e**. Prinzipiell sollte diese Protonierung – sofern vorhanden – leicht durch NMR-Experimente nachweisbar sein, indem statt Protonen Deuteronen genutzt werden. Bei Durchführung in d-TFA/D₂O würde somit für Benzol **194** das Ausbleiben mindestens eines Signals bei einer ¹H-NMR-Messung erwartet. In einer Modellreaktion stellte sich Benzol **194** tatsächlich als sehr leicht zu protonieren/deuterieren heraus.^{IX} Hierzu wurde der Aromat **194** in d-TFA gelöst, und analog zur vorherigen Fragmentierungsreaktion schweres Wasser langsam hinzugegeben. In unter 15 min konnte bereits der vollständige Austausch des Protons an Position 5 (5-H) des Aromaten beobachtet werden, gefolgt von der langsameren Substitution an Position 6 (6-H). Die Position 3 (3-H) erwies sich auch nach über zwei Stunden nahezu undeuteriert (**Schema 73**).

^{IX} Hinweis zur Überprüfung der Protonierbarkeit isolierten Trimethoxybenzols **194** mit freundlichem Dank erhalten von *Fabian Hogenkamp*.



Schema 73: Zeitlicher Verlauf der Deuterierung von Trimethoxybenzol 194 in TFA/H2O. Proben vor Messung gequencht mit ges. NaHCO3-Lsg, dann extrahiert mit CDCl3.

Diese Beobachtungen stehen in gutem Einklang zu klassischem Lehrbuchwissen bezüglich elektrophiler aromatischer Substitutionen, nach dem Position sechs, wie beobachtet, aufgrund von +M-Effekten und sterischer Begünstigung im Vergleich zu Position 3 (H-3) die Reaktivste sein sollte. Zwar verhinderte diese unter den Fragmentierungsbedingungen nachgewiesene direkte "Nachprotonierung/-deuterierung" des Benzols **194** eine schlüssige Aussage für den Fall, dass Acetal **50e** einem analogen Experiment unterzogen worden wäre. Allerdings zeigt das Experiment, a) dass eine Protonierung des Trimethoxyphenylmotives überhaupt möglich ist und b) dass dies plausibel in der für die unter **Schema 72** gezeigten Fragmentierung richtigen

Position geschehen könnte. Insgesamt wurde der vorgeschlagene Mechanismus somit weiter unterstützt und im Folgenden als vorliegend angenommen.

Aufgrund der bisherigen Befunde war nun jedoch unklar, ob es sich bei den beobachteten Vorgängen um konsekutive oder konkurrierende Vorgänge handelte. So erschien es zum Beispiel plausibel, dass die stark erhöhte Reaktivität der Trimethoxybenzylschutzgruppe unter den Entschützungsbedingungen darauf zurück zu führen war, dass zuerst eine Fragmentierung wie oben gezeigt abläuft und der Hemiorthoester 191 in Anweseheit großer Mengen Wasser dann schnell zum Zieldiol 46d hydrolysiert. Um diese Überlegung zu unterstützen oder zu widerlegen, wurde eine selektive Reaktion zu Diol 46d wie in Schema 68 durchgeführt und bei diversen Umsätzen auf die Anwesenheit des Hemiorthoesters 191 und des Benzols 194 kontrolliert. Weder bei einem Umsatz < 5 %, noch bei einer nahezu vollständigen Reaktion konnten nennenswerte Mengen von einer der beiden Verbindungen beobachtet werden; lediglich Diol 46d und Aldehyd 184b waren eindeutig nachweisbar (Schema 74, A). Entweder wurden die Fragmentierungsprodukte also nicht gebildet, oder sie reagierten unter den gegebenen sehr schnell zu Diol 46d bzw. Aldehyd 184b ab. Da die Hydrolyse des Hemiorthoesters 191 Ameisensäure freisetzt, welche unter sauren Bedingungen als Formylierungsreagenz bekannt ist,^[346, 347] erschien diese Möglichkeit nicht als völlig unplausibel. Im Folgenden wurde deshalb der isolierte Hemiorthoester 191 unter die Bedingungen der selektiven Diolsynthese gebracht (siehe Schema 68). Sowohl in Abwesenheit als auch in Anwesenheit des ggf. zugesetzten Trimethoxybenzols 194 konnte selbst nach Tagen noch der Hemiorthoester 191 in großen Mengen beobachtet werden. Dabei wurde in Anwesenheit des Benzols 194 die Bildung des Aldehyds 184b detektiert, jedoch nur in geringem Ausmaß (Schema 74, B). Auch ein Versuch bei dem Hemiorthoester 191 in situ aus Acetal **50e** erzeugt und dann die Wassermenge auf 30 % v/v erhöht wurde, lieferte dasselbe Ergebnis. Da die selektive Diolsynthese wie unter Schema 68 gezeigt innerhalb weniger Stunden mit vollem Umsatz verläuft, wurde aus diesen Ergebnissen geschlossen, dass die Fragmentierungsreaktion nach Schema 72, B keine Zwischenstufe auf dem Weg zu Diol 46d darstellt, sondern es sich um einen konkurrierenden Vorgang handelt.



Schema 74: Experimente zur Bestimmung der Konsekutive oder Konkurrenz der Bildung von Hemiorthoester **191** und Benzol **194** oder Diol **46d** und Aldehyd **184b**.

3.II Neue bio- und organokatalytische Eintopfverfahren

Im Zuge der Dissertation von *Elisabeth Rüthlein* konnten erste Erfolge bei der Etablierung biokatalytischer Eintopfverfahren demonstriert werden.^[348] Ausgehend von dem α -hydroxymethylierten Vinylketon **194a** gelang die sequenzielle Reduktion des *Michael*-Systems mit Hilfe der Enreduktase YqjM und einer geeigneten ADH hin zu dem *syn*-Diol *syn*-**106** in guter Diastereoselektivität (87:13) und moderater Ausbeute von 50 % (**Schema 75**). Dabei konnte das Intermediat **89b** in hohen Enantioselektivitäten (*ee* = 97 %) erhalten werden, eine analoge Analyse für das finale Produkt gelang nicht. Im Zuge der hier getätigten Arbeiten, sollten die vormals generierten initialen Ergebnisse weiter genutzt und ausgebaut werden.



Schema 75: Enzymatische Eintopfsynthese des Diols syn-106 nach Elisabeth Rüthlein.^[348]

3.II.1 Synthese α-hydroxymethylierter Vinylketone^X 3.II.1.1 Protokolletablierung mit Methylvinylketon (195a)

Zur Weiterentwicklung der von *Rüthlein* präsentierten Eintopfsynthese wurde initial ein Zugang zu dem α -hydroxymethylierten Keton **194a** benötigt. Da dieses kommerziell nicht erwerblich war, sollte die Synthese analog zu den vorherigen Arbeiten unter Nutzung einer *Morita-Baylis-Hillman*-Reaktion erfolgen.^[348] Hierzu erfolgte die Reaktion von Methylvinylketon (**195a**) in THF mit wässriger, kommerzieller Formaldehydlösung vermittelt durch stöchiometrische Mengen DABCO (**130**). Zwar erwies sich die Reaktion wie auch zuvor beschrieben als möglich, relativ lange Reaktionszeiten (24 h) und schlechte Ausbeuten von ca. 30 % ließen die genutzte Synthese jedoch als präparativ unattraktiv erscheinen (**Schema 76**).

^X Durchgeführt in Zusammenarbeit mit Marian Guder.



Schema 76: Literaturbekannte MBH-Reaktion zur Synthese des α-hydroxymethylierten Vinylketons 194a:

Vor dem Hintergrund, dass im Verlauf des Projektes auch weitere Vinylketone abseits des Methylderivats (**195a**) genutzt werden sollten, wurde deshalb in der Literatur nach alternativen Vorgehensweisen Ausschau gehalten. Im Bereich der beschriebenen MBH-Verfahren zeichneten sich die aufgefundenen Vorschriften zumeist durch längere Reaktionszeiten, problematische Lösungsmittel und im Vergleich zu DABCO (**130**) teure Katalysatoren aus.^[247, 349-351] Methoden wie sie zum Beispiel von *Amri* beschrieben wurden erschienen zwar punktuell vielversprechend, wiesen aber deutliche Sensitivitäten gegenüber der diversen elektronischen Struktur unterschiedlicher Vinylketone auf.^[352, 353] Schlussendlich stellten sich einige nichtkatalytische Verfahren durch Voraktivierung der Reagenzien als wenig atomökonomisch heraus.^[354-357]

Vor dem Hintergrund der zusammengefasst unzureichenden synthetischen Lage wurde deshalb angestrebt, ein verbessertes und breiter anwendbares Protokoll zu entwickeln. Hierzu wurden die bisherigen Experimente noch einmal genauer betrachtet, um eine Lösung der auftretenden Probleme zu finden. Normalerweise ermöglicht die Durchführbarkeit von MBH-Reaktionen in wässrigen Systemen den bequemen Einsatz einer kommerziell erhältlichen Formalin-Lösung.^[349, 358] Im Falle der zuerst angestrebten Synthese wie in **Schema 76** dargestellt, konnte allerdings bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches regelmäßig eine deutliche Braunfärbung beobachtet werden, welche auf unkontrollierte Zersetzungsreaktionen hindeutete. Weiterhin wurden *via* Dünnschichtchromatographie und ¹H-NMR diverse, später identifizierte Nebenprodukte mit Doppelbindungscharakter detektiert (siehe **3.II.2**), welche scheinbar unter den gegebenen Reaktionsbedingungen ebenfalls entstehen. Als Konsequenz wurde deshalb eine Reaktionsführung ohne die für MBH-Reaktionen üblichen Lösungsmittel Wasser, THF oder 1,4-Dioxan angestrebt, um a) eine vereinfachte Aufarbeitung zu ermöglichen und b) durch die damit vermutlich einhergehende Beschleunigung der Reaktion schneller und gezielter Produkt **194** zu bilden.

Zur Realisierung des Vorhabens musste offensichtlich zuerst eine geeignete Quelle für nicht-wässrigen Formaldehyd **156** gefunden werden. Prinzipiell konnte der Einsatz von gasförmigem Formaldehyd als möglich, aber unverhältnismäßig komplex bezüglich der benötigten Apparaturen beschrieben werden.^[359] Deshalb wurde erwogen, den oligomeren

para-Formaldehyd (PFA) (**p-156**) in einer leicht überstöchiometrischen Menge eines Alkohols zu cracken und dabei die in Lösung stabilen Halbacetale **196a** zu bilden.^[360] Die Anwesenheit eines Amins stellte sich hierbei als essentiell heraus: während eine Suspension auf PFA (**p-156**) in Ethanol oder *iso*-Propanol auch nach 60 min bei 75 °C als selbige vorlag, konnte nach Zugabe geringer Mengen DABCO (**130**) in unter 30 min eine wasserklare Lösung erhalten werden. Die beschriebene Vorgehensweise sollte demnach für die spätere Verwendung einige Vorteile bieten:

- Erstens ist ein vollständiges Cracken des Oligomers **p-156** leicht mit bloßem Auge zu erkennen.
- Zweitens ist die erhaltene alkoholische Formaldehydlösung schnell hergestellt und leicht zu handhaben; auch bei einer Standzeit von mehreren Stunden blieben die klaren Lösungen unverändert bestehen.
- Drittens besteht das vorliegende Gemisch atomökonomisch sinnvoll nur aus Substanzen, welche für die geplante MBH-Reaktion benötigt werden: Neben dem Elektrophil, ist bereits der MBH-Katalysator DABCO enthalten, welcher somit eine zweite Katalyse betreiben kann. Zusätzlich ist der verwendete Alkohol ebenfalls ein bekannter Katalysator für MBH-Reaktionen (siehe 2.II.2), sodass auch er über die Bildung des Halbacetals 196 hinaus eine weitere aktive Funktion ausübt.

Im Folgenden konnte das etablierte System sich als tatsächlich äußerst geeignet zur Nutzung in MBH-Reaktionen beweisen. Die direkte Zugabe von Methylvinylketon (**195a**) zu einer beschriebenen alkoholische Formaldehydlösung ermöglichte einen quantitativen Umsatz des Eduktes in 2–3 h trotz einer Katalysatorbeladung (DABCO **130**) von gerade einmal 5 Mol%.^{XI} Wie erhofft, konnte dabei wenig Bildung unerwünschter Nebenprodukte aus der Analyse des Rohgemisches beobachtet werden. Aufgrund der Abwesenheit von weiteren Lösungsmitteln war es ferner möglich, das Produkt säulenchromatographisch durch direktes Auftragen auf das Chromatographiematerial zu isolieren. Somit konnte auch das zweite Problem der unkontrollierten Zersetzungsreaktionen bei (wässriger) Aufarbeitung umgangen werden. Insgesamt ließ sich das α -hydroxymethylierte Keton **194a** in für diese Reaktion exzellenter Ausbeute von 85 % isolieren, wobei Ausbeuteverluste auf die Flüchtigkeit des Produktes **194a**

^{XI} 1 Mol% DABCO (130): Umsatz nach 3 h < 60 %. Andere Katalysatoren (Phosphine, Triethylamin, Hünigbase, DBU (135), DMAP (134), Imidazol, TMEDA (136), Urotropin (137) im Zuge der Bachelorarbeit von *Marian Guder* als ökonomisch und synthetisch nachteilig gegenüber DABCO (130) befunden.

zurückgeführt wurden; ein sehr selektiver Ablauf der MBH-Reaktion erschien wahrscheinlich (Schema 77).



Schema 77: Etabliertes Protokoll für die MBH-Reaktion von Formaldehyd 156 mit Methylvinylketon (195a).

3.II.1.2 Einsatz anderer Vinylketone

Wie bereits erwähnt, sollte aufgrund der allgemeinen Anwendbarkeit ein Protokoll etabliert werden, welches auch auf Vinylketone abseits des Methylderivats 195a übertragen werden kann. Nicht nur wurde geplant, einen breiteren Zugang für spätere totalsynthetische oder polymerwissenschaftliche Anwendungen einfach zu ermöglichen, sondern auch im Gegensatz zur bisherigen Literatur (siehe 3.II.1.1) eine einfache Methode unabhängig von dem elektronischen Charakter des eingesetzten Vinylketons zu etablieren. Als erstes, einfaches Derivat wurde deshalb ausgehend von Ethylvinylketon (195b) das MBH-Produkt 194b erfolgreich und in guter Ausbeute hergestellt. Der Unterschied zur Synthese der Methylvariante 194a erschien im ersten Moment marginal, jedoch konnte eine deutliche Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet werden. Voller Umsatz ließ sich erst nach gut der doppelten Zeit detektieren. Dies unterstreicht die Sensitivität des Systems bezüglich einer Permutation der Ketonreste, welche somit in herausfordernd unterschiedlichen Anforderungen an eine geplante chemische Umsetzung münden. Im gegebenen Fall rationalisiert vermutlich der im Vergleich zur Methylgruppe größere +I-Effekt der Ethylgruppe die getätigten Beobachtungen; durch die erhöhte Elektronendichte wäre die Elektrophilie des Michael-Systems unter den gegebenen Bedingungen schlicht deutlich abgesenkt (Schema 78).



Schema 78: Synthese des α-hydroxymethylierten Ethylvinylketons 194b mit verlängerter Reaktionszeit.

Für die Untersuchung weiterer Vinylketone standen keine kommerziellen Quellen zur Verfügung. Im Folgenden mussten diese deshalb synthetisiert werden.

3.II.1.2.1 Vinylketonsynthese^{XII}

Prinzipiell lassen sich Vinylketone als das Aldolkondensationsprodukt von Formaldehyd 156 und Methylketonen 197 beschreiben. Folglich sollte sich eine große Bandbreite an Vinylketonen über diesen Reaktionsweg darstellen lassen, wie es auch Connell und Mitarbeiter beschrieben.^[361] 2010 Unter Nutzung stöchiometrischer Mengen Di-isopropylammoniumtrifluoracetat in Anwesenheit katalytischer Mengen der einzelnen Säure oder Base, wurde die Umsetzung von PFA (**p-156**) mit diversen α -Methyl- oder α -Methylenketonen in THF mit hohen Ausbeuten (62-99 %) beschrieben. Als somit ideale Plattform für die Bereitstellung der benötigten Vinylketone, wurde die Vorschrift zur Herstellung einer Reihe Verbindungen genutzt. Zwar konnte das Produkt wie beschrieben von säulenchromatographisch gereinigt werden, die publizierten Ausbeuten wurde jedoch in keinem Fall reproduziert. Vielmehr musste die Menge an eingesetztem PFA (p-156) in einigen Fällen deutlich erhöht werden, da die in der Literatur beschriebene Refluxierung des Gemisches "open to atmosphere" darin mündete, dass große Mengen des Formaldehyds aus der Reaktionslösung ausgasten und im genutzten Rückflusskühler repolymerisierten. Unabhängige Versuche durch andere Personen des Arbeitskreises bestätigten die Problematiken. Nichtsdestotrotz konnte eine Reihe von Vinylketonen 194c-i so in schlechten bis moderaten Ausbeuten (10-59 %) gewonnen werden. Da an dieser Stelle primär nur für Folgeversuche ausreichende Substanzmengen zur Verfügung gestellt werden mussten, entfiel eine weitere Optimierung (Schema 79).

XII Aldolkondensationen durchgeführt von Marian Guder. Siehe auch Bachelorarbeit Marian Guder.



Schema 79: Synthese diverser Vinylketone 195c-i nach Bugarin et al.[361]

Parallel zu der oben gezeigten Darstellung verschiedener Vinylketone **195c-i**, wurde als alternative Methode eine Publikation der Arbeitsgruppe um *Fürstner* in Erwägung gezogen.^[362] Hierin war gezeigt worden, dass Säurechloride unter Eisenkatalyse bei tiefen Temperaturen mit *Grignard*-Reagenzien zu Ketonen umgesetzt werden können. Neben diversen alkylischen Varianten, konnte in zwei Beispielen die Synthese terminal substituierter Vinylketone **198** und **199** aus dem entsprechenden Acrylchlorid **200** und **201** in sehr guten Ausbeuten von 80–90 % beschrieben werden. Generell erschien die Methode als vielversprechend, um terminale Vinylketone **195** analog zu synthetisieren. Dabei wurde gehofft, dass u. A. Substrate zugänglich werden, welche sich unter den refluxierenden Bedingungen in **Schema 79** nicht herstellen lassen. Prinzipiell wurde sich bei Auswahl der Säurechlorid-*/Grignard*-Komponente für die Nutzung einer kommerziell verfügbaren Vinyl-*Grignard*-verbindung entschieden. Der Einsatz von sp²-hybridisierten Nukleophilen konnte bereits für den Einsatz von Phenylresten hin zu Produkt **199** gezeigt werden, während gleichzeitig mehr Säurechloride als *Grignard*-Verbindungen kommerziell erhältlich oder einfach darstellbar sind.

Zur Realisierung des somit versatileren Ansatzes wurde als beispielhaftes Zielsubstrat das Benzylvinylketon **195j** gewählt. Aufgrund der im Molekül vorhandenen CH-aciden benzylischen Position war eine Herstellung unter den Bedingungen in **Schema 79** zuvor ausgeschlossen worden, da eine Methylenierung in der falschen Position bzw. eine Dimethylenierung zu erwarten war. Analog zu der von *Fürstner* beschriebenen Synthese wurde deshalb bei -78 °C zuerst das Ferrat aus Fe(acac)₃ und Vinylmagnesiumbromid hergestellt, zu dem über einen Zeitraum von ca. 1 h gelöstes Phenylessigsäurechlorid **202** langsam hinzugegeben wurde. Die aus der Originalvorschrift übernommene Vorgehensweise mag

kontraintuitiv erscheinen, da so das gebildete Keton permanent einem großen Überschuss an *Grignard*-Reagenz ausgesetzt ist. Bei korrekter Einhaltung der Reaktionstemperatur durch der Ansatzgröße angepasster Zugabe des Säurechlorids **202** konnte allerdings keine unerwünschte Bildung eines tertiären Alkohols beobachtet werden, wenn die Reaktion auch bei entsprechend tiefer Temperatur gequencht wurde. Nach unoptimierter Isolation des Produktes **195j** bewies dieses mit einer Reinheit von geschätzt > 90 % (¹H-NMR) in einer Ausbeute von 28 % die generelle Machbarkeit der eisenkatalysierten Kreuzkupplung von Vinylmagnesiumbromid an Säurechloride (**Schema 80**).



Schema 80: Eisenkatalylsierte Kreuzkupplung von Säurechloriden mit Grignard-Reagenzien. Beispiele von Fürstner^[362] und neue Übertragung auf die Synthese terminaler Vinylketone **195**.

Da das Gesamtprojekt an dieser Stelle bereits weiter fortgeschritten war, wurde der initial erfolgreiche Ansatz eine Vinylketonsynthese über eisenkatalysierte Kreuzkupplungen nicht weiterverfolgt. Er bietet aber sicherlich eine ausbaufähige, interessante und verhältnismäßig kostengünstige Option für den Fall, dass ein Zugang zu diversen Vinylketonen benötigt wird.

3.II.1.2.2 Protokollmodifikationen

Mit dem Zugang zu ausreichenden Substanzmengen aromatischer Vinylketone sollte nun die Anwendung des bisherigen MBH-Protokolls abseits rein aliphatischer Vinylketone **195** erfolgen. Wie bereits erwähnt, waren bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Protokolle in der Literatur zu finden, die mit guten Ausbeuten aliphatische und aromatische Vinylketone nutzen konnten.

Als erstes Substrat wurde deshalb Phenylvinylketon **195c** unter den bisher etablierten Bedingungen umgesetzt. Wie sich herausstellte, gelang die Reaktion und Isolation des gewünschten Produktes, allerdings in unzufriedenstellenden Ausbeuten von nur 45 %. Eine Charakterisierung des Reaktionsansatzes via GC-MS und früheren Erkenntnissen offenbarte die Bildung verschiedener Nebenprodukte in nicht unerheblichen Mengen. So konnte über die Bildung der Lösungsmitteladdukte 203 und des Rauhut-Currierproduktes 204 die verminderte Ausbeute leicht erklärt werden (Schema 81, A). Da unter analogen Reaktionsbedingungen Methylvinylketon ohne die massive Bildung solcher Produkte umgesetzt worden war (Schema 77), unterstrich die beobachtete Problematik erneut, wie stark die elektronische Natur der Vinylketone vom nicht-vinylischen Rest beeinflusst wird. In diesem Fall ließ sich die Elektrophilie des Systems durch den -I-Effekt des Phenylrestes als klar erhöht im Vergleich zu Methylvinylketon (195a) deuten. Zur Unterdrückung der Nebenreaktionen wurde deshalb zuerst iso-Propanol statt Ethanol eingesetzt, da der sekundäre Alkohol durch seine geringere Nucleophilie weniger zur Michael-Addition an Phenylvinylketon 195c tendieren sollte. Tatsächlich ließ sich so die Ausbeute bereits auf 65 % steigern. Als nächstes wurde die Reaktion mit wenig THF verdünnt, um die Wahrscheinlichkeit einer Rauhut-Curriertyp Dimerisierung des Vinylketons zu verringern. Zwar wurde im Gegenzug die Katalysatorbeladung auf 20 Mol% erhöht, um annehmbare Reaktionszeiten zu erreichen, allerdings konnte die Ausbeute so weiter auf 83 % gesteigert werden. Für 4-Methoxyphenylvinylketon 195d konnten ähnliche Befunde getätigt werden. Somit konnte zusammenfassend gezeigt werden, dass an dieser Stelle erstmals ein Protokoll für die a-Hydroxymethylierung aliphatischer und aromatischer Vinylketone mit sehr guten Ausbeuten etabliert wurde (Schema 81, B).

An dieser Stelle wurde in dem Projekt ein verstärkter Fokus auf Folgereaktionen der dargestellten Produkte **194** gelegt, sodass die Nutzung weiterer Vinylketone **195** auf einen späteren Bedarfsfall verschoben wurde.



Schema 81: Probleme der Nutzung aromatischer Vinylketone **195** mit dem bisherigen Protokoll und Modifikation zur Ausbeutenoptimierung.

3.II.2 Synthese α -(Hydroxymethyl)vinylketonether 205

Wie unter **3.II.1.1.** angesprochen, konnten bei dem initial genutzten Protokoll zur Synthese des α -hydroxymethylierten Vinylketons **194a** verschiedene Nebenprodukte beobachtet werden. Das Prominenteste stellte dabei der Methylether **205pa** dar. Das Auftreten dieser Spezies, insbesondere wenn die Reaktionszeiten erhöht worden waren, verwunderte zuerst; offensichtlich musste es zu einer Etherbildung gekommen sein, welche ohne die typische Voraktivierung der Kupplungspartner auskam. Ein kurzes Überdenken der eingesetzten Edukte offenbarte außerdem schnell eine plausible Quelle der zusätzlichen Methylgruppe. So enthielt die eingesetzte kommerziell erworbene Formalinlösung Methanol zur Stabilisierung des gelösten Formaldehyds **156**. Folglich wurde spekuliert, dass MBH-Produkt **194a** unter den gegebenen Bedingungen mit einem Alkohol zu dem entsprechenden Ether abreagieren konnte (**Schema 82**).



Schema 82:Unbeabsichtigte Etherbildung aus MBH-Produkt **194a** mit in kommerzieller Formalinlösung enthaltenem Methanol.

Ähnliche Reaktionen waren zwar wie unter **2.II.3** dargestellt für den Einsatz von Acrylaten **149** beschrieben worden, die Nutzung im Bereich der Vinylketone **195** war jedoch vermutlich aufgrund ihrer wesentlich höheren Reaktivität quasi unbekannt. Es stellte sich somit die Frage, ob die beobachtete Veretherung auch mit anderen Alkoholen gezielt durchgeführt werden konnte.

3.II.2.1 Die Eintopf-Ethersynthese: 1. Generation

Als initiale Testreaktion wurde die versuchte *in situ* Einführung eines schutzgruppentauglichen Benzylethers gewählt. Hierzu wurde eine MBH-Reaktion mit Methylvinylketon **194a** analog zu den Bedingungen in **Schema 77** durchgeführt und anstelle von Ethanol Benzylalkohol **206** in THF genutzt. Nachdem die MBH-Reaktion selbst problemlos unter Bildung des Produktes **194a** abgelaufen war, wurde der Ansatz schrittweise bis auf 85 °C erwärmt und auf Bildung eines etherischen Produktes untersucht. Tatsächlich ließ sich nach 2 Tagen der Benzylether **205pb** isolieren. Wenngleich die Ausbeuten von 46 % noch unzulänglich waren, konnte dennoch gezeigt werden, dass das geplante Vorhaben möglich war (**Schema 83a**). In einem

Kontrollexperiment war gezeigt worden, dass die bisherige Methode keinem Aufreinigungsproblem unterliegt. Hierzu wurde Benzylether **205pb** so gut wie möglich unter die bekannten Reaktionsbedingungen gebracht. kurz erhitzt und anschließend säulenchromatographisch reisoliert. Aufgrund der nahezu quantitativen "Ausbeute" dieses Experiments wurde die genutzte Aufreinigungsmethode als geeignet befunden (Schema 83b).



Schema 83: A: Initiales Protokoll zur Eintopfsynthese des α-(Hydroxymethyl)vinylketonbenzylethers 205pb B: Reisolationsexperiment zur Eignungskontrolle der Aufreinigungsmethode der Ether 205 am Beispiel von 205pb.

Aufgrund der bisher langsamen Reaktion wurden als nächstes DBU 135 und DMAP 134 als alternative Katalysatoren getestet, sowie die Reaktion ohne THF durchgeführt. Während DBU 135 und DMAP 134 mit THF bereits bei Raumtemperatur eine offensichtliche Zersetzung der Reaktionslösung verursachten, konnten mit DABCO (130) lösungsmittelfrei gute Ergebnisse erzielt werden. Ein vollständiger Umsatz wurde so wie erwartet wesentlich schneller beobachtet. Prinzipiell war es dabei möglich, die Reaktionszeit durch Erhitzen des Ansatzes auf 80 °C und mehr weiter auf einige Stunden zu verkürzen. Dies führte allerdings selbst unter Inertgas fast immer zu einer Braunfärbung des Reaktionsgemisches, welches als unkontrollierte Zersetzung und/oder Polymerisation interpretiert wurde. Aufgrund der offensichtlich zu harschen Bedingungen für die beinhalteten Vinvlketone und der Tatsache, dass auch im Weiteren für den Einsatz anderer Vinylketone und Alkohole möglichst kontrollierte und milde Bedingungen gesucht wurden, wurde von hohen Reaktionstemperaturen Abstand genommen. Bei 45 °C hingegen konnte ein guter Kompromiss gefunden werden. Unter den sonst selben Bedingungen wurde eine maximal leicht gelbliche Lösung erhalten, welche nach ca. 14 h vollen Umsatz des MBH-Produktes 194a aufwies. Die optische Einschätzung des Ansatzes bestätigend, wurde per DC und Roh-GC-MS primär das gewünschte Produkt 205pb angetroffen, welches sich in guten Ausbeuten von 61 % über zwei Stufen isolieren ließ. Eine

Skalierung der Reaktion in den Grammmaßstab gelang problemlos, wobei die hohe Reinheit des Produktes **205pb** mit 98±1 % über quantitative ¹H-NMR-Messungen bestätigt werden konnte (**Schema 84**).



Schema 84: Protokoll zur skalierbaren Eintopfsynthese des α -(Hydroxymethyl)vinylketonbenzylethers 205pb.

Die gefundene Reaktion zeichnete sich durch ausgesprochen einfache Handhabung aus und präsentierte sich als ressourcenschonend. Sämtliche zur bereits atomökonomischen MBH-Reaktion benötigten Komponenten konnten eine weitere Funktion erfahren, ohne dass zusätzliche Materialen hinzugegeben werden mussten. Während der eingesetzte Alkohol bisher als Stabilisator und Katalysator eingesetzt worden war, konnte ihm eine dritte Aufgabe, nun als Reagenz, eingeräumt werden. Bezüglich des eingesetzten DABCOs (130) zeigte die versuchte Umsetzung des isolierten MBH-Produktes 194a in Benzylalkohol 206a, dass eine Reaktion erst eintrat, wenn katalytische Mengen des tertiären Amins hinzugegeben wurden. Folglich fungierten die geringen Beladungen von 5 Mol% der Bulkchemikalie DABCO (130) ein drittes Mal als Katalysator.

Um den synthetischen Nutzen der beschriebenen Vorgehensweise weiter zu unterstreichen, wurde zuerst der Vergleich zu einer rein sequenziellen Reaktionsführung angestrebt. So war, wie bereits erwähnt, die Umsetzung des isolierten MBH-Produktes mit Benzylalkohol **206a** unter DABCO-Katalyse möglich. Allerdings sank die erhaltene Ausbeute drastisch auf 27–29 %^{XIII}, wodurch dem beschriebenen Eintopfverfahren klar der Vorzug zu gewähren war (**Schema 85**).

XIII Durchgeführt in unabhängiger Doppelbestimmung von Marvin Mantel und Marian Guder.


Schema 85: Ausbeute der DABCO-katalysierten Veretherung des MBH-Produktes **194a** abhängig von der Reaktionsführung. ^aVollständiger Umsatz erreicht nach 14 h. ^bVollständiger Umsatz nicht erreicht nach 14 h.

Außerdem wurden andere bekannte Etherbildungsverfahren auf ihre Konkurrenzfähigkeit geprüft. Klassische WilliamsonAufgrund der bisherigen positiven Ergebnisse wurde im Folgenden die synthetische Breite der etablierten Reaktion getestet. Da die Benzylgruppe eine wertvolle Schutzgruppe darstellt, welche von Zeit zu Zeit aufgrund synthetischer Gegebenheiten derivatisiert werden muss, wurde zuerst eine Serie unterschiedlich substituierter Aromaten getestet. Alle Produkte **205pc-pg** konnten erfolgreich in moderaten bis guten Ausbeuten von 41-53 % über zwei Schritte isoliert werden. Sich reaktiveren Systemen zuwendend, wurde als nächstes eine Serie ungesättigter Systeme 205ph-pl hergestellt. Auch hier gelang die Isolation der Produkte mit Etherschutzgruppen oder synthetisch wertvollen Etherresten problemlos in Ausbeuten von 35-55 %. Sowohl allylische, homoallylische, als auch propargylische Reste konnten erfolgreich eingesetzte werden, wobei zum Teil niedrige Ausbeuten der Flüchtigkeit der entsprechenden Ether zugerechnet wurden. Abschließen konnte auch der vinylische Part der Etherprodukte permutiert werden. So konnten nicht nur aliphatische Vinvlketonderivate erfolgreich mit aromatischen und aliphatischen Alkoholen zu Ethern **205pm-pn** gekuppelt werden, sondern auch aromatische Vinylketone zu den Produkten **205**po-pp. Die Ausbeuten von 42-53 % entsprechen dabei jenen, die beim Einsatz von Methylvinylketon (195a) beobachtet wurden. Insgesamt konnten 15 elektronisch diverse Beispiele mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 47 % über zwei Stufen aufzeigen, dass es bei der etablierten Eintopfsynthese um ein potentes und breit anwendbares System handelt, um Derivate von α -(Hydroxymethyl)vinylketonether 205 einfach aus Vinylketonen 195 zu erzeugen (Schema 86).



Schema 86: Substratspektrum der etablierten Eintopfsynthese von α-(Hydroxymethyl)vinylketonethern **205**. ^a10 Mol% DABCO (**130**). ^b15 Mol% DABCO (**130**).

3.II.2.2 Etablierung der Eintopf-Ethersynthese: 2. Generation

Im Zuge der Eintopfsynthese unter **3.II.2.1** konnte ein synthetisch nützliches Protokoll zur Darstellung α -hydroxymethylierter Vinylketonether **205** etabliert werden. Während strukturell diverse, primäre Alkohole genutzt werden konnten, um sie mit verschiedenen α -hydroxymethylierten Vinylketonen *in situ* zu Kuppeln, wurde beim versuchten Einsatz von sekundären Alkoholen zwar die Bildung des MBH-Produktes problemlos detektiert, allerdings wies der Folgeschritt wenig Umsatz mit nahezu keiner Produktbildung auf. Der Einsatz tertiärer Alkohole in der etablierten Sequenz entfiel komplett, da bereits das Cracken von PFA (**p-156**) in tertiären Alkoholen misslang; die gebildeten Halbacetale waren instabil.^[360] Da somit ein genereller Zugang zu sekundären und tertiären Ethern der MBH-Produkte ausstand und auch

die Ausbeuten der Veretherungssequenz der 1. Generation weiter ausbaufähig waren, wurden im Folgenden Bestrebungen zur Weiterentwicklung unternommen.

Bei der versuchten Veretherung des MBH-Produktes **194a** mit dem sekundären 2 Hexanol **206b** konnte die Bildung geringer Mengen an Nebenprodukten beobachtet werden. Nach einer säulenchromatographischen Isolation, konnten diese als das Acetal **207a** und die dimere Struktur **208** identifiziert werden (**Schema 87**).



Schema 87: Versuchte Umsetzung von sekundären Alkoholen in der etablierten Eintopf-Ethersynthese und isolierte Produkte anstelle des Gewünschten. ^aHergestellt aus PFA (**p-156**) in 2-Hexanol **206b** unter DABCO-Katalyse.

Zur angestrebten Veretherung wurde bisher immer ein nucleophiler Angriff des Alkohols auf das MBH-Produkt **194a** angenommen. Dieser Überlegung folgend, konnte mit dem Erhalt der oben gezeigten Nebenprodukte spekuliert werden, dass in der angestrebten Synthese eine Konkurrenzsituation verschiedener Nucleophile vorherrschte. So war neben dem sekundären Alkohol **206b** das MBH-Produkt **194a** selbst als primärer Alkohol zugegen, während auch Hemiacetal **196d** einen eher primären Charakter aufweist. Unter der Annahme, dass die beiden letztgenannten eine höhere Nucleophilie als sekundäre Alkohole aufweisen, ließen sich die erhaltenen Befunde leicht rationalisieren. Während die Nukleophilie von sekundären Alkoholen anscheinend nicht ausreichte, um mit Elektrophil **194a** in Anwesenheit von konkurrierenden Nukleophilen abzureagieren, konnten die primären Spezies **194a** und **196d** dies – zumindest bis zu einem gewissen Grad – tun.

Zur Lösung des Problems wurde deshalb in einem ersten Ansatz überlegt, den unvermeidbaren Überschuss des Halbacetals **196d** nach erfolgter MBH-Reaktion zu zerstören. Somit wäre zumindest schon einmal die hauptsächliche Konkurrenzreaktion ausgeschlossen worden. Aufgrund der bekannten Säurelabilität von Acetalen und Halbacetalen, wurde deshalb beschlossen nach erfolgter MBH-Reaktion eine Protonenquelle im katalytischen Maßstab hinzuzugeben. Diese hätte, neben der (Halb-)Acetalzerstörung, ferner auch zu einer

zusätzlichen Aktivierung des *Michael*-Systems über O-Protonierung führen können, was die Elektrophilie des MBH-Produktes erhöht hätte. Somit wäre der Angriff eines sekundären Alkohols erleichtert worden. Als Protonenquellen wurden verschiedene acide Verbindungen ausgewählt und diese wie erwähnt nach vollständig abgelaufener MBH-Reaktion jeweils zu der Reaktionslösung gegeben. Im Anschluss wurden die Screeningansätze wie gewohnt für 14 h bei 45 °C belassen.

Über eine GC-MS-Analyse konnte im Anschluss umsatzunabhängig schnell der Einfluss auf das gebildete Produktgemisch ausgelesen werden, indem die Integrale der Produkte "Ether" **205sa**, "Acetal" **207a** und "Dimer" **208** relativ zueinander verglichen wurden. Da in diesem Screeningansatz überprüft werden sollte, ob die geplante Säurezugabe überhaupt einen Einfluss auf das Verhältnis der gebildeten Produkte hatte, wurde auf eine absolute Stoffmengenbestimmung an dieser Stelle verzichtet. Wie sich herausstellte, konnte unter Einsatz von PPTS, KH₂PO₄ und Phenol kein Effekt beobachtet werden. PTSA und Kieselgel zeigten hingegen einen leichten Effekt, durch den ein annähernd gleiches Produktgemisch erhalten wurde. Der durchschlagende Erfolg gelang jedoch unter Einsatz von Benzoesäure **209** oder Essigsäure. Unter Zugabe der simplen Carbonsäuren konnte das Produktverhältnis drastisch zu Gunsten des gewünschten Ethers verschoben werden. Dabei wurde ebenfalls eine deutliche Erhöhung des Gesamtumsatzes aus den getätigten GC-MS-Messungen abgeschätzt (**Schema 88**).



Schema 88: Einfluss von aciden Additiven auf das Verhältnis der Produktbildung von **205sa**, **207a** und **208**. Bedingungen wie Schema 84, DABCO (130, 10 Mol%), 2-HexOH (**206b**, 3 Äq.). Alle Zusätze 10 Mol%, Kieselgel 33 w-%. Messung erfolgt per GC-MS, ermittelten Werte sind pro Ansatz auf 100 normierte Flächenprozent.

Im Folgenden wurde die tatsächliche synthetische Nutzbarkeit der Erkenntnisse ausgetestet. Aufgrund der im Screening leicht besseren Ergebnisse wurde ein präparativer Ansatz mit 2-Hexanol **206b** wie gewohnt erstellt, zu dem nach vollendeter MBH-Reaktion 10 Mol% Benzoesäure **209** gegeben wurden. Nach einer Reaktionszeit von 16 h konnte voller Umsatz des MBH-Produktes **194a** detektiert werden, wobei im Anschluss Ether **205sa** erstmals in synthetisch relevanter Ausbeute von 50 % isolierte wurde. Somit konnte gezeigt werden, dass es tatsächlich gelungen war eine Protokollmodifikation zu finden, welche den Einsatz sekundärer Alkohole in der zuvor beschriebenen Ethersynthese ermöglichte. Beflügelt von den positiven Ergebnissen wurde zusätzlich der Einfluss einer Benzoesäurezugabe beim Einsatz **205pb** hervorging, war auch hier eine Verbesserung der Ausbeute von 61 auf 67 % zu beobachten. Der positive Einfluss einer Benzoesäurezugabe schien also generell für die etablierte Eintopf-Ethersynthese zu gelten (**Schema 89**).



Schema 89: Präparative Darstellung der Ether 205sa und 205pb unter Benzoesäurekatalyse.

3.II.2.3 Reaktionsoptimierung der 2. Generation:

Mit der Zugänglichmachung von sekundären Alkoholen für die gefundene Ethersynthese, sowie der leichten Verbesserung der Ausbeuten im Umsatz von primären Alkoholen, sollte im Anschluss eine generelle Reaktionsoptimierung durchgeführt werden. Primär war hierbei das Ziel, die aktuell akzeptablen Ausbeuten auf ein gutes bis sehr gutes Niveau anzuheben. Folglich galt es nun herauszufinden, welche Faktoren das Ergebnis der Reaktion positiv beeinflussen konnten. Da die bisherige Vorgehensweise unter Isolation der Etherprodukte zwar akkurat, allerdings auch zu langwierig für ein zügiges Screening der Reaktionsbedingungen war, musste zuerst eine geeignete Methode zur Ausbeutebestimmung ohne Aufreinigung eines jeden Ansatzes gefunden werden.

3.II.2.3.1 Messverfahren

Grundsätzlich wäre eine Ausbeutebestimmung *via* ¹H-NMR der Rohreaktionslösung wünschenswert gewesen. Die Messungen sind apparativ einfach durchzuführen, unterliegen keinen stöchiometrischen Verzerrungen durch die Art der Detektion und könnten somit ohne Kalibrierung akkurat durchgeführt werden. Leider erwies sich das Reaktionsgemisch, wie es bei der Eintopf-Ethersynthese entsteht, als zu komplex, um auf einem 600 MHz-Gerät diskrete Signale für die zu beobachtenden Verbindungen zu erhalten. Da hiermit keine korrekte Integration, sprich Mengenbestimmung, einzelner Komponenten möglich war, musste auf ein alternatives Verfahren mit vorheriger Trennstufe ausgewichen werden. Die Analyse via HPLC wurde hierbei ebenfalls ausgeschlossen, da z. B. Verbindung **205sa** kein nennenswertes Absorption im Detektionsbereich besaß und somit eine akkurate Auslesung über einen

UV-Detektor ausblieb. Folglich wurde auf die Nutzung einer GC-MS zurückgegriffen. Diese erwies sich bereits bei dem unter **3.II.2.2.3** gezeigten Säurescreening als bestens geeignet, um das zu analysierende Reaktionsgemisch vollständig aufzutrennen. Somit musste nun nur noch eine geeignete Gesamtvorgehensweise gefunden werden und eine Kalibrierung auf die zu beobachtenden Reaktionsprodukte erfolgen, um quantitative Aussagen über deren Bildung im Reaktionsverlauf tätigen zu können. Dies geschah wie folgt:

- Interner Standard: Zur Realisierung des Vorhabens wurde zuerst ein geeigneter interner Standard bestimmt, um sämtliche Produktsignale auf diesen referenzieren zu können. Die Nutzung eines internen Standards wurde gewählt, um etwaige Gerätefehler z. B. durch leicht unterschiedliche Einspritzvolumina der genutzten GC-MS irrelevant werden zu lassen. Wie sich herausstellte überlagerte *n*-Dodecan 210 mit keinem Signal der Rohreaktionssprektren, sodass eine diskrete Integration möglich war. Ferner ermöglicht der hohe Siedepunkt und Dampfdruck des flüssigen und chemisch inerten Alkans eine akkurate Einwaage ohne Abdampfverluste, sodass auch hier eine entsprechende Eignung als Standard bestand. Der interne Standard wurde als Lösung mit 1 mg/mL in 2-Propanol eingesetzt, in der sämtliche Proben gelöst wurden.
- Probenformulierung: Zur Bereitstellung einer GC-MS Probe wurde die Substanz, deren Massegehalt an bestimmten Substanzen bestimmt werden sollte, auf einer Feinwaage in ein GC-Vial eingewogen. Anschließend wurde mit einer Eppendorf-Pipette 1 mL der o. g. Standardlösung hinzugegeben, das Vial fest verschlossen und die so erhaltene Lösung auf der GC-MS vermessen.
- Kalibrierung: Zuerst wurde über die o. g. Probenformulierung für jedes zu analysierende Produkt eine Kalibrierkurve aufgenommen. Hierzu wurden isolierte Produkte in der Standardlösung mit definierter Konzentration (mg/mL) gelöst und auf der GC-MS vermessen. Der kalibrierte Konzentrationsbereich belief sich dabei auf den Bereich, welcher unter Massebestimmung/Ausbeutebestimmung vermessen werden sollte. Niedrige Konzentrationen wurden dabei über Verdünnungsreihen erstellt. Aus den gemessenen GC-MS-Spektren ließ sich dann das Verhältnis der Integrale Substanzprobe / Interner Standard in Abhängigkeit von der Substanzkonzentration auftragen. Die erhaltenen Kurven wurden zur weiteren Nutzung gefitted und unter 3.II.2.3.2 / -3 entsprechend angegeben. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass entgegen der Erwartung die erhaltenen Kalibrierungen keinen linearen Verlauf darstellen. Vielmehr sinkt das erhaltene Verhältnis "zu schnell" bzw. steigt "zu langsam". Da die Konzentration des

Standards immer gleichblieb, wurde angenommen, dass der Detektor der GC-MS entweder bei niedrigen Substanzkonzentrationen für diese ein nicht-linear kleiner werdendes Signal ausgibt oder eben bei hohen Substanzkonzentrationen ein nicht-linear größer werdendes. Letzterer Fall ließe sich leicht durch eine Übersättigung des Detektors erklären, wodurch nicht mehr jedes auftreffende Teilchen im gleichen Maße zur Signalentwicklung beiträgt. Diese Variante erschien physikalisch plausibler, wurde aber nicht weiter eruiert, da die erzeugte Kalibrierung unabhängig von der Kurvenform zur angestrebten Massebestimmung genutzt werden konnte.

Massebestimmung/Ausbeutebestimmung: Zur Bestimmung des Gehaltes eines Ansatzes wurde zuerst dessen Gewicht ermittelt. Hierzu wurde das Reaktionsgefäß (Schraubdeckelglas) leer und mit Chemikalien beladen gewogen und die erhaltene Differenz als Gesamtmasse des Ansatzes definiert. Die enthaltene Menge einer Substanz wurde im folgenden bestimmt, indem ein definiertes Gewicht des Reaktionsansatzes in ein GC-Vial überführt wurde und mit einer Eppendorfpipette 1 mL der Standardlösung zugegeben wurde. Nach erfolgter Vermessung in der GC-MS, konnte ein Verhältnis der Integrale Substanz / interner Standard bestimmt werden, aus welchem die absolute Menge an Substanz über den Fit der Kalibrierkurve rückgerechnet werden konnte. Mit dem bekannten Gewicht der entnommenen Probe und jenem des gesamten Ansatzes, ließen sich Rückschlüsse auf die aktuelle "Ausbeute" der Reaktion bezüglich unterschiedlicher Verbindungen schließen. Sämtliche Datenpunkte wurden in Vierfachbestimmung erfasst und der Mittelwert unter Streichung des am stärksten abweichenden Werts bestimmt. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass die Methode eine merkbar erhöhte Fehleranfälligkeit gegenüber Wägeungenauigkeiten und Pipettierfehlern aufweist und deshalb auf eine möglichst ordentliche Handhabung bei der Probenvorbereitung zu achten ist. Geschieht dies, können Ergebnisse erzielt werden, welche die realen Ausbeuten gut abbilden (siehe unten) und zum Beispiel die Beobachtung des zeitlichen Verlaufs einer Reaktion auch ohne NMR-Technik ermöglichen.

3.II.2.3.2 Reaktionsoptimierung: Primäre Alkohole

Chronologisch beginnend sollte zuerst die Reaktionsoptimierung für die Nutzung primärer Alkohole in der Eintopf-Ethersynthese durchgeführt werden. Wie im vorangegangenen Absatz beschrieben, musste für eine screening-taugliche Ausbeutebestimmung *via* GC-MS zuerst die Erstellung von Kalibrierkurven für alle relevanten Produkte erfolgen. Unter Nutzung primärer Alkohole konnte im Wesentlichen die Bildung des Ethers **205pb** und des Acetals **207b**

beobachtet werden, Dimer **208** hingegen wurde nahezu nicht detektiert und entfiel deshalb in der Betrachtung. Somit erfolgte zuerst die Erstellung von Kalibrierkurven für Benzylether **205pb** und Benzylacetal **205b**, welches als Nebenprodukt bei einer säurefreien Synthese des Benzylethers **205pb** isoliert worden war (**Abbildung 6**).



Abbildung 6: GC-MS-Kalibrierungen für Benzylether 205pb und Benzylacetal 207b.

In vorangegangenen Experimenten konnte beobachtet werden, dass bei einer Erhöhung der Alkoholbeladung ein verändertes Verhältnis von Ether **205pb** zu Acetal **207b** auftrat. Basierend hierauf wurde deshalb zuerst der Einfluss der Alkoholbeladung auf die Ausbeute des Ethers **207b** untersucht. Da zeitgleich veränderte Reaktionsgeschwindigkeiten durch die impliziten Konzentrationsänderungen zugegen waren, wurden alle Messungen zeitaufgelöst getätigt. Faktisch konnte beobachtet werden, dass eine erhöhte Alkoholbeladung zu mehr Produktbildung bei vollem Umsatz führt. Im Bereich von 5.0 auf 6.4 Äquivalenten konnte hierbei nur noch eine geringe Zunahme an Produktbildung beobachtet werden. Folglich wurde von einer weiteren Erhöhung der Alkoholbeladung abgesehen und alle weiteren entsprechenden Versuche mit ca. 6.5 Äquivalenten der primären Alkohole **206a** durchgeführt (**Schema 90**).



Schema 90: Zeitabhängige GC-MS-Ausbeutebestimmung des Benzylethers **205pb** bei verschiedenen Alkoholbeladungen. Für 1.3-3.0 Äq. konnte keine geeignete Fitfunktion ermittelt werden; vermutlich ist die Abnahme an Produkt durch überlagerte Zersetzungsprozesse zu erklären.

In einem Kontrollexperiment bestätigten sich die *via* GC-MS bestimmten Werte als korrekt. Während 80 % Ausbeute durch das oben beschriebene Verfahren ermittelt worden waren, konnten auch 80 % des Benzylethers **205pb** isoliert werden (**Schema 91**).



Schema 91: Kontrollexperiment zur Verifizierung der via GC-MS bestimmten Ausbeuten.

Die verbesserten Ergebnisse mit steigender Alkoholbeladung schienen – zumindest teilweise – auf die Unterdrückung der Acetalbildung **207b** zurückzuführen sein. So zeigte eine Betrachtung der Ausbeutenverhältnisse Ether **205pb** / Acetal **207b**, dass mit zunehmender Alkoholmenge

im Verhältnis weniger Acetal **207b** gebildet wurde. Es wurde vermutet, dass größere Mengen Alkohol schlicht das Halbacetal **196c** in der Konkurrenz um MBH-Produkt **194a** "ausstechen" und so die Befunde erklären (**Abbildung 7**). Weitere mechanistische Überlegungen sind unter **3.II.2.5** diskutiert.



Abbildung 7: Verhältnis der normierten GC-MS-Ausbeuten von Ether **205pb** und Acetal **207b** über die Zeit in Abhängigkeit der eingesetzten Menge an Beznylalkohol **206a**. Normierung über die Bestimmung der absoluten GC-MS-Ausbeute beider Produkte und anschließender Definition der Summe beider als 100 % (Fehler ermittelt über die vereinfachte Fehlerfortpflanzung).

Abschließend wurde noch der Einfluss der Benzoesäurebeladung, sowie der Einfluss von Benzoesäurederivaten mit unterschiedlichen pK_s -Werten auf die Reaktion ermittelt. Wie sich zeigte, konnte keine verbesserte Ausbeute mit Erhöhung der Benzoesäurebeladung erreicht werden. Auch hatte der Einsatz verschieden substituierter Benzoesäurederivate keinen nennenswerten Einfluss. Folglich wurde für alle weiteren Experimente eine Beladung von 5 Mol% der normalen Benzoesäure (**209**) beibehalten. Da kommerziell erhältliches Methylvinylketon (**195a**) Essigsäure als Stabilisator enthält, welche bereits als Katalysator

unter **3.II.2.2** identifiziert worden war, wurde auch hier eine Testreaktion ohne Benzoesäurezusatz unter Einsatz zuvor destillierten Methylvinylketons (**195a**) durchgeführt. Der Effekt im Vergleich zu einem analogen Ansatz mit undestilliertem Methylvinylketon (**195a**) war, wenn überhaupt vorhanden, klein und wurde deshalb vernachlässigt (**Abbildung 8**).



Abbildung 8: Einfluss von Benzoesäurebeladung und der Nutzung von Derivaten (alle 5 Mol%) auf die GC-MS-Ausbeute der optimierten Eintopfveretherung mit primären Alkoholen. (a) Unter Nutzung von destilliertem Methylvinylketon (**195a**).

3.II.2.3.3 Reaktionsoptimierung: Sekundäre Alkohole

Wie zur Optimierung der Reaktion mit primären Alkoholen, wurde auch für sekundäre Alkohole der Einfluss von Alkoholbeladung, Benzoesäurebeladung und der Einsatz von Benzoesäurederivaten untersucht. Dabei wurde als Modellsubstrat weiter 2-Hexylether **205sa** genutzt, welcher mit seinen Nebenprodukten ein gutes Trennverhalten auf der GC-MS aufwies. Erneut wurden zuerst Kalibrierkurven zur absoluten Ausbeutebestimmung *via* GC-MS erstellt, dieses Mal zusätzlich unter Einbeziehung des Dimers **208**, welches bei der Nutzung sekundärer Alkohole signifikant vorhanden war. 2-Hexylacetal **207a** war dabei in einem Ansatz ohne die Zugabe von Benzoesäure **209** hergestellt worden, Dimer **208** war von *Marian Guder* im Zuge seiner Bachelorarbeit synthetisiert worden (**Abbildung 9**).



Abbildung 9: GC-MS-Kalibrierungen für 2-Hexylether 205a, 2-Hexylacetal 207a und Dimer 208.

Wie bereits für die Nutzung primärer Alkohole beobachtet, kann auch bei der Verwendung von sekundären Analoga die Gesamtausbeute mit zunehmender Alkoholbeladung gesteigert werden. Der absolute Ausbeutegewinn von 6.0 auf 7.0 Äquivalente ist dabei gering, eine weitere Steigerung auf 8.0 Äquivalente bewirkt keinen erkennbaren Effekt mehr. Im Folgenden wurde deshalb standardmäßig eine Beladung von 6.5 Äquivalenten eingesetzt (**Schema 92**).



Schema 92: Zeitabhängige Ausbeutebestimmung des 2-Hexylethers 205sa via GC-MS bei verschiedenen Alkoholbeladungen.

Erneut bestätigten sich in einem Kontrollexperiment die *via* GC-MS bestimmten Werte als weitestgehend stimmig. So wurde mit dem oben beschriebenen Verfahren beim Einsatz von 7.0 Äquivalenten Alkohol eine GC-MS-Ausbeute von 85 % ermittelt, isoliert wurden 75 % (**Schema 93**).



Schema 93: Kontrollexperiment zur Verifizierung der via GC-MS bestimmten Ausbeuten.

Auch bei der Verwendung der sekundären Alkohole schien eine erhöhte Alkoholbeladung die Bildung der Nebenprodukte zu unterdrücken. Allerdings konnte im Gegensatz zur Verwendung von primären Alkoholen ein eindeutig dynamisches Geschehen beobachtet werden, da sich das Verhältnis aus Ether **205sa** zu den Nebenprodukten **207a** und **208** im Verlauf der Reaktion zugunsten des Ethers **205sa** verschob (**Abbilung 10**). Weitere mechanistische Überlegungen sind ebenfalls unter **3.II.2.5** diskutiert.



Abbildung 10: Verhälmis der normierten GC-MS-Ausbeuten von Ether 205sa, Acetal 207a und Dimer 208 über die Zeit in Abhängigkeit der eingesetzten Menge an 2-Hexanol 206b. Normierung über die Bestimmung der absoluten GC-MS-Ausbeute aller Produkte und anschlieβender Definition der Summe aller als 100 % [Gesamtdiagramm (oben) der Übersichtlichkeit halber ohne Fehlerbalken, in Einzeldarstellungen (mittig): Fehler ermittelt über die vereinfachte Fehlerfortpflanzung).

Abschließend wurde erneut die Auswirkung der Benzoesäurebeladung sowie der Einsatz von Benzoesäurederivaten eruiert. Wie sich herausstellte, konnte erneut keine Verbesserung festgestellt werden – weder durch den Einsatz höherer Katalysatorbeladungen noch durch die Nutzung anderer Säuren. Somit wurden für alle folgenden Experimente 10 Mol% unsubstituierter Benzoesäure (209) verwendet. Falls es nötig sein sollte, konnte die Beladung auf 5 Mol% ohne Ausbeuteverluste herabgesenkt werden. Wie das Experiment unter 0 Mol% Säurebeladung erneut demonstriert, ist die in kommerziell erhältlichem Methylvinylketon (195a) enthaltene Menge Essigsäure nicht ausreichend, um eine zufriedenstellende Katalyse zu bewirken (Abbildung 11).



Abbildung 11: Einfluss von Benzoesäurebeladung und der Nutzung von Derivaten (alle 10 Mol%) auf die GC-MS-Ausbeute der optimierten Eintopfveretherung mit sekundären Alkoholen.

3.II.2.4 Substratspektrum Eintopf-Ethersynthese: 2. Generation

Nach der erfolgreichen Etablierung und Optimierung der Eintopf-Ethersynthese für primäre und sekundäre Alkohole unter Nutzung des Protokolls der 2. Generation sollte nun die synthetische Breite der Methode demonstriert werden. Für primäre Alkohole wurde dabei beabsichtigt an ausgewählten Beispielen die Verbesserung zur Nutzung des Protokolls der 1. Generation aufzuzeigen, während allgemein mit möglichst diversen neuen Beispielen für primäre und sekundäre Alkohole der versatile Charakter des Protokolls unterstrichen werden sollte. Aufgrund der angestrebten synthetischen Simplizität wurde dabei, sofern möglich, auf kommerziell erhältlich Alkohole zurückgegriffen. Einige Beispiele, deren explizite Eigenschaften für das Ausloten der chemischen Möglichkeiten der neuen Eintopf-Ethersynthese getestet werden sollten, oder aber in späteren Anwendungen benötigt wurden, waren jedoch nicht kommerziell zugänglich und wurden deshalb vorab synthetisiert.

3.II.2.4.1 Synthese nicht kommerziell erhältlicher Alkohole

Als primärer Alkohol sollten unter anderem Zucker für die Eintopf-Ethersynthese getestet werden. Hierzu lag es nahe, tetrageschützte Kohlenhydrate mit freier primärer Hydroxygruppe zu nutzen, wie es zum Beispiel in Tetraacetylglucose **206c** der Fall war. Diese wurde in einer Mischung aus bekannten Protokollen über Tritylierung, Acetylierung und selektiver Entschützung der Tritylgruppe hergestellt (**Schema 94**).^[366, 367]



Schema 94: Synthese von tetraacetylierter Glucose 206c.

Im Bereich der sekundären Alkohole galt es zu testen, welcher sterische Anspruch toleriert wird. Neben dem kommerziell erhältlichen Diphenylcarbinol **206d**, war zur Maximierung der sterischen Raumforderung der Einsatz von Di-*tert*-Butylcarbinol **206e** bzw. *tert*-Butyl-*iso*-propylcarbinol **206f** geplant. Beide Substanzen wurden analog zu einem Literaturprotokoll durch die Addition von *tert*-Butyllithium an den entsprechenden Aldehyd erhalten.^[368] Interessanterweise wiesen beide Verbindungen einen starken Geruch auf. Während Di-*tert*-Butylcarbinol **206e** angenehm an jenen von Latschenkiefernöl erinnerte, wurde durch

Entfernung nur einer Methylgruppe in Alkohol **206f** deutlich "unsauberer" kratzig-pfeffrige Noten in einem latschenkieferölartigen Aroma erhalten (**Schema 95**).



Schema 95: Synthese der tert-Butylcarbinole 206e und 206f.

Zuletzt sollte als photolabile Schutzgruppe der sekundäre Nitroalkohol **206g** zur Verfügung stehen. Dieser wurde anhand einer bekannten Vorschrift^[369] mit leichten Abwandlungen im Multigrammmaßstab hergestellt. So konnte entgegen der Originalvorschrift THF statt dem schwierig am Rotationsverdampfer zu entfernenden 1,4-Dioxan verwendet werden. Außerdem erwies es sich als vorteilhaft, die Zugabe von NaBH₄-Grenalien bei -40 °C durchzuführen und anschließend die Reaktion auf -25 °C aufzuwärmen. Hierdurch wurde die sonst zuvor beobachtete Bildung eines unbekannten Nebenproduktes verhindert, welches einen weiteren Aufreinigungsschritt nötig gemacht hätte. Das Produkt **206g** wurde so mit dem modifizierten Protokoll direkt nach wässriger Aufarbeitung ohne weitere Aufreinigung in exzellenten Ausbeuten (97 %) und hoher Reinheit (ca. 97 %, q-NMR) erhalten (**Schema 96**).



Schema 96: Synthese des Nitroalkohols 206g.

3.II.2.4.2 Substratbreite und Limitationen primärer & sekundärer Alkohole

Für die angestrebte Testung der synthetischen Breite wurden nun wie geplant strukturell diverse Alkohole der etablierten Reaktionssequenz unterworfen. Im Bereich der primären Alkohole konnte für die bereits bekannten Verbindungen **205pb/pd/pi/pl/pn/po** eine Erhöhung der durchschnittlichen Ausbeute von 52 % auf 72 % erreicht werden. Zusätzlich wurde gezeigt, dass Heteroaromaten (**205pq** und **205pr**), Silylgruppen (**205ps**), Carbamate (**205pt** und **205pu**), Ether (**205pv** und **205pw**), erweiterte ungesättigte Systeme (**205px**) und sogar Zucker (**205py**) toleriert werden. Im Bereich der sekundären Alkohole wurde ein ebenfalls diverses Spektrum an Strukturen und funktionellen Gruppen erfolgreich umgesetzt. So konnten neben gesättigten und ungesättigten Aliphaten (**205sa–se**), Esterfunktionalitäten (**205sf**) und

verschiedene aromatische Systeme (**205sg-si**) genutzt werden. Besonders hervorzuheben ist die Möglichkeit, komplexe Naturstoffe einzusetzen; so konnte neben Mentholether (**205sj**) auch eine Reihe von Steroidethern (**205sk-sm**) äußerst einfach in der Eintopfsynthese hergestellt werden. Analog zu dem Einsatz primärer Alkohole, konnte abschließend auch die Alternation der eingesetzten Vinylketone demonstriert werden (**205sn** und **205so**). Insgesamt gelang es in 31 Beispielen eine durchschnittliche Ausbeute von 71 % über drei katalytische Stufen in einem Topf zu erzielen. Auch das Protokoll der 2. Generation erwies sich als skalierbar. *Via* q-NMR konnte für die bereitgestellte synthetische Bandbreite eine Reinheit der Produkte **205** auf dem Niveau von "reagent grade" (> 95 %) nachgewiesen werden (**Schema 97**).



Schema 97: Synthetische Breite der Eintopf-Ethersynthese der 2. Generation. ^a Für feste Alkohole, die nicht unter den gegebenen Reaktionsbedingungen schmolzen: Zugabe möglichst geringer Mengen an geeigneten Lösungsmitteln (siehe Experimentalteil); gelegentlich geringe Alkoholbeladungen aufgrund der beschränkten Löslichkeit selbiger.

Während eine Vielzahl an Alkoholen problemlos genutzt werden konnte, wurden zeitgleich die Limitationen der Methode herausgearbeitet. Prinzipiell ließen sich Diole in die Reaktionssequenz erfolgreich einbringen. Die erhaltenen Produkte (**205la** und **205lb**) konnten allerdings in deutlich niedrigeren Ausbeuten als sonst üblich in unzureichender Reinheit isoliert werden. Während der Einsatz von Carbamaten als Aminschutzgruppen erfolgreich war (**205pt** und **205pu**), konnte bei alkylierten oder acylierten Varianten (**205lc-e**) keine Produktbildung

beobachtet werden. Vermutlich ist die Nukleophilie der eingesetzten Aminoalkohole zu hoch, wodurch unerwünschte Nebenreaktionen mit den Vinvlketonedukten 195 eingegangen werden. Auch bromierte Alkohole ließen keine Produktbildung (**205lf**) zu. Vermutlich erfolgt hier eine Salzbildung.^[370] welche den Katalysator DABCO (130) inaktiviert. Der Einsatz von Thiolen anstelle von Alkoholen misslang ebenfalls (205lg). Das eingesetzte Thiol addierte sofort an das eingesetzte Methylvinylketon (195a). Nachdem die sterisch anspruchsvolle Benzhydrilgruppe erfolgreich genutzt worden war (205sh), sollte das sterische Limit über Einsatz von tert-Butylcarbinolen 206e und 206f ausgelotet werden. Während Produkt 205lh nicht gebildet werden konnte, da bereits das Cracken von PFA (p-156) in Di-tert-Butylcarbinol 206e misslang, konnte mit tert-Butyl-iso-propylcarbinol 206f Produkt 205li immerhin isoliert werden. Die schlechten Ausbeuten mit mangelhafter Reinheit deuten aber auf die erreichte sterische Grenze hin. Letztlich erwies sich die vormals hergestellte Tetraacetylglucose 206c als problematisches Edukt, da es schnell zu einer Ausbildung eines komplexen Reaktionsgemisches kam. Aus diesem ließ sich das gewünschte Produkt 2051 nicht identifizieren. Ebenso konnte das anomere Zentrum von ansonsten pergeschützten Zuckern nicht als Surrogat für sekundäre Alkohole genutzt werden (2051k) (Schema 98).



Schema 98: Limitationen der Eintopf-Ethersynthese.

Insgesamt konnte somit eine weiterhin sehr milde und präparativ einfache Methode entwickelt werden, um eine Vielzahl von Alkoholen mit MBH-Produkten **194** zu verethern. Die bereits in dem Protokoll der 1. Generation innewohnende vorteilhafte Atomökonomie konnte weiter Bestand halten; lediglich kleine Mengen eines äußerst kostengünstigen zweiten Katalysators, der eine Zulassung als Lebensmittelzusatzstoff besitzt, mussten eingesetzt werden, um eine drastische Erweiterung der zugänglichen Substrate zu ermöglichen. Über eine Erhöhung der eingesetzten Äquivalente an Alkoholen konnten die erhaltenen Ausbeuten weiter in einen guten bis sehr guten Bereich über alle Stufen gesteigert werden. Der damit einhergehenden Problematik der überschüssigen Mengen an Alkoholen entgegenwirkend, wurde für strukturell simple und komplexe primäre und sekundäre Alkohole gezeigt, dass 91–98 % der nicht umgesetzten Substanz zurückgewonnen werden können. Die milden Reaktionsbedingungen minimieren die unerwünschte Zersetzung der bedingt wertvollen Edukte (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Reisolation von strukturell diversen primären und sekundären Alkoholen nach der Eintopf-Ethersynthese der 2. Generation. ^an(Alkohol eingesetzt) – n(isoliertes Produkt). ^bAnsätze zur Bestimmung der reisolierbaren Menge an Alkohol.

.

Produkt	max. Ausbeute zurückgewinnbare Menge Alkohol ^a		reisolierter Alkohol (absolut & relativ)
0 205pb ^b	76 % 1.79 mmol 0.34 g	10.0 mmol 1.09 g	9.85 mmol 1.06 g = 98 %
0 0 0 0 0 205py	79 % 1.64 mmol 0.56 g	11.5 mmol 2.98 g	10.5 mmol 2.73 g = 92 %
0 	84 % 1.98 mmol 0.41 g	13.4 mmol 1.64 g	12.7 mmol 1.55 g = 95 %
	66 % 0.35 mmol 0.13 g	2.85 mmol 0.82 g	2.60 mmol 0.75 g = 91 %

3.II.2.4.3 Modifikation: Einsatz tertiärer Alkohole

Während bisher die umfassende Zugänglichmachung von primären und sekundären Alkoholen für die Eintopf-Ethersynthese ermöglicht wurde, waren die ausstehenden, tertiären Alkohole durch die Instabilität des entsprechenden Formaldehydhalbacetals zu Beginn der Sequenz kategorisch vom Einsatz in dem etablierten Protokoll ausgeschlossen. Prinzipiell war dabei nicht bekannt, ob der genutzte Veretherungsmechanismus die sterisch anspruchsvollen tertiären Alkohole vielleicht sogar tolerieren würde. Um das Potential der Methode weiter auszukundschaften, wurde deshalb ein Ansatz gewählt, der die beiden Vorgänge voneinander entkoppelte. Hierzu wurde PFA (p-156) in dem leicht flüchtigen, sekundären Alkohol HFIP gecrackt und im Anschluss die MBH-Reaktion wie gewohnt durchgeführt. Durch die gute Kontrollierbarkeit der Veretherungsreaktion bestand nun die Möglichkeit einen "Alkoholwechsel" vorzunehmen. Nach Zugabe eines hochsiedenden tertiären Alkohols, wurde der sekundäre Alkohol ohne Hitzeeinwirkung am Rotationsverdampfer vorsichtig entfernt und wie gewohnt Benzoesäure zur Reaktion hinzugegeben. Ein Test mit einem Modellalkohol zeigte, dass nach Erwärmen der Lösung tatsächlich die Bildung des tertiären Ethers 205ta beobachtet werden konnte, welcher im Anschluss isoliert wurde. Leicht erhöhte Katalysatorbeladungen und Temperaturen erwiesen sich dabei aus Zeitgründen als vorteilhaft. Für zukünftige Anwendungen sollte eine weitere Optimierung die noch mangelhaften Ausbeuten von 33 % adressieren. Unter anderem dürften Evaporationsverluste des MBH-Produktes 194a beim Alkoholwechsel ein Problem darstellen. Nichtsdestotrotz zeigten die Ergebnisse zusammen mit der ebenfalls erfolgreichen Reaktion mit einem weiteren Modellsubstrat 205tb, dass es mit dem modifizierten Protokoll durchaus möglich ist, tertiäre Alkohole erfolgreich der Veretherungssequenz zu unterwerfen. Limitierend wurde erneut ein großer sterischer Anspruch befunden. So konnte die als Schutzgruppe relevante Tritylgruppe in Substrat 205tc nicht erfolgreich dargestellt werden. Andererseits gelang aber ein äußerst interessantes Initialexperiment mit den alkoholanalogen Silanolen. Triisopropylsilanol konnte hierbei erfolgreich mit dem MBH-Produkt 194a zur Reaktion gebracht werden, wenngleich in sehr schlechten Ausbeuten und zu optimierender Reinheit des Produktes 205td. Gelänge es die aktuellen Probleme zu lösen, stände eine ungewöhnliche Silylschutzgruppeninstallation zur Verfügung, welche anstelle aggressiver Silylhalogenide die weitaus unbedenklicheren Silanole nutzen könnte (Schema 99).



Schema 99: Modifizierte Eintopf-Ethersynthese zu Umsetzung von tertiären Alkoholen und Silanolen.

3.II.2.5 Mechanistische Untersuchungen

Mit Abschluss der Arbeiten zur synthetischen Breite der Eintopf-Ethersynthese der 2. Generation war ein neues Verfahren etabliert, optimiert und modifiziert worden. Während der Mechanismus der 1. Generation bereits in Arbeiten von *Mathias* behandelt worden war (siehe **2.II.3**), galt es schlussendlich noch die Frage zu klären, welchen genauen Effekt der Zusatz von Carbonsäuren auf die Vorgänge im Protokoll der 2. Generation hatte. Zwar war bisher eine simple *Brønsteds*äurekatalyse beabsichtigt worden. Allerdings fehlten sämtliche experimentelle Arbeiten zur Untermauerung dieser These, weshalb im Folgenden Versuche zur Ergründung des Reaktionsmechanismus unternommen wurden.

In einem ersten Ansatz sollte durch Einsatz von weiteren *Brønsted*-Säuren geklärt werden, ob wirklich nur eine Protonenquelle zur Verfügung stehen muss. In dem initialen Screening hatte sich bereits gezeigt, dass einige protische Spezies die Reaktion nicht oder nur schlecht zu katalysieren vermögen. Prinzipiell hätte dies aber auch durch den Einfluss des pK_s-Wertes der entsprechenden Säuren begründet sein können, da sämtliche erfolgreichen Beispiele (*para*-Nitro-, *ortho*-Methyl- und *ortho*-Methoxybenzoesäure, Benzoesäure, Essigsäure) sich in einem Bereich von pK_s = 3.42–4.75 bewegten. Deshalb wurden nun *brønsted*saure Spezies eingesetzt, welche abseits der klassischen Carbonsäuren einen ähnlichen pK_s-Wert aufwiesen. Es zeigte sich, dass weder Ascorbinsäure (pK_s = 4.25)^[371] noch Dinoterb **212** (pK_s = 4.6)^[372] die Reaktion zu katalysieren vermochten. Auch immobilisierte *para*-Toluolsulfonsäure in Form von AmberlystTM15 hatte keinen beobachtbaren Effekt. Lediglich Perfluorphenol (pK_s = 5.52)^[373] wies einen mit Carbonsäuren vergleichbaren Effekt auf, wobei der pK_s-Wert am weitesten abwich. Daher wurde geschlussfolgert, dass eine alleinige *Brønsted*säurekatalyse unwahrscheinlich erschien (**Abbildung 12**).



Abbildung 12: Einfluss von aciden Additiven auf das Verhältnis der Produktbildung von **205sa**, **207a** und **208**. Bedingungen wie **Schema 84**, DABCO (**130**, 10 Mol%), 2-HexOH (3 Äq.). Alle Zusätze 10 Mol%, AmberlysTM15 20 w-%. Messung erfolgt per GC-MS, ermittelten Werte sind pro Ansatz auf 100 normierte Flächenprozent.

Als alternative Form der Aktivierung wurde die *in situ*-Bildung eines Carbonsäureesters aus dem MBH-Produkt **194** und der eingesetzten Carbonsäure angedacht; das somit erhaltene Benzoat würde einen geschützten Allylalkohol mit sehr guter Abgangsgruppe darstellen. Acrylat- und vinylketonbasierte Analoga mit substituierten Doppelbindungen waren in der Literatur dafür bekannt mit stöchiometrischen Mengen DABCO (**130**) Ammoniumsalze **213** ausbilden zu können. Diese zeichneten sich erwartungsgemäß durch eine hohe Elektrophilie aus.^[374, 375] Vinylketonbasierte Vertreter dieser Ammoniumsalze **214** waren hingegen bisher nur als Antikorrosionsmittel abseits der organischen Synthese verwandt worden.^[376] In

Anbetracht der erzielten Ergebnisse beim erfolgreichen Umsatz von MBH-Produkten **194** mit schlechten Nukleophilen wie sekundären und tertiären Alkoholen, erschien es jedoch plausibel, dass diese Ammoniumsalze intermediär durch die Zugabe von Benzoesäure gebildet worden waren (**Abbildung 13**).



Abbildung 13: DABCO-Addukte an Michael-Systeme nach Mayr, Batra und Pisanenko & Pogrebova.^[374, 376]

Um der oben genannten Idee nachzugehen und die Rolle des dafür nötigen Benzoesäureester **215** im Verlauf der Eintopfsynthese beforschen zu können, wurde dieser zuerst hergestellt und isoliert (**Schema 100**).



Schema 100: Synthese des Benzoesäureesters 215.

Bereits das erste Folgeexperiment unterstützte die angenommene Theorie deutlich: der Vergleich eines GC-MS-Chromatogramms des isolierten Benzoats mit jenem einer Eintopf-Ethersynthese der 2. Generation zeigte, dass der Ester **215** in der Tat zugegen war (**Abbildung 14**, **A**). In einem weiteren Versuch konnte außerdem gezeigt werden, dass das isolierte MBH-Produkt **194a** bei 45 °C nicht mit Benzoesäure **209** reagierte ohne dass katalytische Mengen DABCO (**130**) hinzugegeben wurden (**Abbildung 14**, **B**). Hieraus konnte abgeleitet werden, dass a) Benzoat **215** *in situ* aus dem MBH-Produkt **194a** gebildet werden konnte und b) erneut DABCO (**130**) eine weitere katalytische Rolle zu tätigen schien.



Abbildung 14: Detektion von Benzoat 215 in der Eintopf-Ethersynthese der 2. Generation und DABCO-Abhängigkeit der Bildung von Benzoat 215 aus MBH-Produkt 194 und Benzoesäure 204.

Um nun die Rolle von Ammoniumverbindungen **214** selbst zu erörtert, wurde zuerst versucht Ester **215** mit 2-Hexanol **206b** zur Reaktion zu bringen. Nachdem über einen Tag lang keine Reaktion aufgetreten war (**Abbildung 15**, **A**), konnte erneut durch katalytische Mengen DABCO (**130**) innerhalb von Stunden voller Umsatz zum Produkt **205sa** beobachtet werden (**Abbildung 15**, **B**). Selbiges wurde für eine Mischung aus Benzoat **215** mit DABCO (**130**) beobachtet, zu der 2-Hexanol **206b** nachträglich hinzugegeben wurde. Ein katalytischer Prozess war also zugegen. Da analoge Experimente mit Triethylamin scheiterten (**Abbildung 15**, **C**), wurde eine reine Basenkatalyse an dieser Stelle für unwahrscheinlich befunden.^{XIV}

XIV Hinweis zur Überprüfung mit freundlichem Dank durch Julian Greb.

10.919 A 3.0×10⁹ 2.5×10⁹ 2.970 2.0×10⁹ Benzoesäureester + 2-Hexanol 1.5×10⁹ (22 h) 1.0×10⁹ 5.0×10⁸ 0.0 3.5 4.5 5.0 5.5 6.5 7.0 7.5 9.5 10.0 10.5 11.0 11.5 12.0 12.5 13.0 13.5 14.0 14.5 15.0 3.0 4.0 6.0 8.0 8.5 8.5 9.0 Intion time (m **_** 2.967 OH 2.5×10⁹ 8 136 В 2.0×10⁹ Benzoesäureester + 1.5×10⁹ 2-Hexanol + 10.922 DABCO, 10 Mol% OF 1.0×10⁹ (2 h) 5.0×10⁸ 0.0 10.0 10.5 11.0 11.5 12.0 12.5 13.0 13.5 14.0 14.5 15.0 3.0 3.5 4.0 4.5 5.5 7.5 8.0 R 9.0 9.5 5.0 6.0 6.5 7.0 8.5 n time (min) 8.143 4.0×10⁹ 2.973 3.0×10⁹ Benzoesäureester + 2-Hexanol + DABCO, 10 Mol% 2.0×10⁹ (5 h) 1.0×10⁹ 7.028 10.929 5.426 0.0 5 9.0 9.5 10.0 10.5 11.0 11.5 12.0 12.5 13.0 13.5 14.0 14.5 15.0 tion time (min) 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 Re 1.2×10⁹ 2.936 С 1.0×10⁹ 8.0×10⁸ Benzoesäureester + 2-Hexanol + 6.0×10⁸ Triethylamin, 100 Mol% (14 h) 4.0×10 2.0×10⁸ 0.0 8.5 9.0 9.5 10.0 10.5 11.0 11.5 12.0 12.5 13.0 13.5 14.0 14.5 15.0 tention time (min) 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 3.0 3.5 7.0 7.5 8.0

3.5×10⁹

Abbildung 15: Reaktion von Benzoesäureester 215 mit 2-Hexanol 206b in Abhängigkeit von zugesetzten Aminen.

Die Hinweise auf die tatsächliche Anwesenheit der Ammoniumspezies **214** verdichteten sich also. Daher wurde nun eine HRMS- und LRMS-Analyse einer Mischung des Benzoats **215** mit DABCO (**130**) getätigt,^{XV} um die Anwesenheit des Ammoniumions **214** zu bestätigen. Dies gelang eindeutig (**Abbildung 16, A**). Nachdem ebenfalls eine Mischung des MBH-Produktes **194a** mit DABCO (**130**) und Benzoesäure (**209**) dazu führte, dass Ammoniumspezies **214** massenspektrometrisch nachgewiesen werden konnte, erschien es äußerst plausibel, dass diese im Gesamtprozess relevant war (**Abbildung 16, B**). In einer Mischung aus MBH-Produkt **194a** und DABCO (**130**) allein konnte das Ammoniumion **214** nicht nachgewiesen werden (**Abbildung 16, B**). Unter der Voraussetzung eines zum ursprünglich postulierten Mechanismus abweichenden Geschehens (siehe **2.II.3**) wurde hierin eine plausible Erklärung dafür gesehen, warum eine Eintopfveretherung von sekundären Alkoholen wie beobachtet fast gar nicht in Abwesenheit von Carbonsäuren ablief.

XV Durchgeführt von Dr. Peter Tommes.





Abbildung 16: Massenspektrometrischer Nachweis des Kations 214 unter verschiedenen Bedingungen. A: HR- und LR-MS Spektrum des Kations 214 erzeugt aus der Mischung von DABCO (130) und Benzoat 215. B: LR-MS-Spektrum der Mischung von Allylalkohol 194a, DABCO (130) und Benzoesäure (209). C: LR-MS-Spektrum der Mischung von Allylalkohol 194a und DABCO (130).

Aus den erhaltenen Ergebnissen wurde nun ein Katalysezyklus postuliert, welcher sich im Einklang mit den oben genannten Ergebnissen befand. Nach der *in situ* Veresterung des MBH-Produktes **194a** zu Carboxylat **215**, generierte der Angriff von DABCO (**130**) die Ammoniumspezies **214**. Anschließend konnte ein Nukleophil/Alkohol diese gebildete Spezies

214 attackieren, wodurch beide Organokatalysatoren und das finale Etherprodukt **205** freigesetzt wurden. Zusammengefasst partizipierte dieselbe katalytische Menge DABCO (**130**), welche bereits zur Synthese des MBH-Produktes **194a** genutzt worden war, in a) einem Katalysezyklus zur Veresterung des MBH-Alkohols **194a** und b) einem gekoppelten katalytischen Zyklus zur Ausbildung des Etherproduktes **205**. Benzoesäure **209** konnte somit als Cokatalysator aufgefasst werden, welcher die eigentliche Aminkatalyse erst ermöglichte, wobei dieser Cokatalysator "verzahnend" auch wieder den Hauptkatalysator zur Aktivierung benötigte (**Schema 101**).



Schema 101: Postulierter Katalysezyklus der DABCO- und benzoesäurekatalysierten Veretherung von MBH-Produkten mit Alkoholen.

Mit den Erkenntnissen um die katalytischen Vorgänge in der präsentierten Eintopf-Ethersynthese blieb zuletzt die Frage nach der Rolle erhöhter Alkoholbeladungen bei dem Erhalt verbesserter Ausbeuten offen. Die initialen Befunde hatten gezeigt, dass neben Ether **205** auch die Kupplungsprodukte **207** und **208** identifiziert werden konnten (**Schema 87**). Als naheliegender Schluss konnte also angenommen werden, dass eine Erhöhung der Menge des Nukleophils "Alkohol" also schlicht andere Nucleophile wie MBH-Produkt **194** oder Halbacetal **196** verdrängte. Diesem Argument entsprechend, schien das initial gebildete Produktverhältnis bereits von der eingesetzten Alkoholmenge abhängig zu sein (**Abbildung 7+10**). Insbesondere die Betrachtung des zeitabhängigen Verhältnisses von Ether **205**, Acetal **207** und Dimer **208** beim Einsatz sekundärer Alkohole ließ jedoch den Schluss zu, dass die detaillierten Vorgänge einen höheren Grad an Komplexität aufwiesen (**Abbildung 10**). Während der relative Anteil an 2-Hexylether **205sa** im Verlauf der Zeit zunahm, kam es bei der relativen Menge Acetal **207s** und Dimer **208** zu einer Abnahme – und zwar bei allen getesteten Alkoholbeladungen. Als Resultat ergab sich nach längeren Reaktionszeiten ein Produktverhältnis, welches den gewünschten Zielether **205sa** bevorzugte. Hieraus wurde geschlussfolgert, dass Ether **205sa** nicht nur aus dem MBH-Produkt **194a** gebildet wurden, sondern auch eine Umwandlung der gebildeten Nebenprodukte in das Gewünschte **205sa** möglich war. Das hierfür nötige "Scrambling" war für acrylatbasierte Systeme bereits beschrieben worden.^[283] Mit einem Deuterierungsexperiment konnte auch für die vorliegenden Vinylketone dieses Verhalten gezeigt werden. Hierzu wurde eine Eintopf-Ethersynthese mit deuteriertem PFA *d*-**p**-**156** durchgeführt und die Produkte im Anschluss auf das erhaltene Deuterierungsmuster hin untersucht. Sowohl bei der Synthese des deuterierten Benzylethers *d*-**205pb**, als auch bei der des deuterierten 2-Hexylacetals *d*-**207a** konnte eine nahezu 50:50 Substitution der allylischen und vinylischen Protonen durch Deuteronen beobachtet werden. Eine solche Durchmischung lässt sich plausibel durch eine wiederholte allylische Substitution nach erfolgter MBH-Reaktion erklären, vermutlich bereits auf Stufe des MBH-Dimers **208 (Schema 102)**.



Schema 102: Deuterierung der Produkte **d-205pd** und **d-207a** zu ca. 50:50 an der vinylishen und allylischen Position (**oben**) mit Erklärung des Befundes über die Fähigkeit zum "Scrambling" (**unten**).

Um nun die Fähigkeit zum "Scrambling" der einzelnen Spezies mit Alkoholen als Nukleophile darzulegen, wurden die isolierten Acetale 207a und 207b bzw. das Dimer 208 unter die Bedingungen der Veretherungsreaktion gebracht. Tatsächlich konnte die Bildung der Ether 205pb respektive 205sa beobachtet werden, was die Möglichkeit zur Umwandlung bestätigt. Da in allen Fällen das MBH-Produkt 194a intermediär beobachtet wurde, die absichtliche Hydrolyse der Acetale 207a und 207b sowie des Dimers 208 mit Wasser und Anwesenheit DABCO (130)gelang und die von Benzoesäure 209 die Reaktionsgeschwindigkeit der Etherbildung deutlich beschleunigte, wurde angenommen, dass der Umwandlungsprozess hin zu den Ethern 205pb und 205sa mit der Hydrolyse der eingesetzten Produkte 207a, 207b und 208 beginnt und dann dem zuvor beschriebenen Veretherungsmechanismus folgt. Der Vergleich zwischen dem Einsatz primärer und sekundärer Alkohole in der Eintopf-Ethersynthese hatte gezeigt, dass die Produktverhältnisse bei der Verwendung primärer Alkohole deutlich konstanter über die Zeit waren. Die hier getätigten "Scrambling"-Experimente offenbarten iedoch auch. dass die Umwandlungsprozesse mit primären Alkoholen deutlich schneller abliefen. Schlussfolgernd wurde deshalb unabhängig vom eingesetzten Alkohol angenommen, dass die initiale Produktzusammensetzung zumindest zu einem gewissen Anteil unter kinetischer Kontrolle gebildet wurde und dann über die Zeit in eine thermodynamisch bevorzugte Mischung equilibrierte (Tabelle 2).

Dimer 208 oder Acetal 207a/207b oder MBH-Produkt 19a DABCO (130), BzOH 209 BnOH 206a oder 2-HexOH 206b, 45 °C Ether 205pb/205sa						
	DABCO [Mol%]	BzOH [Mol%]	Zeit	Dimer : Acetal : Ether ^a		
Dimer + 5 BnOH (10 Äq.)	Б	5	6 h	15 : 0 : 85		
	5		17 h	0:0:100		
Acetal + BnOH (10 Äq.)	5	5	6 h	0:36:64		
			17 h	0: 5 : 95		
			40 h	0 : 5 : 95		
			10 d	0:2:98		
Dimer + 2-HexOH (10 Äq.)	10	10	6 h	27 : 0 : 73		
			17 h	3:0:97		
			40 h	0:0:100		

Tabelle 2: Zeitabhängige Umwandlung der isolierten Intermediate und Nebenprodukte der Eintopf-Ethersynthese unter simulierten Bedingungen der Eintopf-Ethersynthese. Einfluss von BzOH-Zusatz gezeigt für sekundäre Alkohole. ^aVerhältnis der Integrale von GC-MS-Chromatogrammen.
				6 h	0 : 69 : 31			
A	4 . 1			17 h	0:37:63			
Acetal + 2-HexOH (10 Äq.)		10	10	40 h	0 : 18 : 82			
				10 d	0:7:93			
Dimer +		10		18 d	0:7:93			
				3 d	56 : 0 : 44			
2-HexOH (10 Äq.)		10	-	7 d	17 : 0 : 83			
Acetal +				8 d	0 : 58 : 42			
2-HexOH (10 Äq.)		10	-	15 d	0 : 39 : 61			
Dimer : MBH-Produkt : Eth								
MBH-Pr	Produkt +	10		3 d	22 : 64 : 14			
2-HexOH (6 Äq.)		10	-	7 d	8 : 31 : 61			
	Ether 205pb		Ether 205sa		O OH MBH-Produkt 194a			
/	Acetal 207b		Acetal 207a		0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0			

Abschließend zusammengefasst wurden höhere Ausbeuten der Etherprodukte **205** in der Eintopf-Ethersynthese durch höhere Alkoholbeladungen dadurch erklärt, dass a) andere Nukleophile kompetitiv verdrängt wurden und b) das Gleichgewicht zwischen ineinander umwandelbaren Produkten zugunsten der gewünschten Ether **205** *via* "Scrambling" verschoben wurde.

3.II.3 1,4-Additionen an *a*-Hydroxymethylvinylketonether

Als Limitation der einsetzbaren Nukleophile war die Nutzung von Thiolen wie unter **3.II.2.4.2** bemerkt worden. Die offensichtliche Neigung vinylketonbasierter *Michael*-Systeme zur Ausbildung von Additionsprodukten mit Thiolen unter den Reaktionsbedingungen sollte im Folgenden als eine Anwendung der Produkte der Eintopf-Ethersynthese genutzt werden.

3.II.3.1 Entwicklung eines Eintopfverfahrens

In einem ersten Experiment sollte geklärt werden, unter welchen Bedingungen die Addition von Thiolen an das Modellsubstrat 205pb möglich war. Hierzu wurde das kommerziell erhältliche Benzylmercaptan 216 mit dem Elektrophil 205pb gelöst und bei 45 °C belassen. Nachdem kein Umsatz festgestellt werden konnte, wurde in zwei parallelen Ansätzen zu einer Reaktion Benzoesäure (209) hinzugegeben, zu einer anderen DABCO (130). Während bei der Reaktion mit zugesetzter Säure nur Spuren des Produktes 217 detektiert werden konnten, zeichnete sich unter DABCO-Katalyse voller Umsatz ab. Das Thioadditionsprodukt konnte daraufhin in exzellenter Ausbeute von 94 % isoliert werden. Im Anschluss wurde daraufhin versucht, das Additionsprodukt in einem Eintopfverfahren herzustellen. In der Eintopf-Ethersynthese der 2. Generation waren bereits alle Komponenten vorhanden, die für eine anschließende Michael-Addition benötigt wurden. Deshalb wurde nach vollständiger Bildung des Benzylethers 205pb Thiol 216 direkt zu der Reaktionsmischung gegeben und die Temperatur für unoptimierte 5 Stunden bei 45 °C gehalten. Nach Ablauf der Reaktionszeit konnte voller Umsatz des Benzylethers 205pb unter Bildung des Thioethers 217 beobachtet werden. Eine direkte säulenchromatographische Aufreinigung des Ansatzes ergab eine Ausbeute von 76 % über die vier Stufen - MBH-Produkt 194a, Benzoat 215, Benzylether 205pb und Thioether 217 - ausgehend von Methylvinylketon (195a). Somit war es gelungen die bisherige Eintopfsynthese um eine weitere katalytische Stufe auszubauen. Wie die oben geschilderten Vorversuche gezeigt hatten, war dabei erneut dieselbe kleine Menge DABCO (130) benutzt worden, die zuvor das PFA-Cracking, die MBH-Reaktion und die Esterbildung mit anschließender Veretherung katalysiert hatte. In Summe war also eine Eintopfsynthese mit fünf organokatalytischen Schritten etabliert worden (Schema 103).



Schema 103: Vierschritt-Eintopf-Sequenz zur Darstellung der Thioether 217 ausgehend von Methylvinylketon mit fünffacher Katalyse durch 5 Mol% DABCO (130). Kontrollexperimente zur Belegung der katalytischen Rolle von DABCO (130) in der Michael-Addition.

3.II.3.2 Asymmetrische Varianten

Mit dem unter 3.II.3.1 beschriebene Verfahren war der bequeme und effektive Zugang zu racemischen Thioethern 217 ermöglicht worden. Prinzipiell waren diverse Arbeiten für die asymmetrisch Addition von Thiolen an Michael-Systeme in der Literatur bekannt. Daraus hervorgehend erschien es offensichtlich, dass für spätere Anwendungen enantiomerenreine Produkte benötigt werden würden.^[377] In einem kurzen Screening sollte deshalb die Eignung im Arbeitskreis vorhandener, strukturell diverser chiraler Amine für die bisher nicht bekannte enantioselektive Synthese der Thioether 217 getestet werden. Aufbauend auf der zuvor entwickelten achiralen Variante wurden hierzu die initialen Reaktionsbedingungen gewählt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde ein kleines Aliquot der Probe entnommen, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und die Probe direkt in dem zur HPLC-Analytik benötigten Lösungsmittel gelöst. Die erhaltenen Proben zeigten sich auch ohne Aufreinigung als zur Auslesung via HPLC geeignet und ermöglichten dadurch ein verhältnismäßiges schnelles Screening. Wie zu erkennen, erwiesen sich der prolinbasierte Katalysator A, der phenylalaninbasierte Katalysator B und der BOX-typ Katalysator E sowohl von den erzielten Umsätzen als auch von der erzeugten Stereoinduktion als unbrauchbar. Chinidin (Katalysator F) bzw. der chinidinbasierte Katalysator D ermöglichten zwar einen vollen Umsatz des Eduktes 205pb, allerdings wurde das Produkt 217 nahezu racemisch erhalten. Deutlich bessere Ergebnisse lieferte hingegen Chinchonidin (Katalysator G) mit immerhin 32 % Enantiomerenüberschuss und vollem Umsatz. Interessanterweise wurde unter Einsatz dieses Katalysators auch das komplementäre enantiomere Produkt zu allen anderen Katalysatoren erzeugt, welche eine Stereoinduktion aufwiesen. Mit Abstand am besten gelang die asymmetrische Thio-Michael-addition unter Nutzung des Thioureaderivates Katalysator C. Mit vollem Umsatz konnte ein Enantiomerenüberschuss von 64 % erzielt werden (Tabelle 3, Abbildung 17).

Tabelle 3:Katalysatorenscreening für die enantioselektive 1,4-Addition von Thiolen 216 an Vinylketonether 205pb viaHPLC-Analytik (Lux 5µm Amylose-2 250*4.6 mm, n-Heptan/2-Propanol 99:1 v/v, 0.5 mL/min, 7 °C, 207 nm, ret. time $e_1 = 45.23$ min, $e_2 = 46.83$ min).





Abbildung 17: Gescreente chirale Katalysatoren für die asyymetrische 1,4-Addition von Thiol 216 an Michael-System 205pb. Katalysatoren A-C und F+G aus kommerziellen Quellen, Katalysatoren D+E bereitgestellt von Dr. Dennis Worgull.

Aufbauend auf den mit Katalysator C erzielten Ergebnissen sollte im Folgenden versucht werden, die Stereoselektivität durch Modifikation der Reaktionsbedingungen weiter zu verbessern. Als erste Option wurde dabei eine Absenkung der Temperatur in Betracht gezogen. Tatsächlich konnte eine leichte Verbesserung der Stereoselektiviät auf einen Enantiomerenüberschuss von 70 % erzielt werden. Eine weitere Messung derselben Probe nach drei Tagen Standzeit ergab dabei keine Erosion des ee's, weshalb eine Ergebnisverzerrung aller folgenden Experimente aufgrund einer Racemisierung der Probe unter den Reaktionsbedingungen ausgeschlossen wurde. Nachdem eine erste Temperaturabsenkung sich als erfolgreich bewiesen hatte, sollte diesem Trend gefolgt werden. Aufgrund des hohen Schmelzpunktes des Lösungsmittels 1,4-Dioxan, wurde hierzu zuerst unter leicht schlechteren Ergebnissen auf THF gewechselt (ee = 58 %). Mit Abkühlen der Reaktionslösung auf 0 °C bzw. -20 °C wurde eine deutliche Verschlechterung der Enantioselektivität der Reaktion bis hin zum Erhalt eines racemischen Produktes beobachtet. Diese Ergebnisse überraschten, da sie konterintuitiv zur sonst üblichen Erhöhung der Stereoselektivität mit fallenden Temperaturen sind. Eine Literaturrecherche ergab, dass das Phänomen von der Arbeitsgruppe um Dixon in einem ähnlichen Fall ohne Erklärung ebenfalls beobachtet worden war.^[378] Im Zuge der vorliegenden Arbeit wurde gemutmaßt, dass tiefe Temperaturen die Ausbildung von zur asymmetrischen Katalyse benötigen Konformeren des Katalysators C verhindern; eine "achirale" Basenkatalyse des Alkaloidgerüsts würde dann die Bildung des Produktes erklären.

Die offensichtlich optimale Temperatur von 23 °C beibehaltend wurde abschließend noch das für ähnliche Reaktionen gängige Lösungsmittel Toluol^[379] ohne nennenswerte Verbesserung des Enantiomerenüberschusses verwendet. Auch eine Verdünnung der Reaktion zur Verhinderung der Bildung von nicht-enantioselektiven Aggregaten blieb ohne Erfolg (**Tabelle 4**).^{XVI}

Zusammengefasst konnte also die enantioselektive Synthese des Thioethers **217** sowie ein geeignetes Screeningverfahren zur Findung geeigneter Bedingungen dieser demonstriert werden. Künftige Arbeiten müssen anknüpfend alternative Katalysatoren involvieren, um die aktuelle zu optimierenden Enantioselektivitäten ggf. unter Parameteranpassung und Nutzung weiterer Lösungsmittel^[378, 379] zu verbessern. Mit dem etablierten Verfahren sollte eine schnelle Durchführung dieser Experimente möglich sein.

XVI Hinweis erhalten mit freundlichem Dank durch Prof. Darren J. Dixon.

Tabelle 4: Screening von Bedingungen für die asymmetrische 1,4-Addition von Thiolen **216** an Ether **205pb** via HPLC-Analytik (Lux 5μm Amylose-2 250*4.6 mm, n-Heptan/2-Propanol 99:1 v/v, 0.5 mL/min, 7 °C, 207 nm, ret. time e1 = 45.23 min, e2 = 46.83 min). ^aOhne Veränderungen auch durchgeführt bei c = 0.07 mol/L.



3.II.4 Neuartige Polyvinylketone^{XVII}

Polyvinylketone haben ein breites Anwendungsspektrum mit verschiedensten Hintergründen.^[380-386] Detaillierter fanden weiterhin α -hydroxymethylierte Vinylketone **194** und ihre Dimere Betrachtung.^[260] Auch die Vinvlketoneinheit der Ether **205**, die im Zuge dieser Arbeit erstmals dargestellt wurden, legt die Eignung zur Polymerisation nahe. Aufgrund der bisherigen Literaturlage und der Neuartigkeit der genutzten Monomere, bestand hohes Interesse an der Erforschung dieser bisher unbeschriebenen Klasse von Polyvinylketonen. Durch die via der etablierten Eintopfsynthese stark veränderbaren Reste der Monomereinheit wurde ein hohes Potential für diverse Anwendungen angenommen. Vorausgehend sollten deshalb die grundlegenden Eigenschaften ausgewählter Polymervertreter untersucht werden. Tatsächlich war bereits durch längere Lagerung des Benzylethers **205pb** bei Temperaturen über -20 °C die unbeabsichtigte Bildung eines transparenten Feststoffes beobachtet worden. Darauf aufbauend konnte in einem Vorversuch die radikalische Polymerisation des Ethers 205pb in Substanz mit AIBN (218) demonstriert werden, wobei eine Löslichkeit des erhaltenen Produktes in Chloroform gegeben war (Schema 104).



Schema 104: Radikalische Polymerisation des Ethers 205pb in Substanz.

In Kooperation mit dem Arbeitskreis *Hartmann* der *Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* wurde im Folgenden eine Auswahl von repräsentativen Monomeren getroffen, welche durch *Markus Giesler* homo- oder copolymerisiert, aufgereinigt und im Anschluss *via* ¹H-NMR, (DMF-)GPC und DSC charakterisiert wurden. Zusätzlich fand eine ¹³C-NMR-Analytik bereitgestellter Polymerproben seitens der übrigen Kooperationspartner im Arbeitskreis *Pietruszka* statt (**Abbildung 18**).

^{XVII} Konzeption und Auswertung der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit *Prof. Dr. Laura Hartmann* und *Markus Giesler*. Durchführung der experimentellen Polymerisationsarbeiten von *Markus Giesler*. Polymerproben sowie ¹H-NMR-, DSC- und (DMF-)GPC-Daten bereitgestellt mit freundlicher Genehmigung von *Prof. Dr. Laura Hartmann* und *Markus Giesler*.



Abbildung 18: Zur Polymerisation ausgewählte Monomere 205.

3.II.4.1 Homopolymere

Beginnend mit der Synthese von Homopolymeren wurde neben Benzylether 205pb, 205sb. Zuckerether **205pv**, Cyclohexylether racemischer und enantiomerenreiner 1-Phenylethylether 205sg und zu Vergleichszwecken Benzylmethacrylat 219 erfolgreich radikalisch in Substanz polymerisiert. Monomere 205pb, 205sb, rac-205sg und (R)- 205sg erreichten dabei einen hohen Umsatz von 87-99 %. Für Zuckermonomer 205py wurde vermutlich aufgrund der hohen Viskosität während der Polymerisationsreaktion niedrigere Umsätze beobachtet (45 %). Die mittleren Molekulargewichte (M_w) der erhaltenen Polymere P205pb/py/sb/sg lagen mit 16000 bis 35000 g/mol niedriger als die des weiter verbreiteten Vergleichsmaterials Poly(benzylmethacrylat) P219 mit 170000 g/mol. Die Polydispersität (Đ) aller erhaltenen Polymere befand sich hingegen mit 1.4–2.1 im typischen Bereich einer freien radikalischen Polymerisation.

Für die so synthetisierten Makromoleküle wurde außerdem zur Bestimmung makroskopischer Eigenschaften ein thermisches Profil *via* DSC aufgenommen. Im Einklang mit der literaturbekannten thermischen Instabilität von Polyvinylketonen über 270 °C^[387-390], wurde keine thermische Zersetzung bis 240 °C festgestellt. Ferner wurde für die Polymere **P205pb/sb/sg** ein geringer Einfluss der Seitenkette auf die Glasübergangstemperatur ($T_g = 79-88$ °C) festgestellt. Nur unter Nutzung des sterisch anspruchsvollen und polaren Zuckerrests in Monomer **P205py** konnte eine deutlich erhöhte T_g von 121 °C festgestellt werden. Insgesamt wurde beobachtet, dass die T_g sämtlicher getesteter Verbindungen über jener von Polymethylvinylketon mit ca. 38 °C^[391] lag und somit deutlich thermisch belastbarere Polymere auf Vinylketonbasis erzeugt werden konnten. Dasselbe galt für den Vergleich mit dem strukturverwandten Poly(benzylmethacrylat) **P219** ($T_g = 58$ °C). Als ursächlich für die erhöhten Glasübergangstemperaturen gegenüber Polymethylvinylketon wurde generell der größere sterische Anspruch der eingeführten Reste angenommen (**Schema 105**).



Schema 105: Homopolymerisation verschiedener Vinylketonmonomere 205 und Eigenschaften der erhaltenen Polymere P205. Umsatz und M_w bestimmt via ¹H-NMR. D bestimmt via DMF-GPC. Tg bestimmt via DSC.

Für die Monomere *rac-205sg* und (*R*)-205sg ($T_g = 82$ bzw. 80 °C) wurde außerdem ein Einfluss der Stereoinformation der Seitenkette des Monomers 205sg auf die thermischen makroskopischen Eigenschaften der unter den genutzten Polymerisationsbedingungen erhaltenen Makromoleküle ausgeschlossen. Dies stand im Einklang zu parallel aufgenommenen, sehr ähnlichen ¹³C NMR-Spektren der Polymere **Prac-205sg** und **P**(*R*)-205sg und unterstreicht die literaturbekannten Ergebnisse für analoge Acrylatverbindungen unter radikalischen Polymerisationsbedingungen. Auch hier konnte nur ein geringer Einfluss der Stereoinformation der Monomere auf die die Temperaturstabilität beeinflussende Taktizität der Polymere beobachtete werden (**Abbildung 19**).^[392]



Abbildung 19: ¹³C-NMR-Spektren der Polymere **Prac-205sg** und **P(R)-205sg** mit Ausschnitt auf die leicht unterschiedlichen Signale.

3.II.4.2 Copolymere

Nach der erfolgreichen Homopolymerisation diverser Vinylketonmonomere sollte die Möglichkeit zur Copolymerisation untersucht werden. Hierbei wurde geplant, einerseits funktional wertvolle Etherderivate mit sterisch weniger Anspruchsvollen zu copolymerisieren, andererseits die Kompatibilität der neuartigen Vinylketonmonomere für die Copolymerisation mit klassischen Methacrylaten wie **219** oder Styrol **220** zu testen.

Unter den auch für die Homopolymerisation genutzten Bedingungen wurde zuerst erfolgreich ein Copolymerisat aus Zuckerether **205py** mit Benzylether **205pb** im Verhältnis 1:9 mit nun sehr guten Umsätzen von 93 % hergestellt. Ferner konnte die strukturelle Komplexizität erhöht werden, indem Benzylether **205pb** mit Steroidether **205sm** copolymerisiert wurde, welcher unter Normalbedingungen fest und damit nicht in Substanz homopolymerisiert werden konnte. Mischungen von Benzylether **205pb** mit einem Anteil von 10–20 % der Testosteronmonomers **205sm** konnten mit hohen Umsätzen (> 95 %) in die entsprechenden Polymere überführt werden. Für alle so erhaltenen Copolymere **cP1-4** konnten den Homopolymeren ähnliche Molmassenverteilungen ($M_w = 13100-30300$ g/mol) und Polydispersitäten (D = C1.5-1.7) gefunden werden. Für das zuckerhaltige Copolymer **cP1** befand sich die Glasübergangstemperatur mit 84 °C erwartungsgemäß zwischen jenen der entsprechenden Homopolymere **P205pb** und **P205py**. Die Steroidcopolymerisate **cP2.1** und **cP2.2** wiesen mit zunehmendem sterischen Anspruch der inkorporierten Seitenketten und mit abnehmendem Benzylethergehalt steigende Glasübergangstemperaturen auf ($T_g = 88-107$ °C). Diese Ergebnisse standen in gutem Einklang zur Theorie einer mit erhöhtem sterischem Anspruch steigenden Glasübergangstemperatur. In den per ¹H-NMR bestimmten Einbauverhältnissen der Monomere konnte eine leichte Präferenz von 18 % für Zucker **205py** bzw. 19–25 % für Steroid **205sm** beobachtet werden.

Die Substanzcopolymerisation von Benzylether **205pb** mit Methacrylat **219** oder Styrol **220** verlief ebenfalls erfolgreich. In einem Monomerenverhältnis von 50:50 konnten hohe Umsätze (> 95 %) mit hohen mittleren Molekulargewichten von 132000–176000 g/mol und erneut normalen Polydispersitäten von 1.8–2.1 erreicht werden. Mit 67 °C (**cP3**) bzw. 82 °C (**cP4**) befinden sich die Glasübergangstemperaturen zwischen jenen der Homopolymerisate (T_g von Polystyrol ca. 100–107 °C^[393]). Während aufgrund von Signalüberlagerungen im ¹H-NMR kein Einbauverhältnis für Copolymer **cP3** bestimmte werden konnte, wurde eine Bevorzugung des vermutlich reaktiveren Styrols **220** mit ca. 60 % Einbaurate in Copolymer **cP4** beobachtet.

konnte die breite Copolymerisierbarkeit der etablierten Insgesamt neu Vinylketonmonomere 205 demonstriert werden. Hierbei ließen sich Glasübergangstemperaturen durch graduell Anpassung des entsprechenden Mischungsverhältnisses einstellen. Ferner wurde gezeigt, dass komplexe Seitenketten wie jene des Zuckerethers 205py oder die des Steroidethers 205sm problemlos in makromolekulare Strukturen integriert werden konnten und so die Synthese von anspruchsvoll funktionalisierten Polymeren komplett auf Basis neuartiger Monomere möglich war (Schema 106).



Schema 106: Copolymerisation verschiedener Vinylketonmonomere 205 mit Comonomeren und Eigenschaften der erhaltenen Polymere cP1-4. Umsatz, Einbauverhältnis und M_w bestimmt via ¹H-NMR. D bestimmt via DMF-GPC. Tg bestimmt via DSC.

3.II.4.3 Mono- und Copolymere des Propargylethers 205pj

Einen Sonderfall stellte die Polymerisation des Propargylethers **205pj** dar. Trotz des geringen sterischen Anspruchs der im Monomer **205pj** enthaltenen Seitenkette sowie dessen niedriger Viskosität, konnten in der radikalischen Homopolymerisation nur schlechte Umsätze (ca. 37 %) und niedrige mittlere Molmassen ($M_w = 6400 \text{ g/mol}$) erhalten werden. Zeitgleich wurde völlig unerwartet eine Glasübergangstemperatur von 160 °C festgestellt, welche nicht über den sterischen Anspruch der Seitenkette des Monomers zu rationalisieren war. Erfolgreiche Copolymerisation mit Benzylether **205pb** zeigte, dass die beobachteten Trends in Abhängigkeit der eingesetzten Monomermischung veränderlich waren. So wurden Copolymere mit 75–10 % des Propargylethers **205pj** hergestellt, wobei mit abnehmendem Anteil an eingesetztem Propargylmonomer **205pj** steigende Umsätze in sehr gute Bereiche von bis zu 94 % beobachtet wurden. Zeitgleich wurde auch eine leichte Erhöhung der Polydispersität (D = 1.22-1.49) mit nahezu stagnierender mittlerer Molmassenverteilung beobachtet ($M_w = 6700-8700 \text{ g/mol}$). Ebenfalls nahm mit erhöhtem Anteil an Benzylmonomer **205pb** die Glastemperatur graduell ab ($T_g = 107-75$ °C) und ließ sich somit auch über das Mischungsverhältnis der eingesetzten Monomere justieren (**Tabelle 5**).

O O								
Monomer 205pj [%]	Monomer 205pb [%]	Umsatz [%]	M _w [g/mol]	Ð	T _g [°C]			
100	0	37	6400	1.2	160			
75	25	78	7180	1.2	nicht bestimmt			
50	50	86	6680	1.2	107			
25	75	91	7560	1.4	88			
10	90	94	8700	1.5	75			
0	100	> 99	26700	1.9	79			

Tabelle 5: Darstellung verschiedener Homo- und Copolymere mit unterschiedlichem Gehalt an Propargylether **205pj** mit Eigenschaften. Umsatz, Einbauverhälmis und M_w bestimmt via ¹H-NMR. D bestimmt via DMF-GPC. Tg bestimmt via DSC

 \sim /

Das ungewöhnliche Verhalten des Propargylethers **205pj** in der radikalischen Polymerisation erschien zuerst unerwartet und eröffnete weitere Forschungsambitionen für zukünftige Projekte. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurde spekuliert, dass die eingesetzten radikalischen Bedingungen eine ideale Voraussetzung für das Auftreten einer seitenketteninvolvierenden Zyklopolymerisation waren. Nach initialer Bildung eines Initiator-Monomerradikal-Adduktes **221**, wären mit der enthaltenen Propargyl-Seitenkette die idealen Bedingungen für eine Zyklisierung vom Typus der "Radikaluhr"^[394] (**222**) gegeben. Bekanntermaßen verläuft diese intramolekulare Radikalreaktion recht schnell (k_c für Alkine ca. 10⁶–10⁷ M⁻¹ s⁻¹),^[395] sodass ein Auftreten, zumindest teilweise, vor der intermolekularen Reaktion mit einem weiteren Monomermolekül plausibel erscheint. Das erhaltene Polymer **P205pj** würde aufgrund seiner deutlich von den bisherigen Polymeren abweichenden Struktur eine Erklärung für die ausreißende Glasübergangstemperatur bieten (**Schema 107**).



Schema 107: Spekulative Zyklopolymerisation des Propargylethers 205pj.

Sollten sich die getätigten Spekulationen in zukünftigen Projekten bewahrheiten, hätte dies zwar den Nachteil, dass für angestrebte Postpolymerisationsmodifikationen z. B. via Click-

Chemie andere alkinhaltige Monomere herangezogen werden müssten, dafür aber eine deutliche erhöhte Temperaturbeständigkeit einstellbar erreicht werden könnte (siehe auch Ausblick 5.7).

3.II.5 Chemoenzymatische Eintopfsequenzen

Nachdem initial "nur" die Startmaterialsynthese für enzymatische Verfahren zur Herstellung naturstoffrelevanter Bausteine angestrebt worden war (siehe **3.II**), hatten die bisher erzielten organokatalytischen Ergebnisse allein bereits ein unerwartet ausgiebiges, zusätzliches Portfolio an Erkenntnissen, synthetischen Möglichkeiten und neuartigen Endanwendungen geliefert. Nichtsdestotrotz sollte dem anfänglichen Gedanken folgend nun auch die weiterführende Nutzung in enzymatischen Bausteinsynthesen dargestellt werden.

3.II.5.1 (*R*,*R*)-2-Methylbutan-1,3-diol (106)

In einem ersten Schritt wurde die von Elisabeth Rüthlein vormals mit initialen Experimenten beforschte enzymatische Eintopfsynthese des 2-Methylbutan-1,3-diols (106) aufgegriffen. Hierbei hatte sich gezeigt, dass zwei enzymatische Reduktionen elegant kombiniert werden konnten, um das "syn"-Produkt (R,R)-106 zu erhalten (siehe Schema 77). Als erstes sollte nun der Frage nachgegangen werden, weshalb die Diastereoselektivität der Enzymsequenz mit 87:13 trotz hochselektiven ersten Schritts für biokatalytische Transformationen ungewöhnlich niedrig war. Zur Beantwortung der ersten Frage standen zwei Option im Raum, welche die Diastereoselektivität plausibel erklären konnten: erstens die Racemisierung des Intermediats 89b während der Reaktionen, zweitens eine dem Enzym inhärente Selektivitätsproblematik. Im Zuge der Dissertation von Elisabeth Rüthlein war festgestellt worden, dass bereits leicht basische pH-Werte von 7.5 bei einer Reaktionszeit von 24 h zu deutlichen Einbußen der final erhaltenen Enantiomerenüberschüsse führen. Bereits durch eine Absenkung auf einen pH-Wert von 7.0 konnte dies deutlich verhindert werden, sodass Intermediat **89b** nach 24 h mit ee = 97 % isoliert wurde. Die Anschlussreaktion der ADH-Reduktion war jedoch mit einer Reaktionszeit von 67 h durchgeführt worden, sodass die Frage nach dem Einfluss längerer Standzeiten auf die Konfigurationsstabilität weiterer Klärung bedurfte.^[348] Im Zuge dieser Arbeit wurde deshalb zuerst ergänzend ein zeitliches Profil der Racemisierung bei unterschiedlichen pH-Werten aufgenommen. Wie sich herausstellte, konnten in guter Übereinstimmung zu den vorherigen Ergebnissen bei sinkenden pH-Werten bessere Konfigurationsstabilitäten über 24 h erreicht werden. Bezüglich einer diesen Zeitraum

übersteigenden Konfigurationsstabilität stellte sich allerdings nur pH = 6.0 als wirklich geeignet heraus, bei dem auch nach vier Tagen ein Enantiomerenüberschuss von 93 % vorhanden war. Bei pH = 7.0 war dieser schon auf 80 % gesunken (**Abbildung 20**).



Abbildung 20: Racemisieung des Enreduktaseprodukts 89b bei verschiedenen pH-Werten in kPi-Puffer (100 mM) bei 37 °C.

In Vorversuchen wurde deshalb zuerst die nötige Reaktionszeit der Enreduktasenkatalyse auf ca. 2 h zum Erreichen eines vollen Umsatzes bei ähnlicher Enzymbeladung (30 U/mmol) und leicht höherer NADP⁺-Konzentration (1 mM) bestimmt. Anschließender Einsatz der LB-ADH lieferte nach 18 h Reaktionszeit ebenfalls vollen Umsatz des Intermediates **89b** bei pH = 7.0 mit einem Diastereomerenverhältnis von 92:8 im erhaltenen Produkt (*R*,*R*)-**106**, welches in sehr guten Ausbeuten von 81 % über zwei Stufen isoliert wurde. Eine weitere Absenkung des pH-Wertes führte zu einem erkennbaren Aktivitätsverlust der beteiligten Enzyme und wurde deshalb unterlassen. Da aber bereits gezeigt worden war, dass bei einem pH-Wert von 7.0 keine nennenswerte Racemisierung innerhalb von 24 h erfolgte, wurde dies als unproblematisch bewertet (**Schema 108**).



Schema 108: Enzymatische Eintopfsequenz der Reduktion des MBH-Produktes 194a zu Diol (R,R)-106.

Die Diastereoselektivität erhaltene konnte an dieser Stelle also nur durch Racemisierungsprozesse, welche in Zusammenhang mit der ADH-Zugabe standen gebracht oder durch eine dem Enzym inhärente Stereoselektivität erklärt werden. Eine endgültige Klärung sollte nun über eine ohnehin benötigte Enantiomerenanalytik erfolgen, über die der Racemisierungsgrad des Intermediats 89b im finalen Produkt (R,R)-106 abgelesen werden konnte. Hierzu erfolgte zuerst die Herstellung des racemischen Diastereomerengemisches des Diols 106 über eine Luche-Reduktion des unflüchtigen Ketons 205pb^[396] gefolgt von der simultanen Spaltung des Benzylethers und der Reduktion der Doppelbindung in Allylalkohol 223 unter Palladiumkatalyse (Schema 109).



Schema 109: Racemische Synthese des Diastereomerengemisches des Diols 106.

Wie *Rüthlein* bereits berichtete, gestaltete sich die Etablierung einer geeigneten GC-Methode zur Auftrennung des erhaltenen Stereoisomerengemisches als schwierig. Auch weitere im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Versuche brachten keine wirkliche Lösung. Mit zum Teil aufwendigen GC-Programmen war es zwar möglich eine Stereosiomerentrennung zu erzielen, allerdings wurden starke Schwankungen der Retentionszeiten z. B. in Anhängigkeit von der Probenkonzentration beobachtet.^[348] Die damit zur Analyse von Proben mit unbekannter Stereoisomerenzusammensetzung völlig ungeeignete Analyse des Diols **106** wurde an dieser Stelle verworfen. Stattdessen wurden einfache Derivatisierungsmethoden in Betracht gezogen, deren Produkte bessere Trennverhalten aufweisen sollten. Der Dissertation von *Patrick Bongen* folgend,^[397] hatte sich die Trifluoracetylierung von Indolen als äußerst potent erwiesen, um Derivatisierungsprodukte mit verbesserten Eigenschaften zur GC-Analytik zu erhalten. Im Folgenden wurde deshalb Diol **106** präparativ in Trifluoressigsäureanhydrid **224** gelöst, bei

30 °C inkubiert und nach anschließender Neutralisation und Extraktion direkt in der GC vermessen. Wie sich zeigte, konnte nun unter Standardbedingungen eine problemlose Trennung aller Stereoisomere **225** erzielt werden. Ein präparativer Ansatz ermöglichte die Isolation und Strukturbestätigung des ditrifluoracetylierten Diols **225**, welches somit auch in Abwesenheit einer Base gebildet worden war (**Schema 110**).



Schema 110: Trifluoracetylierung des Diols 106 zu analytischen Zwecken.

Über die etablierte Derivatisierungsmethode wurde im Anschluss das Eintopfprodukt **106** vermessen. Es zeigte sich, dass das unerwünschte Diastereomer *anti*-**106** zu ca. 25 % aus dem (2S,3R)-Enantiomer bestand.^{XVIII} Diese aus der Racemisierung des Produktes **89b** gebildete Menge entspricht dem normalen Grad der Racemisierung des Intermediats **89b** auf *ee* = 96 % wie zuvor beschrieben. Die restlichen 75 % des unerwünschten Diastereomers *anti*-**106** hingegen waren (2R,3S)-konfiguriert. Somit konnte die Diastereoselektivität der enzymatischen Sequenz klar der Selektivität der eingesetzten ADH zugeordnet werden.

Da Diol *syn*-**106** gleichzeitig in perfekter Enantioselektivität (> 99 %) dargestellt werden konnte, wurde exemplarisch die Möglichkeit zum Erhalt stereoisomerenreiner Produkte über MPLC-Anreicherung des gewünschten Diastereomers gezeigt. Hierzu wurde das nicht UV-aktive Diol **106** gemäß einer Literaturvorschrift von der Gruppe um *Fürstner* in ein Benzylacetal **113** überführt,^[220] welche gängige Folgeprodukte des Diols **106** in der Totalsynthese darstellten.^[213, 214, 218, 220, 398, 399] Im Anschluss gelang die Isolation des nahezu stereoisomerenreinen Produkts (*R*,*R*)-**113** in guten Ausbeuten von 62 % über drei Stufen ausgehend von MBH-Produkt **194a** (**Schema 111**).

XVIII Für die Herstellung der Referenz siehe 6.II.4.5.



Schema 111: Bildung des Acetals (R,R)-113 aus Diol (R,R)-106 mit Diastereoisomerenanreicherung.

Die bisherige Synthese des Diols (R,R)-106 hatte sich durch eine gute Darstellung des MBH-Produktes 194a, sowie eine hoch stereoselektive Eintopfsequenz der enzymatischen Reduktionen als vielversprechend gezeigt. Trotzdem war eine präparative Optimierung weiterhin nötig. So war die Darstellung des MBH-Produktes 194a aufgrund seiner Flüchtigkeit in größeren Mengen als aufwendig anzusehen und auch die Toxizität aufgrund der reaktiven Vinylketoneinheit ist nicht unerheblich. Eine Skalierung der skizzierten Darstellung des Diols 106 erschien deshalb wenig wünschenswert.

Um die genannte Problematik zu umgehen, wurde deshalb den milden und de facto lösungsmittelfreien Reaktionsbedingungen der Synthese des MBH-Produktes 194a großes Potential eingeräumt. Statt Allylalkohol 194a unter Verlusten und eventueller Exposition des Experimentators zu isolieren, sollte eine direkte enzymatische Reduktion im selben Gefäß erfolgen, die Eintopfsequenz also "nach vorne" verlängert werden. Wie sich herausstellte, gelang dies problemlos. Nach erfolgter MBH-Reaktion erzielte das bisher genutzte Enreduktasensystem auch unter niedrigerer NADP+-Beladung vollen Umsatz des Eduktes 194a. Anschließend hinzugegebene LB-ADH lieferte ebenfalls vollen Umsatz zu Diol (*R*,*R*)-106 in den zuvor beobachteten Enantio- und Diastereoselektivitäten (*ee* > 99 %, *DV* 92:8) ohne weitere Zugabe von NADP⁺. Nach Ausfällung der Proteine mit (NH₄)₂SO₄, Filtration und Extraktion der wässrigen Phase, konnte das Rohprodukt bereits mit hoher Reinheit (91 % via q-NMR) erhalten werden. Somit stand – sofern diese Reinheit für angeschlossene Operationen ausreichte – eine Methode zur Darstellung des Diols (R,R)-106 zur Verfügung, welche nicht durch säulenchromatographische Operationen limitiert wurde. Nach weiterer Aufreinigung auf - via quantitativer NMR-Spektroskopie bestimmte - 98 %, wurde Diol (R, R)-106 somit in einer Ausbeute von 70 % über drei Stufen erhalten. Das gezeigte organo- und biokatalytische Drei-Schritt-Eintopfverfahren wurde dabei im Grammmaßstab realisiert (Schema 112).



Schema 112. Drei-Schritt-Eintopfverfahren zur Darstellung des enantiomerenreinen Diols (R,R)-106 im Grammmaßstab. ^aBestimmt via q-NMR.

3.II.5.2 (R)-3-Methyl-4-hydroxybutan-2-onether

Neben der Darstellung des Diols **106** als naturstoffsynthetisch relevanten Baustein, waren auch die α -methylierten Ketone **89** als sogar prominentere Vertreter identifiziert worden (siehe **2.II.1.1**). Prinzipiell sollten diese über eine einfache Reduktion der organokatalytischen Produkte **205** direkt zugänglich sein. In einem ersten Experiment wurde deshalb die Akzeptanz der YqjM-Enreduktase für Ether **205pb** getestet. Hierzu wurde Benzylether **205pb** dem bisher genutzten Enreduktasen-Recyclingsystem ausgesetzt. Unter zusätzlicher Nutzung von 2-MeTHF als Cosolvenz zur Kompensation der höheren Hydrophobizität des Substrates **205pb** konnte voller Umsatz festgestellt werden. Die präparative Synthese des α -methylierten Keton **89a** gelang anschließend im Grammaßstab in sehr guter Ausbeute von 78 % mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen von > 99 % (**Schema 113**).



Schema 113: Enzymatische Reduktion des Eintopf-Ethersyntheseproduktes 205pb zu Naturstoffsynthesebaustein 89a.

Aufbauend auf den äußerst positiven Ergebnissen des vorangegangenen Kapitels wurde erneut eine Kombination der katalytischen Verfahren in Betracht gezogen. Anstatt Ether 205pb vor der enzymatischen Reduktion zu isolieren. wurde deshalb nach vollständiger organokatalytischer Reaktion direkt das Enreduktasesystem hinzugegeben. Erneut erwiesen sich die äußerst milden Bedingungen der Ethersynthese als völlig kompatibel mit der angeschlossenen enzymatischen Reduktion. Nach Erreichen eines vollen Umsatzes, konnte Produkt 89a in sehr guten Ausbeuten von 65 % über vier katalytische Schritte mit hohen Enantiomerenüberschüssen von 97 % im Grammaßstab isoliert werden. Da für totalsynthetische Anwendungen prinzipiell alternative Schutzgruppen anstelle des Benzylethers wünschenswert waren, wurde im Folgenden versucht die synthetische Flexibilität der Ethersynthese auch auf die gefundene organo- und biokatalytische Sequenz zu übertragen. Mit Blick auf eine Anwendbarkeit als Schutzgruppe, wurden deshalb Ether **205pd/pi/ps/pn/sh/si** ausgewählt.^[330] um als Intermediat in der Eintopfsynthese zu dienen. Wie sich herausstellte gelang die Umsetzung aller Substrate problemlos; ggf. bedurften die Reaktionsbedingungen leichter Anpassung an die unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der genutzten Ether. Neben dem para-Methoxyderivat 89c, konnten auch prenylund silvlgeschützte α -Methylketone **89d** und **89e** in exzellenten Ausbeuten von 67–78 % ausgehend von Methylvinylketon (**195a**) mit sehr guten bis exzellente Enantiomerenüberschüssen von 95-98 % synthetisiert werden. Selbst unter drastischer Erhöhung des sterischen Anspruchs blieb die gezeigte Sequenz nutzbar: Benzhydrilderivat 89f konnte in nahezu perfekter Enantioselektivität (ee = 99 %) und exzellenten Ausbeuten von 72 % isoliert werden. Letztlich zeigte sich auch, dass Nitrogruppen in Abwesenheit von messbarer Nitroreduktaseaktivität ebenfalls vollständig toleriert wurden. Der photolabile Ether 89g konnte sogar mit den besten Ergebnissen dargestellt werden (81 %, ee = 99/> 99 %). Zusammen mit der Umsetzbarkeit unterschiedlich sterisch anspruchsvoller Reste verdeutlichte dieses Beispiel ferner die sterische Toleranz der genutzten YqjM. So wurde beim Einsatz racemischer Edukte ein enantiomerenreines 50:50 Diastereomerengemisch des Produktes erhalten, die Konfiguration des Intermediats 205si erschien also für die angeschlossene hoch selektive Reduktion mittels Enreduktasen irrelevant. Diese völlige Ungeeignetheit zur kinetischen Racematspaltung der Ether 205si ermöglichte im gegebenen Fall den ausbeuteverlustfreien Einsatz chiraler Schutzgruppen und war daher ironischerweise äußerst wünschenswert. Erneut bewies sich die Methode auch als sehr mild. So konnte Nitroalkohol-Edukt 206e nach der

vollständigen Eintopfsequenz in sehr guten Ausbeuten von 92 % des maximal möglichen und hoher Reinheit von 97 % (bestimmt *via* q-NMR) re-iosliert werden (**Schema 114a**).



Schema 114a: Enantioselektive, chemoenzymatische Eintopfsynthese a-methylierter Ketone. ^aMindestwert, gültig für beide Diastereomere. DV = ca. 50:50. ^bZugabe 2-MeTHF anteilig bereits zu Beginn der Sequenz. Eingesetzter Alkohol **206e** in 92 % Ausbeute des max. Möglichen reisoliert.

Abschließend gelang auch die Veränderung des vinylketonseitigen Restes unter Nutzung von Ethylvinylketon (195b) als Edukt. Das ebenfalls totalsynthetisch sehr relevante Produkt 96a konnte problemlos mit der etablierten Sequenz analog zur methylvinylketonbasierten Variante erhalten werden, lediglich die Aufarbeitung erwies sich als leicht anspruchsvoller. So war beobachtet worden, dass vielfach die Detektion eines vollen Umsatzes erfolgte, nach Aufarbeitung der Ansätze jedoch größere Mengen Startmaterial detektiert werden konnten. Es wurde spekuliert, dass es im Falle des Ethylderivats 96a ein undefiniert geartetes "Kleben" am Enzym einsetzt; so könnte zum Beispiel aufgrund der erniedrigten Elektrophilie des Ethylvinylketonsystems **205pn** ein Verbleib im aktiven Zentrum ohne Reduktion angenommen werden. Unabhängig von den konkreten Geschehnissen im Enzym ließ sich das Problem des unvollständigen Umsatzes inhärent nicht durch zum Beispiel faktisch erhöhte Enzymbeladungen lösen. Folglich wurde nach einem Weg gesucht, Edukt 205pn nach Aufarbeitung trotz sehr ähnlicher Polarität einfach abzutrennen. Dies gelang effizient durch Nutzung der unterschiedlichen Reaktivitäten von Edukt **205pn** und Produkt **96a**. Nach Erhalt des Rohproduktes konnte selektiv an das Edukt 205pn kommerziell erhältliches Thiol 226

1,4-addiert werden, wie es bereits unter **3.II.3** gezeigt worden war. Hierzu musste lediglich der Rohextrakt mit Thiol **226** versetzt und einige Krümmel DABCO (**130**) erneut hinzugegeben werden. Während Edukt **205pn** und Produkt **96a** sich aufgrund der äußerst ähnlichen Polaritäten kaum säulenchromatographisch Trennen ließen, war *Michael*-Addukt **227** problemlos in der ohnehin zur Aufreinigung der Produkte **96a** durchgeführten Säulenchromatographie zu entfernen. Somit wurde auch Ethylprodukt **96a** in hohen Reinheiten erhalten. Insgesamt wurden die Sequenzprodukte in exzellenten Ausbeuten von \emptyset 69 %, hohen Enantiomerenüberschüssen von \emptyset 98 % und hohen Reinheiten von \emptyset 97 % im Grammaßstab erhalten (**Schema 114b**).



Schema 114b: Enantioselektive, chemoenzymatische Eintopfsynthese des α-methylierten Ketons 96a mit Michael-Addition des Thiols 226 an verbliebenes Startmaterial 205pn.

Es war somit gelungen einen von Methylvinylketon (**195a**) ausgehenden Zugang zu einem Portfolio an divers geschützten Totalsynthesebausteinen **89a/c-g** und **96a** zu erhalten, welche sich durch ein breites Spektrum an Entschützungsbedingungen – nämlich hydrogenolytisch, oxidativ, sauer und photolytisch – ideal an individuelle Bedürfnisse einzelner totalsynthetischer Vorhaben anpassen konnten. Die genutzten Etherschutzgruppen waren in diesem Kontext bisher zum Teil nicht in der Literatur genutzt worden. Voraussichtlich war eine Kompatibilität mit den klassisch-chemischen Methoden nicht gegeben, so erschien zum Beispiel der Einsatz von harten Kohlenstoffnucleophilen in Anwesenheit elektrophiler Nitrogruppen als problematisch. Die hier präsentierte Methode ermöglichte demnach nicht nur einen sichereren und ökonomisch sowie ökologisch sinnvollen Zugang zu den gezeigten Ketonen **89/96**, sondern erweiterte vielmehr das der organischen Synthese zur Verfügung stehende Portfolio an Optionen für die Totalsynthese zahlreicher Naturstoffe.

3.II.5.3 (*R*,*S*)-2-Methylbutan-1,3-diol (106)

Nach der erfolgreichen Synthese des (R,R)-konfigurierten Diols (R,R)-106, wurde zusätzlich die Darstellung des (R,S)-Stereoisomers angestrebt. Prinzipiell sollte der Zugang einfach über die unter 3.II.5.1 beschriebene Route zugänglich sein, indem statt der (R)-selektiven LB-ADH eine (S)-selektive Variante genutzt wurde. Die im Arbeitskreis vorhandenen und generell leicht zugänglichen T- und Ras-ADH erfüllten genau dieses Kriterium. Leider hatte sich in Testversuchen herausgestellt, dass in beiden Fällen unzureichende Diastereoselektivitäten < 80:20 erhalten wurden. Da somit keine Konkurrenzfähigkeit zu klassischen chemischen Verfahren gegeben war (siehe 2.II.1.4), wurde eine alternative Vorgehensweise erwogen. Wie unter 3.II.5.2 demonstriert worden war, konnte Benzylether 205pb bereits in einer chemoenzymatischen Eintopfsynthese hergestellt werden. Somit lag es nahe, den Einfluss der einfach zu entfernenden Benzylgruppe auf die Stereoselektivität der T- und Ras-ADH zu untersuchen.XIX Eine Verlängerung der Kaskade um einen T-ADH katalysierten Schritt lieferte tatsächlich deutlich verbesserte Diastereoselektivitäten von ca. 94:6, allerdings sank die ohnehin niedrige Aktivität der eingesetzten T-ADH unter den gegebenen Bedingungen so drastisch, dass eine präparative Nutzung ausschied. Auch der Einsatz der Ras-ADH lieferte deutlich verbesserte Diastereoselektivitäten von ca. 93:7. Allerdings konnte unter Nutzung der von Kulig et al. publizierten Bedingungen^[400] eine deutlich erhöhte Robustheit unter den gegebenen Bedingungen festgestellt werden. So erwies es sich als vorteilhaft, das langzeitlagerbare Lyophilisat des Rohlysates der Ras-ADH in TEA-Puffer (100 mM, pH = 7.0, 1 mM CaCl₂) zu resuspendieren und für ca. 1 h vor Nutzung bei Raumtemperatur zu inkubieren. Nach erfolgter Enreduktasenreaktion wurde dann der pH-Wert der Reaktion auf den für die Ras-ADH optimalen Wert von 7.5 eingestellt, die Temperatur auf 30 °C abgesenkt und das inkubierte Enzym hinzugegeben. Ohne weitere Cofaktorzugabe konnte nach 20 h voller Umsatz des Enreduktaseproduktes 89a festgestellt werden.

Zur Freisetzung des gewünschten Diols (R,S)-106 war als nächstes versucht worden eine palladiumkatalystiert Hydrierung direkt in dem vorliegenden wässrigen Reaktionsansatz durchzuführen. Weder unter Einsatz von Pd/C noch von Pd(OH)₂/C ließ sich selbst bei Katalysatorbeladungen von > 30 Mol% Umsatz feststellen. Voraussichtlich vergifteten sämtliche in der Reaktionslösung vorhandenen Proteinanteile schlicht den Übergangsmetall-Katalysator, sodass eine Erweiterung der Eintopfsynthese um diesen Schritt ausgeschlossen

XIX Mit freundlichem Dank an Dr. Peter Kusen für die Idee "eine Seite einfach mal größer zu machen".

werden musste. Im Anschluss wurde deshalb das Rohprodukt analog zu den vorherigen Vorgehensweisen extrahiert, was sich als problematisch erwies. Während in vorherigen Sequenzen eine Fällung der Proteine mit Ammoniumsulfat gefolgt von der Filtration der wässrigen Phase mit anschließender Extraktion sämtliche Produktmengen zugänglich machte, konnte im hier beschriebenen Fall bereits durch das Gewicht des Rohproduktes von maximal 60 % der möglichen Substanzmenge ausgegangen werden. Nach negativer Überprüfung der wässrigen Phase, konnte das verbliebene Produkt schließlich als im Filterkuchen verblieben detektiert werden. Selbst mehrmaliges Spülen mit Diethylether und/oder Essigsäureethylester vermochte an dieser Stelle nicht das Produkt quantitativ von selbigem zu eluieren. Dies wurde entweder auf die enthaltene hohe Proteinmenge oder ein spezifisches Phänomen der Proteinart zurückgeführt. Zur Extraktion des Filterkuchens ohne Einsatz unverhältnismäßiger Mengen an Lösungsmitteln wurde deshalb ein Soxhlet-Extraktor mit Diethylether bemüht. Dies ermöglichte letztlich erfolgreich den Erhalt einer Rohproduktmenge, welche in etwa der theoretisch möglichen entsprach. Das so erhaltene Rohextrakt wurde dann ohne weitere Aufreinigung in Methanol gelöst und erneut ein Palladiumkatalysator unter Stickstoffgegenstrom - zur Vermeidung von Zündungen (!) - hinzugegeben. Gelegentlich fielen vermutlich proteinogene Feststoffe nach Methanolzugabe aus, welche vorher über Celite® abfiltriert wurden. Nach Installation einer Wasserstoffatmosphäre konnte ein voller Umsatz nach ca. 18 h festgestellt werden. Zur Verringerung der Metallkatalysatorbeladung erwies es sich dabei als vorteilhaft, die Reaktionstemperatur unter Einhaltung entsprechender Vorsichtsmaßnamen auf 50 °C zu erhöhen. Nach kurzer säulenchromatographischer Aufreinigung konnte (R,S)-Diol (R,S)-106 in exzellenten Ausbeuten von 64 % über sechs katalytische Schritte ohne intermediäre Aufreinigung erhalten werden, fünf davon in einer Eintopfsynthese. Das Diastereomerenverhältnis des finalen Produktes lag ebenfalls bei 93:7, der Enantiomerenüberschuss bei > 99 % (Schema 115a).



Schema 115a: 6-Stufen Sequenz zur diastereo- und enantioselektiven Darstellung von (R,S)-2-Methylbutan-1,3-diol ((R,S)-106) via Ether 205pb. ^aBezogen auf unter den Bedingungen reduzierbaren benzylischen Komponenten.

Zur weiteren Optimierung der bisher schon erfolgreichen stereoselektiven Darstellung des (R,S)-Diols (R,S)-106 wurde die Nutzung eines photolabilen Ethers in Betracht gezogen. Somit hätte die Freisetzung des finalen Produktes (R,S)-106 unter Bestrahlung erfolgen können. Hierzu war bereits die Umsetzung des Nitrophenylethanolethers **205si** in der chemoenzymatischen Eintopfsynthese der (R)-3-Methyl-4-hydroxybutan-2-onether **89** gezeigt worden. Die enthaltenen Nitrobenzylgruppe ist für ihre Photolabilität mit guten Quantenausbeuten bekannt^[401, 402] und sollte daher für den gewünschten Zweck gut geeignet sein. Erneut konnte unter Nutzung der Ras-ADH voller Umsatz nach verlängerter Eintopfsynthese erzielt werden, wenngleich unter leicht erhöhter Enzymbeladung. Aussagen über ein Diastereomerenverhältnis konnte an dieser Stelle aufgrund des komplexen Stereoisomerengemisches nicht getroffen werden.

Zur anschließenden Freisetzung des finalen Produktes (*R*,*S*)-**106** durch eine direkte Bestrahlung der Reaktionslösung wurde an dieser Stelle Abstand genommen. Erstens wäre auch hierbei im Anschluss eine Extraktion nötig gewesen, zweitens war das finale Diol (*R*,*S*)-**106** hydrophiler als Nitroprodukt **228b** womit sogar mehr Lösungsmittel zur Extraktion benötigt worden wäre. Somit wurde die Reaktionslösung nach erfolgter ADH-Reaktion wie gehabt aufgearbeitet und mit Diethylether extrahiert. In Testversuchen unter Nutzung des α,β ungesättigten Nitroethers **205si** hatte sich eine Wellenlänge von 340 nm als geeignet erwiesen, eine vollständige Photolyse in Diethylether innerhalb von 15 Minuten durchzuführen. Folglich wurde das etherische Rohextrakt der Eintopfsynthese nun auch bei dieser Wellenlänge bestrahlt. Aufgrund der hohen Wellenlänge war dabei praktischerweise normales Borosilikatglas als Reaktionsgefäß geeignet.^{XX} Während mit dem isolierten Produkt **228b** sehr kurze Reaktionszeiten beobachtet worden waren, erforderte der Einsatz des Rohextraktes der Eintopfsequenz eine Reaktionszeit von 19 h zur vollständigen Freisetzung des Diols (R,S)-106. Leider erwies sich eine anschließende säulenchromatographische Isolation des Produktes als äußerst problematisch. Die zur Entschützung genutzte Photoreaktion führt zu einer Vielzahl von Produkten, welche sich schlecht durch eine einfache Säulenchromatographie entfernen ließen. Somit wies das "isolierte" Diol (R,S)-106 eine Reinheit von < 80 % laut q-NMR-Messung auf und war schwarz. Es war allerdings immerhin mit einer erhöhten 95:5 eine Diastereoselektivität worden. Anf wiederholte von gebildet säulenchromatographische Aufreinigung wurde an dieser Stelle verzichtet, da somit der Sinn einer Eintopfsynthesesequenz ohne Aufreinigungsoperationen obsolet geworden wäre. Auch unter Verkürzung der Eintopfsynthese durch Nutzung des isolierten α,β -ungesättigten Ethers 205si blieb das Problem bestehen. Trotz der vollen Umsetzbarkeit in der gezeigten chemoenzymatischen Eintopfsynthese, der prinzipiell maximal effizienten Entfernung der Schutzgruppe, sowie der verbesserten Diastereoselektivität musste der Ansatz aufgrund der schlecht zu lösenden Verunreinigungsproblematik an dieser Stelle als synthetisch nicht sinnvoll verworfen werden (Schema 115b).

XX Ratschlag mit freundlichem Dank erhalten von Martin Wäscher.



Schema 115b: 6-Stufen Sequenz zur diastereo- und enantioselektiven Darstellung von (R,S)-2-Methylbutan-1,3-diol ((R,S)-106) via Ether 205si mit photolyitscher Freisetzung des finalen Produktes. ^aBestimmt via g-NMR.

Aus den Versuchen bezüglich der Nutzung einer photolabilen Schutzgruppe war die Beobachtung hervorgegangen, dass die Diastereoselektivität der Eintopfsequenz im Vergleich zur Nutzung einer Benzylschutzgruppe gesteigert werden konnte. Offensichtlich war somit eine Diastereoselektivitätsmodulation über die eingesetzte Etherschutzgruppe möglich. Fraglich war nun, ob der beobachtete Effekt auf der im Vergleich zu einer Benzylgruppe zusätzlichen Nitrogruppe oder der zusätzlichen α -Methylgruppe beruhte. Da im letzteren Fall unter Nutzung des für die Benzylvariante 205pb etablierten Protokolls ein synthetisch äußerst nützlicher Vorteil gewonnen werden konnte, wurde die Eintopfsequenz testweise wie in Schema 115c beschrieben unter Einsatz von racemischen 1-Phenylethanol durchgeführt. Erneut gelangen sämtliche Umsetzungen problemlos; nach erfolgter ADH-Reduktion konnte das Rohprodukt via Soxhletextraktion erhalten werden. Auch die anschließende palladiumkatalysierte Freisetzung des Diols (R,S)-106 gelang erneut wie zuvor beschrieben. Aufgrund der leicht geringeren Reaktivität der als Stereomodifikator genutzten, ungewöhnlichen 1-Phenylethylschutzgruppe musste dabei ein leicht erhöhte Katalysatorbeladung eingesetzt werden, allerdings konnte dies durch eine gleichzeitige Temperaturerhöhung des Reaktionsansatzes auf ein Minimum reduziert werden. In Zukunft könnte sich der Einsatz eines heizbaren Überdruckreaktors an dieser Stelle als sinnvoll erweisen. Nach Isolation des (R,S)-Diols (R,S)-106 offenbarte sich der Erfolg des durchgeführten Vorhabens: das Produkt (R,S)-106 wurde mit einem deutlich verbesserten Diastereomerenverhältnis von 97:3 in hohen

Ausbeuten von 70 % über alle sechs Stufen erhalten. Somit hatte sich gezeigt, dass in der Tat die Diastereoselektivität der eingesetzten Ras-ADH über die Einführung einer α -Methylgruppe in der Schutzgruppe beeinflusst werden konnte. Das erhaltene Protokoll konnte anschließend problemlos in den Grammmaßstab skaliert werden, wobei auch hier exzellente Ausbeuten von 78 % über sechs Stufen mit nahezu perfekten Stereoselektivitäten erhalten wurden (DV = 97:3, ee > 99 %). Fünf der sechs Stufen wurden erneut in einem Eintopfverfahren durchgeführt, welches unter Zählung des PFA-Crackings vier organo- und zwei biokatalytische Schritte enthält (**Schema 115c**).



Schema 115c: Verbesserte 6-Stufen Sequenz zur diastereo- und enantioselektiven Darstellung von (R,S)-2-Methylbutan-1,3-diol ((R,S)-106) via Ether 205sg im Grammaßstab. ^aBezogen auf unter den Bedingungen reduzierbaren benzylischen Komponenten.

4. Zusammenfassung

Im Zuge der vorliegenden Arbeit konnte eine Reihe neuartiger Allylierungsreagenzien **45** auf Basis des bekannten Diols **46** dargestellt werden. Für die Synthese des mono-Fluorderivats **45b** und des mono-CF₃-Derivats **45c** wurde hierbei auf die von *Dr. Marcus Brauns* etablierte Methode zurückgegriffen (Schema 116).



Schema 116: Synthese der Allylierungsreagenzien 45a-c. "Bereitgestellt von Marcus Brauns.

Da diese bei der Darstellung eines di-CF₃-Derivates **45d** an diversen Stellen versagte, wurde ein prägnant neues Protokoll etabliert. In diesem konnte zuerst das mit elementarem Magnesium schlecht herzustellende *Grignard*-Reagenz aus **187** *via* der Transmetallierung des kommerziell erhältlichen *iso*-Propylmagnesiumchlorids auf das gewünschte Arylbromid realisiert werden. Nach anschließender Addition an das Weinsäureacetal **47c** und Methylierung gelang erstmals in der Reihe der diolbasierten Boronsäureschutzgruppen **46** die saure Entschützung des Rohproduktes **50e**. Dabei zeigte sich die Überlegenheit einer 2,4,5-Trimethoxybenzylschutzgruppe. Im Gegensatz zu niedriger substituierten Derivaten, war hier bereits eine Hydrolyse des Acetals bei Raumtemperatur in Trifluoressigsäure möglich. Im Zuge der Optimierung konnte das Auftreten eines charakterisierten Nebenproduktes **191** als abhängig vom Wassergehalt der Reaktion identifiziert und mechanistisch erörtert werden. Hierauf basierend wurde erfolgreich eine einfache Protokollmodifikation zur Unterdrückung

der unerwünschten Nebenreaktion etabliert. Da das Produkt bei der Aufarbeitung ausfiel und durch Waschen mit Methanol gereinigt werden konnte, gelang ebenfalls erstmals in der Reihe der diolbasierten Boronsäureschutzgruppen **46** eine vollständig säulenchromatographie-freie Synthese eines Diols **46d**. Die aufgrund von Befunden in der Kristallstrukturbestimmung angezweifelte Enantiomerenreinheit des finalen Produktes **46d** konnte durch präparativ äußerst simple ¹⁹F-NMR-Experimente belegt werden.

Auch zur Bereitstellung des im Folgenden angestrebten Allylierungsreagenzes **45d** konnten bisherige Protokolle nicht angewandt werden. Für die Kondensation der Boronsäure **185** in das neu hergestellte di-CF₃-Derivat **46d** war noch eine Erhöhung der Reakionstemperatur ausreichend zum Gelingen der gewünschten Synthese. Die sonst sehr erfolgreiche kupferkatalysierte S_N2⁺-Reaktion hin zu einer Allylspezies **45d** versagte jedoch vermutlich aufgrund von Löslichkeitsproblemen völlig. Als Alternative konnte eine unkatalysierte Vorgehensweise unter einfacher Zugabe von *Grignard*-Reagenzien gefunden werden, welche erstmals einen hochdiastereoselektiven Zugang zu dem Allylierungsreagenz **45d** ermöglichte. Ohne auf Übergangsmetalle und teure enantiomerenreine Liganden zurückgreifen zu müssen, war somit eine Methode implementiert worden, welche den Zugang zum stereoisomerenreinen Allylierungsreagenz **45d** ermöglichte (**Schema 117**).



Schema 117: Synthese des hoch-fluorierten Allylierungsreagenzes **45d** mit von der herkömmlichen Darstellung abweichenden Entwicklungen.

Mittels kinetischer Messungen konnte abschließend gezeigt werden, dass mit erhöhtem Grad der Fluorierung wie gewünscht eine erhöhte Reaktivität der Reagenzien bei der asymmetrischen Allylierung von Aldehyden einherging. Durch ein geeignetes Protokoll konnte zuerst die Reaktivität der diolbasierten Allylierungsreagenzien **45a-d** untereinander verglichen werden. Aufgrund der hierbei identifizierten außerordentlich hohen Reaktivität des di-CF₃-Derivats war anschließend eine weitere Analyse unter den von *Marcus Brauns* etablierten Bedingungen zur Vermessung der Reaktivität von tetraolbasierten Allylierungsreagenzien **44** möglich. Es zeigte

sich, dass durch den gegebenen Fluorierungsgrad des di-CF₃-Diols **46d** eine Reaktivität des korrespondierenden Allylierungsreagenzes **45d** zwischen jener des unsubstituierten Tetraolreagenzes **44a** und dem mono-fluorierten Tetraolreagenze **44b** gegeben war. Dies korrelierte abschließend gut mit der beobachtbaren Reaktion des di-CF₃-Reagenzes **45d** (Schema 118).



Schema 118: Reaktivität des di-CF₃-Allylierungsreagnz **45d** im umsatz mit Aldehyden im Vergleich zu diol- und tetraolbasierten Derivaten **44** und **45**, sowie Umsatz des Reagenzes **45d** mit Acetophenon.

Im Bereich der organokatalysierten Startmaterialsynthese für den Einsatz in enzymatischen Reduktionen konnte ein neuartiges Protokoll zur Herstellung von *Morita-Baylis-Hillman*-Addukten ausgehend von Vinylketonen **195** etabliert werden. In einer lösungsmittelfreien Umgebung wurde unter Einsatz von geringen Beladungen (5 Mol%) des kostengünstigen DABCO (**130**) und einem alkoholischen Cokatalysator ein schnelles und einfaches Protokoll zur Darstellung von alipahtischen und aromatischen α -hydroxymethylierten Vinylketonen **194** in guten bis sehr guten Ausbeuten präsentiert. Über die Bereitstellung der Allylalkohole **194** hinausgehend konnte eine bisher unbeschriebene Ethersynthese ausgehend von dem vorherigen Protokoll etabliert werden. Simples Erwärmen der Reaktionslösung führte zur skalierbaren *in*

situ Veretherung des gebildeten MBH-Produktes **194** mit dem jeweils zuvor eingesetzten Alkohol in guten Ausbeuten über zwei Stufen. Somit konnte erstmals der Zugang zu den etherischen Produkten **205p** in einem Eintopfverfahren ausgehen von Vinylketonen **195** unter milden Bedingungen ermöglicht werden. Über Kontrollexperimente wurde belegt, dass das gezeigte Eintopfverfahren drei organokatalytische Schritte durch dieselbe Menge DABCO (**130**, 5 Mol%) aufwies (**Schema 119**).



Schema 119:Eintopf-Ethersynthese der 1. Generation.

Die dem etablierten Verfahren inhärente Restriktion auf primäre Alkohole, sowie die zu optimierenden Ausbeuten konnten im Weiteren erfolgreich bearbeitet werden. Nach einem kurzen Screening, konnte zuerst die einfache Zugabe von Carbonsäuren vor der Veretherungsreaktion als äußert potente synthetische Maßnahme identifiziert werden. Bei dem Einsatz von sekundären Alkoholen in der Eintopf-Ethersynthese der ersten Generation in Abwesenheit von z. B. Benzoesäure (209) waren hauptsächlich Acetal 207 und Dimer 208 als Produkte identifiziert worden. Durch Zugabe der Säure 209 trat nun eine massive Verlagerung der Produktzusammensetzung zugunsten des gewünschten Ethers 205 auf. Im Folgenden konnte unter Nutzung eines eigens etablierten GC-MS-basierten Messverfahrens zur Ausbeutenbestimmung aus Reaktionslösungen die Eintopf-Ethersynthese der zweiten Generation optimiert werden. Wie sich zeigte, waren erhöhte Beladungen der eingesetzten Alkohole ausschlaggebend, um letztlich sehr gute Ausbeuten von bis zu 81 % über zwei Stufen beim Einsatz sekundärer Alkohole in der Reaktionssequenz zu erhalten. Dasselbe Prinzip ließ sich nutzen, um auch bei Einsatz primärer Alkohole verbesserte Ergebnisse zu erzielen. So wurden letztlich unter Säurezugabe und erhöhter Alkoholbeladung verbesserte Ausbeuten von bis zu 82 % über zwei Stufen erzielt. Die milden Bedingungen des etablierten Systems konnten erneut unter Beweis gestellt werden. In 31 Beispielen 205p/s mit starker struktureller Diversität zeigte sich die Methode geeignet, selbst komplexe Zucker- und Steroidderivate erfolgreich umzusetzen. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Reisolation verschiedener

Alkoholüberschüsse problemlos möglich war. Die Reinheit der Produkte **205** wurden *via* q-NMR bestätigt. Abschließend gelang die Umsetzung von tertiären Alkoholen durch leichte Modifikation des Protokolls und unterstrich die prägnant hohe Reaktivität des katalytischen Systems bei ansonsten gleichzeitig milden Bedingungen (**Schema 120**).



Schema 120: Eintopf-Ethersynthese der 2. Generation mit Modifikation zum Umsatz von tertiären Alkoholen.

Neben der präparativen Anwendung der Eintopf-Ethersynthese der zweiten Generation konnten detaillierte mechanistische Einsichten gewonnen werden. So gelang es, einen Katalysezyklus zu postulieren, welcher für jeden Schritt durch rein experimentelle Arbeiten gestützt wurde. Zusammenfassend zeigte sich, dass die *in situ* Bildung des Benzoats **215** die Bereitstellung eines extrem potenten, kationischen Elektrophils **214** ermöglichte. Dabei kam erneut DABCO (**130**) eine weitere katalytische Rolle zu, sodass nun von vier durch das Amin **130** katalysierten Reaktionen in ein und demselben Gefäß gesprochen werden konnte. Als abschließende Erörterung der Rolle erhöhter Alkoholbeladungen für die erfolgreiche Optimierung der Ausbeuten, wurde erneut das GC-MS-basierte Verfahren zur Gehaltsbestimmung herangezogen. Durch seine konzeptionelle Versatilität konnten zusätzlich Informationen über die Produktzusammensetzung über einen beobachteten Zeitraum gewonnen werden. In Kombination mit Deuterierungsexperimenten ließ sich hieraus ein dynamisches Geschehen erschließen, in dem höhere Alkoholbeladungen langzeitlich andere vorhandene Nukleophile **196** und **194** ausstechen (**Schema 121**).



Schema 121: Postulierter Katalysezyklus der Eintopfethersyntehse der 2. Generation und Abhängigkeit der Produktverteilung von der Alkoholbeladung.

Als erste weitere Anwendungsoption für die Produkte der neuartigen Ethersynthese konnten 1,4-Additionen von Thiolen **216** – auch in asymmetrischen Varianten – demonstriert werden. Im Falle der racemischen Reaktionsführung wurde dabei ein Eintopfverfahren möglich, in welchem erneut eine DABCO-Katalyse nachgewiesen wurde. Darüber hinaus konnte in Kooperation mit dem Arbeitskreis *Hartmann* der *Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* der Einsatz der Ether **205** als Monomere zum Zugang einer völlig neuen Klasse von Polyvinylketonen aufgezeigt werden. Diverse zum Teil hochfunktionalisierte Homo- und Copolymere **P205pb**, **P205pj**, **P205py**, **P205sb**, **P205sg** und **cP1-4** wurden ausgehend von den Produkten **205** der Eintopf-Ethersynthese synthetisiert und charakterisiert. Aufgrund der im Zuge dieser Arbeit entwickelten flexiblen Monomersynthese, stand zeitgleich ein umfassender Zugang zu maßgeschneiderten Polymerfunktionalisierungen der neuen Materialklasse zur Verfügung (**Schema 122**).



Schema 122: Anwendungen der Eintopf-Ethersyntheseprodukte in der Eintopfaddition von Thiolen und zur Herstellung polymerer Verbindungen.
- Zusammenfassung -

Abschließend konnte das initiale Ziel der enzymatischen Synthese diverser totalsynthetisch relevanter Bausteine die Erwartungen übertreffend erfüllt werden. Die zuvor erarbeitete Methode zur Bereitstellung von MBH-Produkten **194** und Ethern **205** erwies sich als so mild, dass eine Eintopfkombination mit enzymatischen Umsetzungen möglich wurde. Zuerst gelang hierbei die hoch-enantioselektive Eintopfdarstellung des (2R,3R)-konfigurierten Diols (R,R)-**106** via dem insitu erzeugten MBH-Produkt **194a** in sehr guten Ausbeuten von 70 % über drei Stufen.

Anschließend konnte gewinnbringend auf die Möglichkeit der in situ Etherbildung zurückgegriffen werden. Zuerst lieferte diese die Möglichkeit zur direkten enreduktasekatalysierten Reduktion der Doppelbindung hin zu einer Reihe äußerst relevanter α -methylierter Ketone. Zusätzlich zu den bisher in zahlreichen Totalsynthesen anhaltend genutzten Schutzgruppen, konnten hierbei weitere synthetische Optionen generiert werden, welche mit klassischen Methoden schwierig adressierbar waren. Die Synthese sämtlicher Produkte 89 erfolgte im Grammmaßstab mit exzellenter Enantioselektivität ($ee = \emptyset$ 98 %), hoher Reinheit der erhaltenen Produkte ($\emptyset = 97\%$) und sehr guten Ausbeuten über vier Stufen (Ø 69 %). Zweitens konnte die Ethervariante der Eintopfsynthese dazu genutzt werden, das aufgetretene Problem der nicht ausreichend stereoselektiven Darstellung von (2R,3S)-konfiguriertem Diol (R,S)-106 zu umgehen. So lieferte die diastereoselektive Reduktion α -methylierten Ketone **205** mittels einer ADH im selben Gefäß exzellente Resultate. Letztlich konnte so nach Entfernung der Schutzgruppe ohne vorherige Aufreinigung im Grammmaßstab das (2R,3S)-Diol (R,S)-106 mit exzellenten Ausbeuten von 78 % über sechs katalytische Stufen nahezu stereoisomerenrein (DV = 97:3, ee > 99%) erhalten werden. Insgesamt konnten im Vergleich zu herkömmlichen Methoden in der Literatur deutliche ökonomische, ökologische und sicherheitsrelevante Vorteile mit den aufgezeigten präparative Synthesesequenzen etabliert werden (Schema 123).

- Zusammenfassung -



Schema 123: Diastereo- und enatioselektive kombinierte organokatalytisch-enzymatische Eintopfsynthesen zu naturstoffrelevanten Bausteinen (R,R)-106, 89/96 und (R,S)-106 im Grammmaßstab.

5. Ausblick

5.1 Evaluation der Synthese des di-CF₃-Diols 46d

Im Zuge der erstmaligen sauren Entschützung eines Diolderivates 46, war als geeignete Schutzgruppe ein 2,4,5-Trimethoxyacetal **50e** genutzt worden. Dieses hatte im Gegensatz zu dem ähnlichen 4,5-Dimethoxyacetal 50e eine deutliche Labilität gegenüber Säuren bewirkt, sodass eine saure Entschützung in TFA/Wasser bei Raumtemperatur möglich wurde. Mechanistisch stellte sich nun die Frage, ob der beobachtete Effekt durch die Einführung einer dritten Methoxygruppe, der Einführung einer Methoxygruppe in ortho-Position oder aber einer Kombination aus beiden Modifikationen zu begründen war. Hierzu wurde in einem initialen Klärungsexperiment das 3,4,5-trisubstituierte Derivat 50f hergestellt und wie üblich nach weiterer Umsetzung das Rohmaterial den sauren Entschützungbedingungen unterzogen. Analog zu dem di-substituierten Derivat 50d konnte bei Raumtemperatur nahezu keine Reaktion beobachtet werden. Als nun ausstehende Experimente muss anhand von einem 2,4bzw. sogar nur 2-substituierten Derivat 50g oder 50h untersucht werden, ob eine zur benzylischen Position räumlich nahe Methoxygruppe bereits einen so starken "Nachbargruppeneffekt" ausübt, dass eine saure Hydrolyse bei Raumtemperatur möglich wird und inwieweit dabei weitere Methoxygruppen am Aromaten zur Stabilisierung des intermediären Kations benötigt werden (Schema 124).



Schema 124: Durchgeführte und ausstehende Experimente zur Klärung der erhöhten Schutzgruppenlabilität des Acetals 50e

5.2 Erklärung des Einfluss der Wassermenge bei der Freisetzung des di-CF₃-Diols 46d

Die Erkenntnis über das Vorliegen zwei konkurrierender Reaktionen beim Umsatz von Acetal **50e** in TFA/Wasser warf eine neue Frage auf: Warum ist die Menge an vorhandenem Wasser offensichtlich dafür verantwortlich, welche Reaktion bevorzugt abläuft?

Als einen möglichen Klärungsansatz wurde in Erwägung gezogen, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der selektiven Diolsynthese wasserabhängig ist, der der Fragmentierung hingegen nicht. Sollte sich dies bewahrheiten, müsste per Ausschlussverfahren für die Fragmentierung als geschwindigkeitsbestimmender Schritt die Protonierung oder der C-C-Bindungsbruch vorliegen (siehe **Schema 72**). Da also im Idealfall ein Einteilchen-Mechanismus vorliegt, könnte als observable Kinetik für die Reaktion ein Verlauf nach 1. Ordnung bzgl. der Wasserkonzentration beobachtet werden. Indirekt würde hierdurch die oben getätigte Annahme unterstützt, wenn die selektive Acetalhydrolyse in analogen Experimenten als Reaktion 2. Ordnung von der Wasserkonzentration abhinge.

Als präparative Umsetzung der Experimente wurde geplant, Acetal **50e** in d-TFA mit Essigsäure als internem Standard und einem definierten D₂O-Gehalt zu lösen, in ein NMR-Röhrchen zu überführen und die Abnahme des Acetals **50e** weitestgehend fehlerfrei beobachten zu können. Initiale Experimente zeigten dieses Vorhaben als realisierbar; so konnte ein Lock auf das Signal der d-TFA etabliert werden, womit ein mit den vorhandenen Anlagen nicht möglicher Lock auf ¹⁹F überflüssig blieb. Die im Anschluss vermessene Abnahme einer Musterprobe zeigte den gewünschten Verlauf (**Schema 125**). Weitere Messungen und die Interpretation der Ergebnisse erfolgte in Zusammenarbeit mit *Goshwiga Sivalingam* im Zuge ihrer Masterarbeit.



Schema 125: Umsatz des Acetals **50e** in TFA/Wasser zu Hemiorthoester **191**. Reaktion durchgeführt in einem NMR-Röhrchen, 30 µmol / 0.5 mL. ^aRel. Integral Edukt **50e** rI_E bestimmt via Integrale (I_{3.99}) bei 3.99 ppm (¹H-NMR): rI_E = [I_{3.99}(t=0)/I_{3.99}(t=x)]*100. Integralwert I_{3.99} referenziert zum Signal der Essigsäure.

5.3 Stereoselektivität fluorierter Allylierungsreagenzien

Im Zuge der Reaktivitätssteigerung von weinsäurebasierten Allylierungsreagenzien **44** und **45** durch Fluorierung der aromatischen Systeme kam es zu interessanten Beobachtungen bezüglich der Diastereoselektivität der diolbasierten Systeme **45**.

Tetraolbasierte Allylierungsreagenzien **44** wiesen beim Umsatz mit Benzaldehyd in den von *Marcus Brauns* durchgeführten kinetischen Messungen eine relativ konstante *E/Z*-Selektivität von ca. 15:85 aus, unabhängig davon, ob H-Tetraol **44a** *p*-F-Tetraol **44b** oder *p*-CF₃-Tetraol **44c** als Schutzgruppe eingesetzt wurde.^[157] Im Gegensatz dazu beobachtete *Patrick Ullrich* bei Umsatz von Indolen mit dem *p*-CF₃-Derivat **44d** eine durchgehend schlechtere *E/Z*-Selektivität von bestenfalls 60:40.^[161] Somit scheint das eingesetzte Elektrophil einen maßgeblichen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Allylierung mit tetraolbasierten Boronaten **44** zu haben.

Die Betrachtung der *E*/*Z*-Selektivität der Allylierung von Aldehyden mit diolbasierten Reagenzien **45** ließ hingegen ein ganz anders Bild erscheinen. So konnte mit steigendem Fluorierungsgrad der Boronate **45** eine zunehmende *E*-Selektivität bei der Bildung des Produktes **180** beobachtet werden (**Schema 126**).^{XXI} Eine analoge *E*-Selektivität zeigte sich beim Umsatz des di-CF₃-Diolderivats **45d** mit Ketonen (**Schema 70**). Diese empirischen Befunde eines eindeutigen Trends konnten bisher schlecht rational erklärt werden. Zukünftige Untersuchungen müssen zeigen, ob es sich um rein elektronische Hintergründe handelt, oder der sterische Anspruch der eingeführten Substituenten relevant ist. Beides ließe sich z. B. durch weitere Derivatisierungen leicht klären und bietet eine spannende Grundlage zur Erforschung eines ungewöhnlichen Effektes ohne direkten Präzedenzfall.

^{XXI} Bestimmt über ¹H-NMR-Rohspektren, bestätigt durch Produktisolation in der Masterarbeit von *Gowshiga Sivalingam*. Untersuchungen zur Enantioselektivität und Einfluss der Temperatur a. a. O.



Schema 126: E/Z-Selektivität der Allylierung von Benzaldehyd mit diolbasierten Reagenzien **45a-d** in Abhängigkeit des jeweiligen Fluorierungsgrades; bestimmt via ¹H-NMR [ca. 5.56 ppm für (Z), ca. 5.63 ppm für (E)].^[88]

5.4 di-CF₃-Triol 229

Bei der Methylierung des Grignard-Produktes 49e konnte in Abwesenheit von THF ein unvollständiger Umsatz der Reaktion hin zu Produkt 50e beobachtet werden. Genauer genommen war es möglich, ein Stoppen des Ansatzes auf der Stufe der monomethylierten Zwischenprodukte 230 und dia-230 zu beobachten. Während dies für die Herstellung des Diols **46d** einen unerwünschten Effekt darstellte, ergeben sich perspektivisch hieraus interessante Möglichkeiten. Nach säulenchromatographischer Trennung der entstandenen Diastereomere, welche in ersten dünnschichtchromatographischen Versuchen als durchführbar charakterisiert wurde, ständen die Alkohole 230 zur Entschützung oder weiteren Funktionalisierung zur Verfügung. Der Einsatz eines Triols 229 zur Herstellung von Allylboronaten ist aus dem bisherigen Stand der Literatur ein Novum. Als mögliche Anwendung wäre beispielhaft die aus Erkenntnissen im Zuge der Synthese tetraolbasierter Allylierungsreagenzien 44 mögliche Darstellung des Boronats 231 zu nennen. Ein aus Triol 229 hergestelltes Allylierungsreagenz 231 lässt ähnliche Reaktivität wie das hoch-fluorierte Analogon 46d vermuten, könnte jedoch als eine Möglichkeit dazu dienen, die aktuell als unzureichend eingestufte Diastereoselektivität eben dieses bei der Umsetzung mit Aldehyden zu überwinden. Sollte sich bei der Herstellung des Allylboronats 231 die freie Hydroxygruppe als schwierig erweisen, würde dieses Problem durch eine geeignete Schützung des intermediären Vinylboronats überwindbar sein.

Ferner könnte das monomethylierte Derivat **230** vor einer Entschützung weiter modifiziert werden. Zum Beispiel ließe sich so über die Anbringung eines Linkers nachdenken, der eine Immobilisierung ermöglicht. Hiermit wäre ein äußerst simples Verfahren zum Recycling des Auxiliars durch Filtration nach erfolgter Reaktion gegeben, womit sich die für die Vorgehensweise sonst optimierbare Atomökonomie deutlich verbessern ließe. Sämtliche Methoden zur Herstellung des Allylierungsreagenzes **45d** in Lösung erscheinen dabei plausibel an einer Festphase durchführbar. Ferner könnte über eine innovative Nutzung in der Durchflussreaktionsführung nachgedacht werden. Wie die Gruppe um *Szábo* bereits zeigte, lassen sich Allylierungen mit freien Boronsäuren in Anwesenheit von Diolen gut stereoselektiv durchführen.^[179, 187, 188] Durch die flowbasierte Vorgehensweise böten sich mindestens zwei Vorteile, erstens ideale Bedingungen zum Einsatz von luftlabilen Allylboronsäuren **60** und zweitens würde am Orte der Reaktion mit einer überstöchiometischen Menge an Diol i**46d** gearbeitet. Sollte sich Diol **46d** als nicht geeignet zeigen, im Batch katalytisch nutzbar zu sein, wäre dieses Problem somit umgangen (**Schema 127**).



Schema 127: Synthese und Nutzung des Triols 229 bzw. immobilisierten Diols i46d.

5.5 Perfluoraryl-Diolderivate

Mit erhöhtem Fluorierungsgrad der Diole **46b-d** zeichnete sich neben der verbesserten Reaktivität eine zunehmende *E*-Selektivität bei hoher Enantioselektivität in angeschlossenen Allyladditionsreaktionen ab.^{XXII} Dem Trend folgend sollte zum Beispiel ein im aromatischen bereich perfluoriertes Diolderivat **46e** als äußerst potentes Mittel dienen, um mit verbesserter Diastereoselektivität selbst unreaktive Elektrophile adressieren zu können. Erste Experimente zur Herstellung des perfluorierten *Grignard*-Produktes **49f** mit dem neu etablierten Transmetallierungsprotokoll schiene dabei erfolgreich gewesen zu sein, sodass im Weiteren die Synthese des perfluorierten Diols **46e** verfolgt werden kann. Als herausfordernd ist die anschließende Darstellung und Nutzung eines perfluorierten Allylierungsreagenzes **45e** anzusehen. Versuche zu analogen tetraolbasierten Systemen hatten gezeigt, dass die Handhabung von Vinylboronaten **42e** prinzipiell möglich sein sollte. Die entsprechenden

XXII Vorläufige Ergebnisse im Rahmen der Masterarbeit von Gowshiga Sivalignam,

- Ausblick -

tetraolbasierten Allylspezies **44** waren jedoch aufgrund ihrer hohen Reaktivität luftlabil, was sich als problematisch bei der notwendigen Entfernung des Übergangsmetallkatalysators nach erfolgter Allylboronatbildung herausstellte. Im Gegensatz dazu böte die neu etablierte Methodik hier jedoch die Möglichkeit, das Allylierungsreagenz *in situ* durch stöchiometrische Zugabe einer *Grignard*-Verbindung zu erzeugen und anschließend durch Elektrophilzugabe auch die angestrebte Allyladdition *in situ* durchzuführen (**Schema 128**).



Schema 128: Nutzbarmachung von Perfluoraryl-Diolderivaten 46e durch in situ-Verfahren.

5.6 Weitere Funktionalitäten in di-CF₃-diolbasierten Allylierungsreagenzien

Der Einsatz von Grignard-Verbindungen zur diastereoselektiven Synthese der Allylierungsreagenzien 46dx ermöglicht prinzipiell die Überwindung von Limitationen welche beim Einsatz von übergangsmetallkatalysator-basierten Methoden gegeben sind.^[161] Erste Versuche im Rahmen der Masterarbeit von Gowshiga Sivalignam haben gezeigt, dass via Grignard-Verbindungen andere Funktionalitäten als üblich stereoselektiv eingeführt werden können.^[157, 161] Am Beispiel des Methylderivats zeigte sich bei der anschließenden Umsetzung in Allyladditionsreaktionen ein positiver Einfluss auf die beobachtete Diastereoselektivität. Folglich erscheint es sinnvoll, weitere unterschiedlich funktionalisierte di-CF₃-diolbasierte Allylierungsreagenzien 46d mit Hilfe des neuen, oben genannten Protokolls, sowie der Bandbreite an bekannten Methoden für diolbasierte Reagenzien (siehe 2.I.2) herzustellen und geeignete Kandidaten für die diastereo- und enantioselektive Allvlierung von Aldehvden und Ketonen zu identifizieren. Dabei würden zwangsläufig homoallylische Motive adressiert, welche ansonsten nicht (tetraolbasierte Allylierungsreagenzien) oder nur über deutlich längere Syntheserouten (klassische diolbasierte Allylierungsreagenzien) zugänglich sind (Schema 129).



Schema 129: Schematische Darstellungsmethoden unterschiedlich substituierter Allylierungsreagenzien **45dx** mit Anwendung in der Allyladdition an Aldehyde.

5.7 Verbesserung der Eintopfsynthesen

Zur Verbesserung der etablierten Eintopfsynthesen sollten mehrere Punkte für die zukünftige Entwicklung bedacht werden. Zuerst wäre die Adressierbarkeit von terminal substituierten Vinylketonen wünschenswert. Da mit dem Crotylketonen **232** bisher keine Reaktion zu dem α -hydroxymethylierten Produkt **233** unter den etablierten Bedingungen erreicht werden konnte, könnten Arbeiten von *Trabocchi* weiterhelfen.^[403] Durch die Zugabe eines Cokatalysators in Form von Piperidin würde intermediär ein elektrophileres Iminium-Ion gebildet, aus welchem letztendlich die MBH-Reaktion mit Formaldehyd leichter ablaufen könnte (**Schema 130**).^[171]



Schema 130: Potentielle Nutzung von doppelbindungssubstituierten Vinylketonen 233 in dem etablierten MBH-Protokoll durch Zugabe von Piperidin als Cokatalysator.

Weiterhin wäre in der anschließenden Veretherungsreaktion der Einsatz von Nucleophilen abseits von Alkoholen wünschenswert. An isolierten Beispielen oder im Eintopfverfahren wäre zu überlegen, ob zum Beispiel Halogenide über die Zugabe von in Alkoholen löslichen Salzen eingeführt werden könnten (**234**). Auch der Einsatz von Aminen wurde beschrieben (**235**).^[404] Der von *Mayr* entwickelten Skala folgend,^[405] wäre die versuchte Nutzung von Nucleophilen mit ähnlichen Nucleophilieparametern wie denen von Alkoholen sinnvoll. Über die Nutzung von Silylenolethern ließen sich so zum Beispiel interessante Dicarbonylverbindungen **236** aufbauen (**Schema 131**).



Schema 131: Umsatz der MBH-Produkte 194 mit anderen Nucleophilen als Alkoholen.

Schlussendlich könnte der Zugang zu Ethern mit substituierter Doppelbindung über den Einsatz von Aldehyden abweichend von Formaldehyd **156** gelingen. Nach erfolgter MBH-Reaktion würde unter Benzoe- oder Essigsäurekatalyse Intermediat **237** gebildet, welches bereits für eine anschließende Ausbildung der kationischen Elektrophile **213** genutzt worden war (**Schema 132**).^[374]



Schema 132: Nutzung anderer Aldehyde in der etablierten Eintopf-Ethersynthese.

5.8 Heterozyklensynthese

Sämtliche α,β -ungesättigten Produkte der organokatalytischen Eintopfsynthesen eignen sich prinzipiell zur Darstellung von Heterozyklen. So wäre zum Beispiel die Cycloaddition von Hydrazinen oder Hydroxylaminen denkbar, um zu Pyrazolidinen **238** und Isoxazolidonen **239** oder nach Eliminierung Dihydropyrazolen **240** und Dihydroisoxazolen **241** zu gelangen.^[406-409] Auch hier wäre eine Darstellung im Eintopfverfahren realistisch; die Zyklisierung ließe sich einfach nach erfolgter Etherbildung durch Zugabe der Dipolarophile einleiten (**Schema 133**).



Schema 133: Ausschnitt der möglichen Heterozyklensynthesen ausgehend von Ethern 205.

5.9 Polymere

Im Bereich der polymeren Zukunft der Monomere **205** liegt als nächstes deutlich die anwendungsorientierte Nutzung. Neben Einbringung der erhöhten thermischen Stabilität an geeigneter Stelle, wäre zum Beispiel auch die Nutzung enantiomerenreiner Polymere **P205sg** aus enantiomerenreinen Monomeren **205sg** eine interessante Indikation mit vorhandener Präzedenz.^[410] Die zur Herstellung benötigte anionische Polymerisation könnte auf Erfolg durch die Vermessung von z.B. ¹³C-Spektren geprüft werden, für welche die ataktischen Referenzen bereit im Zuge dieser Arbeit vorliegen. Generell ist eine Funktionalisierung von Polymeren **P205** mit geeigneten Monomeren **205** anzustreben; diese können dann zum Beispiel in Anwendungen bis in den medizinischen Bereich hinein forschend genutzt werden.^[411]

Bezüglich des Propargylmonomers **205pj** stände ein "Härter" der entsprechenden Monomerklasse zur Verfügung. In strukturellen Experimenten zum Beispiel durch den Einsatz des Homopropargylmonomers **205pä** ließe sich indiziell klären, ob tatsächlich die Ausbildung von zyklischen Polymerstrukturen vorliegt, oder aber eine Quervernetzung stattfindet. Im Falle der Quervernetzung stünde mit unterschiedlichen Kettenlängen ein feinjustierbarer Quervernetzer zur Verfügung, im Falle der Ringschlusspolymerisation ein "Härter" ausgehend von Propargylether **205pj**, und *via Click*chemie funktionalisierbare Polymere unter Einsatz von z.B. Homopropargylether **205pä** (Schema 134).



Schema 134: Auf Monomeren 205 aufbauende polymere Zielstrukturen.

5.10 Weiterentwicklung der 1,4-Additionen

Im Zuge dieser Arbeit konnten bereits initiale racemische und asymmetrische Varianten bezüglich der Herstellung von 1,4-Additionsprodukten **217** gezeigt werden. In Zukunft kann nun über ein intensives Screening weiterer Organokatalysatoren die enantioselektive

Herstellung der Verbindungen **217** vorangetrieben werden. Ebenso verhält es sich mit der Ausweitung der Methode auf Beispiele abseits des genutzten Benzylmercaptans **216**. Eine innovative Anwendung dieser würde zum Beispiel die, nach enantioselektiver Darstellung der Thioether **217**, diastereoselektive Synthese der Orthoesterderivate **242** darstellen. Ähnliche Strukturen sind bereits für ihre Bioaktivität bekannt,^[412] weshalb die große Vielzahl an über die etablierte Methodik racemisch und asymmetrisch herstellbaren Verbindungen **242** großes Potential zur Findung bioaktiver Substanzen bereitstellt (**Schema 135**).



Schema 135: Stereoselektive Synthese von Thioadditionsprodukten 217 und eine erste Anwendung dieser.

5.11 Stereokomplementäre Eintopfsynthesen

Die bisher gezeigten Eintopfsynthesen zu den totalsynthetisch relevanten Bausteinen **89** und **96** konnte bereits das große Potential des neuen Verfahrens zeigen. In im Vergleich zu klassischen Methoden wegweisend verbesserten Gesamtergebnissen wurde die Synthese eines Teils der möglichen Stereoisomere der α-methylierten Ketone, sowie des Diol **106** ermöglicht. Mit den somit vollständig bestehenden Rahmenbedingungen muss als logische Konsequenz nun an dieser Stelle das große Portfolio an Enreduktasen^[321, 348, 413] nach geeigneten Kandidaten zur Bereitstellung der enantiokomplementären Produkte *ent*-**89**, *ent*-**96** sowie *ent*-**106** durchsucht werden. Diesen wohnt eine den bereits dargestellten Verbindungen ähnlich hohe totalsynthetische Relevanz inne.^[203, 215-218, 220, 399, 414-417] Selbiges gilt auch für das Pentandiol **243**,^[214, 218, 418] für dessen Herstellung bereits alle organokatalytischen Schritte etabliert wurden. Durch das Screening nach geeigneten Enreduktasen und ADH's könnte ein weiterer wichtiger Baustein in der Totalsynthese so mit dem ansonsten analogen Eintopfverfahren aus dieser Arbeit ermöglicht werden (**Schema 136**).



Schema 136: Totalssynthetisch relevante Bausteine, welche mit geeigneten Enzymen über die entwickelten Eintopfsynthesen dargestellt werden sollten.

6. Experimentalteil

Allgemeine Informationen

Chemikalien

Alle Ausgangsmaterialien wurden aus kommerziellen Quellen mit der Mindestreinheit Reagent Grade bezogen und, sofern nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung direkt verwendet. THF, Toluol, Dichlormethan und Diethvlether für die Synthese wurden direkt aus einer Trocknungsanlage **MB-SPS-800** (M.BRAUN) bezogen. Diethvlether. Essigsäureethylester, Petrolether. *n*-Pentan. Dichlormethan und Aceton für chromatographische Zwecke wurden in technischen Qualitäten gekauft und vor der Verwendung am Rotationsverdampfer destilliert. Chloroform und Methanol für die Synthese wurde in HPLC-Qualität gekauft. Trockenes Methanol wurde durch Trocknen von Methanol in HPLC-Qualität über aktivierten (280 °C und p < 1 mbar für 14 h) Molekularsieben (3 Å) gewonnen. Puffer wurden aus den entsprechenden Säuren und Basen im Labor hergestellt und mehrere Wochen gelagert.

Kooperative Arbeiten im Arbeitskreis *Hartmann*:^{XXIII} AIBN wurde von *Acros Organics* bezogen und in trockenem Methanol rekristallisiert. Benzylmethacrylat wurde von *J&K* mit einer Reinheit von 98 % bezogen. Die Ausfällung der Polymere erfolgte in Dichlormethan (p.a.) und Methanol (p.a.), welche von *Fisher Chemical* bezogen wurden.

Analytik und Geräte

Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf Kieselgelplatten POLY-GRAM® SIL G/UV254 durchgeführt und mit UV-Licht (254/366 nm UV-Lampe) und/oder Anfärbung durch eine geeignete Färbelösung analysiert. Säulenchromatographie wurde mit zylindrischen Glassäulen durchgeführt, die mit von *Macherey-Nagel* bezogenem Kieselgel gepackt waren (0.040-0.063 mm, 230-400 mesh). Sofern nicht anders angegeben, wurde die Entfernung der Lösungsmittel unter reduziertem Druck mit Hilfe von Rotationsverdampfern durchgeführt. ¹H- und ¹³C- und ¹⁹F-NMR-Spektren wurden mit einem Bruker Avance/DRX 600 oder 300 aufgenommen, wobei alle Signale auf das (Rest-)Protonensignal der deuterierten Lösungsmittel bezogen wurden. ¹H-NMR-Daten sind wie folgt dargestellt: chemische Verschiebung in ppm (Multiplizität,

XXIII Inhalt mit freundlicher Genehmigung durch Laura Hartmann und Markus Gießler

Kopplungskonstante in Hz, Integral). Infrarotspektren (Perkin Elmer Spectrum Two FT-IR-Spektrometer, ATR-Film), Schmelzpunkte (Stuart-Schmelzpunkt SMP3), HPLC-Chromatogramme (Dionex UltiMate 3000 Column Comportment, Thermo Scientific), optische Drehwerte (Krüss P8000-TF). Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Messungen (GC-MS) (Thermo Scientific TRACE 1310 Gaschromatograph / ISQ QD Single Quadrupol Massenspektrometer, Helium), niedrig auflösende Massenspektren (ADVION EXPRESSion CMS) und Absorptionsmessungen (Shimadzu UV 1800 einschließlich einer Temperaturkontrolleinheit) wurden im Labor aufgezeichnet. Hochauflösende Massenspektren (HRMS) wurden am Zentralinstitut für Engineering, Elektronik und Analytik-3 (ZEA-3) der Fürschungszentrum Jülich GmbH (Finnigen Model MAT LC-Q) und an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Applied Biosystems/ MDS SCIEXQ Model Trap 4000) entweder mit Elektronenstoß-(EI) oder Elektrospray-Ionisationstechniken (ES) aufgenommen. Elementaranalysen wurden an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Elementar Vario Micro Cube) vermessen. Die Reinheit von Verbindungen wurde entweder mittels Elementaranalyse oder quantitativer NMR (qNMR)-Messungen unter Verwendung eines Bruker Avance/DRX 600 und i. d. R. 1,3-Dimethoxybenzol oder 3,5-Di-(trifluormethyl)-1brombenzol als internem Standard bestimmt.

Kooperative Arbeiten im Arbeitskreis *Hartmann*:^{XXIV} Gelpermeationschromatographie (GPC) wurde mit einem ViscotekGPCmax VE2001-System unter Verwendung von Dimethylformamid als Elutionsmittel durchgeführt. Als kompromittierendes Säulenset wurde ein MZ-Gel-SDplus-System mit einer Porengröße von 100 Å, einer Partikelgröße von 10 μ m und einer Vorsäulengröße von 50 x 8.0 mm [Länge x ID] gewählt. Anschließend wurden zwei lineare MZ-Gel-SDplus-Säulen mit 10 μ m Partikelgröße und 300 x 8.0 mm [Länge x ID] Säulen eingesetzt. Alle drei Säulen wurden konstant auf 60 °C erhitzt und eine Flussrate von 1 mL pro Minute im System eingestellt. Änderungen des Brechungsindex wurden mit einem Viscothek VE 3500 RI-Detektor nachgewiesen, der mit Polystyrolstandards im Bereich von 1.280 bis 1.373.000 g/mol kalibriert wurde. Polymerisationsreaktionen wurden in Mikrowellenröhrchen durchgeführt, die für eine CEM Discover Syntheseeinheit geeignet waren. Die Glasübergangstemperaturen wurden mit einem mit Indium und Zink kalibrierten Mettler Toledo DSC3 Differential Scanning Calorimeter ermittelt. Die Proben wurden in 40 μ L Aluminiumtiegel gegeben und mit einer Scanrate von 10 °C/min unter Stickstoffatmosphäre gemessen.

XXIV Inhalt mit freundlicher Genehmigung durch Laura Hartmann und Markus Gießler

6.I Neue Bororganyle für die asymmetrische Allylierung von Carbonylverbindungen und Analoga

6.I.1 Doppelbindungsreduktion tertiärer Homoallylprodukte

(*R*)-1-Phenylheptan-2-on (182)



Zu einer Lösung von *E*- oder Z-Alkohol^{XXV} **82a** (32 mg, 170 μ mol, ⁴ ⁷ ⁸ ⁷ ⁸ ¹⁰ ¹¹ Rh/Al2O3 (17 mg, 9 µmol, 5 Mol%) gegeben. Im Anschluss wurde unter

starkem Rühren mit Hilfe eines angeschlossenen Ballons eine Wasserstoffatmosphäre aufgebaut und der Ansatz für 30 min weitergerührt. Danach wurden alle Feststoffe abfiltriert und das verbleibende Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine analytische Probe wurde zuletzt säulenchromatographisch erhalten (10 % Diethylether in n-Pentan). Die analytischen Daten stammten mit jenen der Literatur überein.^[324]

Ausbeute: 16.0 mg, 90 µmol, 56 % (farbloses Öl).R_F: 0.23 (10 % Diethylether in *n*-Pentan); ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.83 (t, ³J_{12,11} = 6.9 Hz, 3 H, 12-H), 1.19–1.33 (m, 6 H, 9-, 10-, 11-H), 1.55 (s, 3 H, 7-H), 1.70 (s, 1 H, 6-H) 1.73–1.86 (m, 2 H, 8-H), 7.21–7.25 (tt, 8.95, ${}^{4}J_{3,1}$ = 1.08 Hz, 2 H, 3-H); 13 C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.17 (C-12), 22.69, 23.79 (C-9,10,11), 30.32 (C-7), 32.30 (C-9,10,11), 44.31 (C-8), 74.88 (C-5), 124.91 (C-3), 126.60 (C-1), 128.24 (C-2), 148.24 (C-4); $[\alpha]_D = +8$ (c = 1 in CHCl₃, 20 °C; Lit:^[324] -2.7 [(S)-Enantiomer], c = 1.18 in CHCl₃)

6.I.2 Asymmetrische Allylierung von Indol

rac-2-(Pent-2-envl)-indolin (183)



In ein GC-vial wurden Allylboronat rac-44c^{XXIV} (36 mg, 40 µmol, 1.0 Äq.) und Indol (20 mg, 1.2 mmol, 4.0 Äq.) mit einem Tropfen Dichlormethan vermengt und unter Argonatmosphäre belassen, bis voller Umsatz des

Startmaterials via ¹H-NMR festgestellt wurde. Im Anschluss wurde das Produkt durch direkte Auftragung des Ansatzen säulenchromatographisch gereinigt (75 % Diethylether in n-Pentan). Eine Trennung der Diastereomere sowie die entsprechende Zuordnung der analytischen Daten erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt durch Patrick Ullrich.[161]

XXV Bereitgestellt durch Dr. M. Brauns.

Ausbeute: 4.5 mg, 20 µmol, 34 % (farbloses Öl). ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.92–1.03 (m, 3 H), 1.95–2.10 (m, 2 H), 2.20–2.30 (m, 1.65 H), 2.33 – 2.42 (m, 0.35 H), 2.71 (dd, J = 15.5, 6.9 Hz, 1 H), 3.06–3.18 (m, 1 H), 3.77–3.87 (m, 1 H), 3.91 (brs, 1 H), 5.31–5.47 (m, 1 H), 5.56 (m, 1 H), 6.59 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.68 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.00 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.84, 14.27, 20.74, 25.67, 34.14, 35.62, 35.68, 39.73, 59.15, 59.35, 109.12, 109.19, 118.46, 124.77, 124.98, 125.34, 127.23, 127.27, 128.63, 134.64, 135.32, 150.70.

6.I.3 Synthese von Weinsäureacetalen

Allgemeine Vorschrift A

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Magnetrührstäbchen wurde der gewünschte Aldehyd (1 Äq.) vorgelegt und in trockenem Methanol (3 mL/g Aldehyd) gelöst. Bei unvollständiger Lösung, wurde weiteres Methanol hinzugegeben, bis eine klare Lösung erhalten worden war. Anschließend erfolgte die Zugabe von Amberlyst-15 (50 mg/g Aldehyd) und Trimethylorthoformiat (1.2 Äq). Die Reaktion wurde nun über Nacht refluxiert und der Umsatz kontrolliert. War dieser unvollständig, wurden weiteres Trimethylorthoformiat hinzugegeben und weiter refluxiert, bis der gewünschte Umsatz erreicht war. Die saure Lösung wurde unter Farbumschlag mit Kaliumcarbonat neutralisiert und sämtliche festen Bestandteile abfiltriert. Das erhaltene ölige Produkt wurde als nächstes in trockenem Toluol gelöst (3 mL/g Dimethoxyacetal) und der gewünschte Weinsäureester (1.03 Äg.), Trimethylorthoformiat (0.2 Åq.) sowie *para*-Toluolsulfonsäure (1 Mol%) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht mit einem aufgesetzte Soxhletextraktor, gefüllt mit MS 4 Å, refluxiert und im Anschluss auf Umsatz kontrolliert. Zur Neutralisation wurde unter Farbumschlag Kaliumcarbonat hinzugegeben und im Anschluss alle flüchtigen Komponenten entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde in Dichlormethan aufgenommen, die anorganischen Salze durch Filtration gefolgt von Waschen mit Dichlormethan entfernt und im Anschluss alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer evaporiert. Alternativ wurde nach der Neutralisation mit Kaliumcarbonat der erhaltene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die verbliebene organische Phase wurde am Rotationsverdampfer von Lösungsmittel befreit und mit wenig Petrolether versetzt. Der hierbei erhaltene Feststoff wurde ebenfalls abfiltriert und mit dem zuvor Erhaltenen vereinigt. Alle erhaltenen Rohprodukte wurden aus Dichlormethan/n-Pentan 1:2 umkristallisiert (erfolgte dabei unter Refluxbedingungen keine vollständige Lösung, wurde Dichlormethan bis zur selbigen hinzugegeben).

- Experimentalteil 6.I -

(4*R*,5*R*)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,3-dioxolane-4,5-dicarbonsäuremethylester (48b)



Die Verbindung **48b** wurde gemäß dem Protokoll *Allgemeine Vorschrift A* hergestellt.

Ausbeute: 74.5 g, 229 mmol, 87 % (farbloser Feststoff). **Schmelzpunkt:** 106.2–106.9 °C; **DC** (Petrolether:EtOAc, 70:30 v/v): $R_f = 0.20$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.98 (s, 3 H, 3′/4′/12/13-H), 3.03 (s, 3 H, 3′/4′/12/13-H), 3.72 (s, 3 H, 3′/4′/12/13-H), 3.77 (s, 3 H, 3′/4′/12/13-H), 4.84 (d, ³*J*_{8/9,9/8} = 3.9 Hz, 1 H, 8/9-H), 4.96 (d, ³*J*_{9/8,8/9} = 3.9 Hz, 1 H, 8/9-H), 6.11 (s, 1 H, 7-H), 6.87 (d, ³*J*_{5/6} = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.10 (dd, ³*J*_{6/5} = 8.2 Hz, ⁴*J*_{6/2} = 2.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.20 (d, ⁴*J*_{2/6} = 2.0 Hz, 1 H, 2-H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 52.87 (C-3′/4′/12/13), 55.85 (C-3′/4′/12/13), 55.93 (C-3′/4′/12/13), 77.00 (C-8/9), 77.45 (C-8/9), 106.88 (C-7), 109.78 (C-2), 110.53 (C-5), 120.38 (C-6), 127.69 (C-1/3/4), 149.09 (C-1/3/4), 150.43 (C-1/3/4), 169.63 (C-12/13), 170.05 (C-12/13); **HRMS** (*m*/*z*): [M+Na]⁺ ber. für C₁₅H₁₈O₈Na⁺, 349.0894; gef. 349.0893; **Elementaranalyse** (ber., gef. für C₁₅H₁₈O₈): C (55.21, 55.40), H (5.56, 5.58), O (39.23, 39.02).

(4R,5R)-2-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-1,3-dioxolane-4,5-dicarbonsäure-

methylester (48c)



Die Verbindung **48c** wurde gemäß dem Protokoll *Allgemeine Vorschrift A* hergestellt.

Ausbeute: 30.1 g, 84.5 mmol, 68 % (farbloser Feststoff). Schmelzpunkt: 111.2–117.9 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.80 (s, 3 H, 2′/4′/5′/12/13-H), 3.82 (s, 3 H, 2′/4′/5′/12/13-H), 3.85 (s, 3 H, 2′/4′/5′/12/13-H), 3.86 (s, 3 H, 2′/4′/5′/12/13-H), 3.88 (s, 3 H, 2′/4′/5′/12/13-H), 4.84 (d, ³J_{8/9,9/8} = 3.9 Hz, 1 H, 8/9-H), 4.95 (d, ³J_{9/8,8/9} = 3.9 Hz, 1 H, 8/9-H), 6.48 (s, 1 H, 3/6/7-H), 6.49 (s, 1 H, 3/6/7-H), 7.29 (s, 1 H, 3/6-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 52.90 (C-2'/4'/5'/12/13), 52.92 (C-2'/4'/5'/12/13), 56.16 (C-2'/4'/5'/12/13), 56.40 (C-2'/4'/5'/12/13), 56.77 (C-2'/4'/5'/12/13), 76.94 (C-8/9), 77.43 (C-8/9), 97.11 (C-3/6/7), 101.95 (C-3/6/7), 110.90 (C-3/6), 114.66 (C-1/2/4/5) 143.35 (C-1/2/4/5), 151.12 (C-1/2/4/5), 152.82 (C-1/2/4/5), 169.88 (C-8/9), 170.23 (C-8/9); **Elementaranalyse** (ber., gef. für C₁₆H₂₀O₉): C (53.93, 53.90), H (5.66, 5.68), O (40,41, 40.42); **[\alpha]D** = -10.8 (c = 1.0 in CHCl₃, 20 °C).

Daten für das enantiomere Produkt ent-48c bis auf komplementären Drehwert analog.

(4*R*,5*R*)-2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1,3-dioxolane-4,5-dicarbonsäuremethylester (48d)



Die Verbindung **48d** wurde gemäß dem Protokoll *Allgemeine Vorschrift A* hergestellt.

Ausbeute: 13.6 g, 38.2 mmol, 75 % (farbloser Feststoff). ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.84 (s, 3 H, 4′/12/13-H), 3.84 (s, 3 H, 4′/12/13-H), 3.88 (s, 3 H, 4′/12/13-H), 3.89 (s, 6 H, 3′,5′-H), 4.87 (d, ${}^{3}J_{8/9,9/8}$ = 3.8 Hz, 1 H, 8/9-H), 4.98 (d, ${}^{3}J_{9/8,8/9}$ = 3.8 Hz, 1 H, 8/9-H), 6.10 (s, 1 H, 7-H), 6.87 (s, 2 H, 2,6-H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 53.06 (C-3′/4′/5′/12/13), 56.26 (C-3′/4′/5′/12/13), 60.96 (C-3′/4′/5′/12/13), 77.21 (C-8/9), 77.65 (C-8/9), 104.34 (C-2,6), 106.93 (C-7), 130.83 (C-1/3,5/4), 139.37 (C-1/3,5/4), 153.46 (C-1/3,5/4), 169.68 (C-10/11), 170.09 (C-10/11); **Elementaranalyse** (ber., gef. für C₁₆H₂₀O₉): C (53.93, 53.93), H (5.66, 5.63), O (40,41, 40.44).

6.I.4 Diolsynthesen

6.I.4.1 Klassische Routen

Allgemeine Vorschrift B

In einem trockenen *Schlenk*-Kolben wurde Magnesium (11.0 Äq.) mit Diethylether (800 mL/mol) überschichtet. Anschließend wurde vorsichtig ein Arylbromid (10.0 Äq.) der Wahl in THF (536 mL/mol) hinzugetropft. Sobald die Reaktionslösung begann sich zu verfärben, wurde diese mit einem Eisbad gekühlt. Nach vollständiger Zugabe des Arylbromides wurde das Eisbad entfernt und für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zu der so

hergestellten *Grignard*-Lösung wurde Acetal **48b** (1.00 Äq) in THF (910 mL/mol) hinzugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde der Ansatz über Nacht gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C vorsichtig gesättigte NH₄Cl-Lösung hinzugegeben und folgend mit 1 M HCl der pH-Wert auf ca. 7 eingestellt. Der noch vorhandene Feststoff wurde abfiltriert und die erhaltenen Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreifach mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ca. dem selben Volumen gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO4 wurde das Rohprodukt durch Entfernung der Lösungsmittel erhalten und ohne weitere Aufreinigung dem nächsten Schritt zugeführt.

In einem Rundkolben wurde das *Grignard*-Produkt in DMSO (2.20 L/mol) gelöst und Methyliodid (10 Äq), sowie NaOH (10 Äq.) in dieser Reihenfolge hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bis zum vollständigen Umsatz des *Grignard*-Produktes gerührt und anschließend Ethanol (280 ml/1 L DMSO) zur Entfernund überchüssigen Methyliodids hinzugegeben. Nach weiteren 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit Ethylacetat (3.00 L/1 L DMSO) und Wasser (3.00 L/1 L DMSO) verdünnt. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase durch weiteres Waschen mit Wasser (4 mal min. 2.00 L/1 L DMSO) und ges. NaCl-Lösung (1 mal 2.00 L/1 L DMSO) von DMSO befreit und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach Abfiltration der Feststoffe konnte das Rohprodukt durch Entfernung der Lösungsmittel mit zufriedenstellender Reinheit erhalten werden.

In einem Rundkolben wurde das Methylierungsprodukt in einem Dichlormethan/Wasser Gemisch von 17:1 (2.70 L/mol) gelöst, DDQ (1,2 Äq) portionsweise hinzugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (ca. 1-2 h, wurde das Gemisch mit Dichlormethan auf das dopplete Volumen verdünnt und über Celite sämtliche Feststoffe abfiltriert (Filter gründlich mit DCM waschen). Die erhaltene organische Phase wurde mit halbkonzentrierter NaHCO₃-Lösung (550/450 Wasser/gesättigter NaHCO₃-Lösung) unter Farbumschlag einfach gewaschen und nach Trennung der Phasen die Wässrige dreifach mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über MgSO₄ und anschließender Filtration wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt um das Rohprodukt zu erhalten.

Zur Freisetzung des finalen Produktes wurde in einem trockenen *Schlenk*-Kolben LiAlH₄ (2.20 Äq.) in trockenem Diethylether (800 mL/mol) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Hierzu wurde das zuvor erhaltenen Rohprodukt gelöst in trockenem Diethylether (1.80 L/mol) langsam hinzugetropft. Nach vollständigem umsatz wurde der Ansatz mit trockenem Diethylether auf ca. 150 % des Volumens verdünnt und <u>vorsichtig!</u> Wasser (1.85 mL/g LiALH₄) tropfenweise hinzugegeben. Anschließend wurden 15 % NaOH (1.85 mL/g LiAlH₄) gefolgte von Wasser (5.10 mL/g LiALH₄) hinzugegeben. Der entstandene, voluminöse Feststoff wurde abfiltriert

- Experimentalteil 6.I -

und gründlich mit Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde Säulenchromatographisch (Petrolether/Essigsäureethylester) aufgereinigt.

1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutan-2,3-diol (46a)



Die Verbindung 46a wurde aus Beständen des Arbeitskreises erhalten.

1,1,4,4-Tetrakis(4-fluorophenyl)-1,4-dimethoxybutane-2,3-diol (46b)



Die Synthese der Verbindung **46b** erfolgte anhand der **allgemeinen Vorschrift B**.

Ausbeute: 22.5 g, 42.7 mmol, 39 % über 4 Stufen (farbloser Feststoff). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.53 (s, 2 H, OH), 3.11 (s, 6 H, 3,4-H), 4.64 (d, J = 4.0 Hz, 2 H, 1,2-H), 6.99 (dt, J = 17.4, 8.7 Hz, 8 H, Ar-H), 7.20 (dd, J = 8.9, 5.3 Hz, 4 H, Ar-H), 7.39 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 4 H, Ar-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl3): δ [ppm] = 53.38 (C-3,4), 70.93 (C-1,2), 84.48 (C-1´,2´), 114.88 (d, J = 13.3 Hz, C-*meta*), 115.02 (d, J = 13.8 Hz, C-*meta*), 130.12 (d, J = 7.7 Hz, C-*ortho*), 130.55 (d, J = 8.3 Hz, C-*ortho*), 136.85 (d, J = 3.3 Hz, C-*ipso*), 138.07 (d, J = 3.3 Hz, C-*ipso*), 161.34 (d, J = 25.4 Hz, C-*para*), 162.98 (d, J = 25.4 Hz, C-*para*). Aromatenzuordnung durch Korrelation Entfernung–Fluorsubstituent/Kopplungskonstante. ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -114.66, -114.61; HRMS (*m*/*z*): [M+Na]⁺ ber. für C₃₀H₂₆O₄F₄Na⁺, 549.1659; gef., 549.1658; Elementaranalyse (ber., gef. für C₃₀H₂₆O₄F₄): C (68.44, 68.64), H (4.98, 5.18).

- Experimentalteil 6.I -

1,1,4,4-Tetrakis[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,4-dimethoxybutane-2,3-diol (46c)



Die Synthese der Verbindung **46c** erfolgte anhand der **allgemeinen Vorschrift B**.

Ausbeute: 1.00 g, 1.38 mmol, 7 % über 4 Stufen (farbloser Feststoff). ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.50 (brs, 2 H, OH), 3.14 (s, 6 H, 3,4-H), 4.76 (d, ³*J*_{1,2/OH} = 4.6 Hz, 2 H, 1,2-H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 4 H, Ar-H), 7.55 (t, *J* = 8.3 Hz, 8 H, Ar-H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H); **HRMS** (*m*/*z*): [M+NH₄]⁺ ber. für C₃₄H₃₀O₄F₁₂N ⁺, 744.1982; gef., 744.1978; [M+Na]⁺ ber. für C₃₄H₂₆O₄F₁₂Na ⁺, 749.1535; gef., 749.1532.

6.I.4.2 Synthese des di-CF₃-Diols 46d

[(4*R*,5*R*)-2-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-1,3-dioxolane-4,5-diyl]bis{bis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]methanol} (49e)



In einem 50 mL *Schlenk*-Kolben wurde 3,5-Ditrifluormethylbrombenzol (3.90 g, 13.3 mmol, 4.7 Äq.) in trockenem THF (12 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Innerhalb von 1 h wurde mit Hilfe einer Spritzenpumpe *iso*-Propylmagnesiumchlorid (2.0 mol/L, 7.02 mL, 14.0 mmol, 5 Äq.) hinzugegeben und die Lösung im Anschluss für 1 h bei 0 °C gerührt. Zeitgleich wurde Acetal **48c** (1.00 g, 2.81 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (12 mL) ggf. unter

leichter Erwärmung gelöst. Die erhaltene Lösung wurde innerhalb von 1 h in den *Schlenk*-Kolben dosiert, bevor das Kältebad entfernt und der Ansatz auf 60 °C geheizt wurde. Nach ca. 2 h konnte per DC vollständiger Umsatz des Acetals **48c** detektiert werden. Nachdem die Lösung auf RT abgekühlt wurde, wurde sie in ca. 30 mL gesättigte NH₄Cl-Lösung gegossen und die Phasen separiert. Die wässrige Phase wurde dreifach mit Diethylether (ca. 90 mL insgesamt) extrahiert und die kombinierten organischen Phasen mit ca. 50 mL gesättigter

Kochsalzlösung vorgetrocknet. Nach Trocknung über MgSO₄, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Entfernung von Rest-THF-Mengen konnte der Ansatz bei 60 °C über Nacht am Hochvakuum nachgetrocknet werden. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Stufe eingesetzt.

(4*R*,5*R*)-4,5-Bis{bis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl](methoxy)methyl}-2-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3-dioxolan (50e)



Das *Grignard*-Produkt **49e** wurde in DMSO (4.0 mL) gelöst und Natriumhydroxid (Granulat, 1.32 g, 33.0 mmol, 13 Äq.) hinzugefügt. Nach 15 min wurde Methyliodid (1.8 mL, 28.9 mmol, 11 Äq.) hinzugegeben und die Lösung bei RT gerührt. Ist nach einiger Zeit die Ausbildung einer zweiten Phase zu erkennen, werden 206–412 μ L trockenes THF hinzugegeben. Nach 8 h wird erneut Methyliodid

(791 μ L 12.7 mmol, 5 Äq.) hinzugegeben und die Reaktion über Nacht gerührt. Aufgrund der Feststoffbildung ist auf einen ausreichend großen Magnetrührstäbchen zu achten. Dem Ansatz wird zur Verdünnung DMSO zugesetzt (361 μ L) und bei vollen Umsatz Ethanol (2 mL) hinzugegeben. Nach weiteren 60 min bei RT wird der Ansatz mit ca. dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung und Dietehylether versetzt und in einen Scheidetrichter überführt. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wässrige einfach mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen vierfach mit gesättigter Kochsalzlösung (je ca. die Hälfte des Volumens der organischen Phase) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ werden alle flüchtigen Bestandteile bei 60 °C und < 60 mbar am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird mit hohem NMR-Gehalt (95.0 ±1.43 %) erhalten. Das Produkt wurde zur sauren Entschützung ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Für die Nutzung in mechanistischen Untersuchungen erfolgte eine säulenchromatographische Isolation.

Ausbeute: 5.54 g, 4.52 mmol, 69 % über 2 Stufen (farbloser Feststoff). **Reinheit** (qNMR): 96 %. ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.83 (s, 3 H, OCH₃), 2.99 (s, 3 H, OCH₃), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 4.91 (d, ${}^{3}J_{2/3,3/2}$ = 5.0 Hz, 1 H, 2/3-H), 5.09 (d, ${}^{3}J_{2/3,3/2}$ Hz, 1 H, 2/3-H), 5.74 (s, 1 H, 1-H), 6.38 (s, 1 H, Ar-H), 6.41 (s, 1 H, Ar-H), 7.70 (s, 2 H, Ar-H), 7.75 (s, 2 H, Ar-H), 7.85 (s, 2 H, Ar-H), 7.86 (s, 2 H, Ar-H), 7.90 (s, 2 H, Ar-H), 7.93 (s, 1 H, Ar-H), 7.99 (s, 1 H, Ar-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 53.48 (C-OMe), 53.75 (C-OMe), 55.92 (C-OMe), 56.26 (C-OMe), 56.40 (C-OMe), 79.62 (C-2/3), 79.67 (C-2/3), 83.53 (C-2[']/3[']), 84.25 (C-2[']/3[']), 97.70 (C-Ar), 101.28 (C-1), 109.12 (C-Ar), 114.58, 122.74 (m_c, C-Ar), 123,09 (m_c, C-Ar), 129.19 (C-Ar), 129.56 (d, J = 75.7 Hz, C-Ar), 131.42 (q, J = 33.5 Hz, C-Ar), 131.81 – 132.66 (m_c, C-Ar), 141.69 (C-Ar), 142.36 (C-Ar), 142.86 (C-Ar), 142.93 (C-Ar), 150.98 (C-Ar), 152.37(C-Ar). Aromatenzuordnung durch Korrelation Entfernung–Fluorsubstituent/Kopplungskonstante. ¹⁹**F-NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -63.11, -63.05, -63.02, -62.99.

(2*R*,3*R*)-1,1,4,4-Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1,4-dimethoxybutane-2,3-diol (46d)



Das Methylierungsprodukt **50e** wurde in Trifluoressigsäure (16.6 mL) gelöst und unter starkem Rühren vorsichtig Wasser hinzugegeben (6.5 mL). Nach vollem Umsatz des Startmaterials (ca. 5 h) wird der Ansatz *vorsichtig* in 60 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen (starke Gasentwicklung!). Die erhaltene wässrige Phase wird vierfach mit Diethylether extrahiert und über MgSO₄

getrocknet. Nach Einengen der Lösung am Rotationsverdamper, wird das Produkt mit Methanol ausgefällt und abfiltriert. Das Produkt wurde bis zum Erhalt eines weißen Feststoffes mit Methanol gewaschen, welcher nach Trocknung sauberes Produkt darstellte.

Ausbeute: 1.12 g, 1.12 mmol, 47 % über 3 Stufen (farbloser Feststoff). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.97 (d, ${}^{3}J_{OH,1/2}$ = 6.1 Hz, 2 H, OH), 3.06 (s, 6 H, 3,4-H), 4.80 (d, ${}^{3}J_{1/2,OH}$ = 6.1 Hz, 2 H, 1,2-H), 7.71 (s, 4 H, Ar-H), 7.88 (s, 4 H, Ar-H), 7.91 (s, 2 H, Ar-H), 7.94 (s, 2 H, Ar-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 53.05 (C-3,4), 69.03 (C-1,2), 83.82 (C-1',2'), 122.60 (t, *J* = 3.9 Hz, C-*para*), 122.80 (t, *J* = 3.9 Hz, C-*para*) 122.95 (dq, *J* = 273.4, 21.6 Hz, CF₃), 128.53 (C-*ortho*), 128.81 (C-*ortho*), 131.90 (q, *J* = 47.5 Hz, C-*meta*), 132.21 q, *J* = 47.5 Hz, C-*meta*), 141.37 (C-*ipso*), 141.95 (C-*ipso*). Aromatenzuordnung durch Korrelation Entfernung–Fluorsubstituent/Kopplungskonstante; ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -63.08, -62.93; Elementaranalyse (ber., gef. für C₃₈H₂₂F₂₄O₄*CHCl₃): C (41.88, 42.06), H (2.07, 2.08) (Material umkristallisiert aus CHCl₃; Chloroformaddukt bestätigt durch Messung der elementaranalysierten Probe in *d*₈-THF); [*a*]_D = +4 (c = 1 in CHCl₃, 20 °C).

Herstellung der enantiomeren Verbindung über die analoge Route ausgehend von (S,S)-Dimethylweinsäurester **46d**. $[\alpha]_D = -4$ (c = 1 in CHCl₃, 20 °C).

6.I.5 Vinylboronsäueester

Allgemeine Vorschrift C

In einem Rundkolben wurde das gewünschte Diol **42** in trockenem Toluol (50 mL/g) vorgelegt. Das Gemisch wurde im Anschluss auf 0 °C mittels Eisbad gekühlt und mit Molekularsieg 4Å versetzt (1 g/g). Es folgte die Zugabe von 1.05 Äq. Boronsäureallylchlorid **185** und das Rühren des Ansatzes für 16 h. Dabei wurde der Lösung gestattet sich auf RT zu erwärmen. Das Produktgemisch wurde im Anschluss mit Celite[®] versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatografisch über Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan/Diethylether).

(4*R*,5*R*,*E*)-2-(3-Chlorprop-1-en-1-yl]-4,5-bis(methoxydiphenylmethyl)-1,3,2 dioxaborolan (42a)



Die Verbindung **42a** wurde aus Beständen des Arbeitskreises erhalten.

(4*R*,5*R*,*E*)-4,5-Bis[bis(4-fluorophenyl)(methoxy)methyl]-2-(3-chloroprop-1-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (42b)



Die Synthese der Verbindung **42b** erfolgte anhand der **allgemeinen Vorschrift C**.

Ausbeute: 2.25 g, 3.68 mmol, 97 % (farbloser Feststoff). **Schmelzpunkt**: 137 °C; **DC**: $R_F = 0.71$ (5 % EtOAc in Petrolether); ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.00 (s, 6 H, 6,7-H), 3.94 (m_c, 2 H, 1-H), 5.21 (s, 2 H, 4,5-H), 5.34 (d, ³J_{3,2} = 17.6 Hz, 1 H, 3-H), 6.22 (dt, ³J_{2,3} =

17.6, ${}^{3}J_{2,1} = 6.1$ Hz, 1 H, 2-H), 6.99 (dt, J = 21.3, 8.7 Hz, 8 H, Ar-H), 7.28 (m_c, 8 H, Ar-H); 1³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 45.88 (C-1), 51.94 (C-6,7), 77.84 (C-4,5), 82.72 (C-4′,5′), 114.55 (d, J = 21.0 Hz, C-*meta*), 115.02 (d, J = 21.0 Hz, C-*meta*), 120.87 (C-3), 130.09 (d, J = 7.7 Hz, C-*ortho*), 131.50 (d, J = 7.7 Hz, C-*ortho*), 136.64 (d, J = 2.8 Hz, C-*ipso*), 136.77 (d, J = 3.3 Hz, C-*ipso*), 147.17 (C-2), 161.51 (d, J = 12.2 Hz, C-*para*), 163.15 (d, J = 11.1 Hz, C-*para*). Aromatenzuordnung durch Korrelation Entfernung–Fluorsubstituent/ Kopplungs-konstante; ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -114.79, -114.04; IR (ATR-Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1648, 1602, 1504, 1374, 1273, 1222, 1157, 1083, 1049, 1015, 973, 830, 738, 651, 600, 570, 557, 517; [α]p = -48.7 (c = 0.99 in CHCl₃, 20 °C).

(4*R*,5*R*,*E*)-4,5-Bis[bis(4-fluorophenyl)(methoxy)methyl]-2-(3-chloroprop-1-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (42c)



Die Synthese der Verbindung **42c** erfolgte anhand der **allgemeinen Vorschrift C**.

Ausbeute: 1.03 g, 1.27 mmol, 92 % (farbloser Feststoff). ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.01 (s, 6 H, 6,7-H), 3.94 (d, ³J_{1,2} = 6.1 Hz, 2 H, 1-H), 5.29 (s, 2 H, 4,5-H), 5.35 (d, ³J_{3,2} = 17.7 Hz, 1 H, 3-H), 6.23 (dt, ³J_{2,3} = 17.6, ³J_{2,1} = 6.1 Hz, 1 H 2-H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 8 H, Ar-H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 4 H, Ar-H).

(4*R*,5*R*,*E*)-4,5-Bis{bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl](methoxy)methyl}-2-(3-chloroprop-1-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (42d) - Experimentalteil 6.I -



Die Synthese der Verbindung **42d** erfolgte anhand der **allgemeinen Vorschrift C** mit der Abwandlung, dass die Reaktionstemperatur 80 °C betrug.

Ausbeute: 1.00 g, 0.92 mmol, 97 % (farbloser Feststoff). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.11 (s, 6 H, 6,7-H), 3.89 (d, ${}^{3}J_{1,2} = 5.4$ Hz, 2 H, 1-H), 5.20-5.27 (m, 3 H, 3,4,5-H), 6.17 (dt, ${}^{3}J_{2,3} = 17.7$ Hz, ${}^{3}J_{2,1} = 5.5$ Hz, 1 H, 2-H), 7.62-7.76 (m, 8 H, Ar-H), 7.95 (s, 4 H, Ar-H).; ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 45.09 (C-1), 52.79 (C-6,7), 77.23 (C-4,5), 82.69 (C-4['],5[']), 117.53 (C-3), 123.04 (dq, $J = 274.1, 8.9, CF_3$), 123.08 (t, J = 3.0 Hz, C-*para*), 123.39 (t, J = 3.0 Hz, C-*para*), 128.21 (C-*ortho*), 129.43 (C-*ortho*), 131.92 (q, J = 33.7 Hz, C-*meta*), 132.57 (q, J = 33.7 Hz, C-*meta*), 141.26 (C-*ipso*), 141.37 (C-*ipso*), 150.09 (C-2). Aromatenzuordnung durch Korrelation Entfernung–Fluorsubstituent/Kopplungskonstante; ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -63.03, -62.92; Elementaranalyse (ber., gef. für Chemical Formula: C₄₁H₂₄BClF₂₄O₄): C (45.58.44, 45.39), H (2.23, 2.25).

6.I.6 Allylboronsäureester

Allgemeine Vorschrift D

In einem trockenen Schlenk-Rohr wurden Vinylboronsäureester 42 (1 Äa.). Kupferthiophen(ll)carboxylat (CuTC, 5 Mol%), sowie der Ligand 43 (10 Mol%) in trockenem Dichlormethan (1 mL/25mg Vinylboronsäureester 42) vorgelegt. Die Lösung wurde 15 min bei RT gerührt bevor eine Kühlung auf -90°C erfolgte. Bei dieser Themperatur wurde Ethylmagnesiumbromid (2.2 Äq., 3 M) in einer Verdünnung von einem Teil Grignard-Lösung zu fünf Teilen Dichlormethan über 2 h langsam mit einer Spritzenpumpe langsam hinzugegeben. Anschließend wurde für 1 h bei -90°C weiter gerührt. Im Anschluss erfolgte die gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung Zugabe bei -90°C (5 von mL/50 mg Vinylboronsäureester 42). Die Reaktionslösung wurde 3 mal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO4 getrocknet und anschließend über Celite® filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und das Rohprodukt zuletzt säulenchromatographisch gereinigt (n-Pentan/Diethylether).

(4*R*,5*R*,3′S)-4,5-Bis(methoxydiphenylmethyl)-2-(pentan-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (45a)



Die Verbindung **45a** wurde aus Beständen des Arbeitskreises erhalten.

(4*R*,5*R*,3'S)-4,5-Bis[bis(4-fluorphenyl)(methoxy)methyl]-2-(pent-1-en-3-yl)-1,3,2dioxaborolan (45b)



Die Synthese der Verbindung **45b** erfolgte anhand der *allgemeinen Vorschrift D.*

Ausbeute: 380 mg, 0.63 mmol, 96 % (farbloser Feststoff). ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.68 (t, ${}^{3}J_{1,2}$ = 7.3 Hz, 3 H, 1-H), 1.03–1.14 (m, 1 H, 2a-H), 1.17–1.28 (m, 2 H, 2b,3-H), 2.99 (s, 6 H, 8,9-H), 4.72 (dt, ${}^{3}J_{5E,4}$ = 17.1, ${}^{2}J_{5E,5Z}$ = 1.5 Hz, 1 H, 5*E*-H), 4.80 (dd, ${}^{3}J_{5Z,4}$ = 10.3, ${}^{2}J_{5Z,5E}$ = 1.5 Hz, 1 H, 5*Z*-H), 5.13 (s, 2 H, 6,7-H), 5.41 (ddd, ${}^{3}J_{4,5E}$ = 17.1, ${}^{3}J_{4,5Z}$ = 10.3, ${}^{3}J_{4,3}$ = 8.3 Hz, 1 H, 4-H), 6.93 – 7.03 (m, 8 H, Ar-H), 7.17–7.43 (m, 8 H, Ar-H); ¹³C- **NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.37 (C-1), 21.95 (C-2), 31.40 (C-3), 51.89 (C-8,9), 77.71 (C-6,7), 82.82 (C-6′,7′), 113.60 (C-5), 114.51 (d, *J* = 21.0 Hz, C-*meta*), 114.96 (d, *J* = 21.0 Hz, C-*meta*), 130.18 (d, *J* = 7.7 Hz, C-*ortho*), 131.55 (d, *J* = 8.3 Hz, C-*ortho*), 137.00 (t, *J* = 3.5 Hz, C-*ipso*), 138.80 (C-4), 161.46 (d, *J* = 8.3 Hz, C-*para*), 163.09 (d, *J* = 7.7 Hz, C-*para*). Aromatenzuordnung durch Korrelation Entfernung–Fluorsubstituent/Kopplungskonstante; ¹⁹**F-NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -115.02, -114.18; **HRMS** (*m*/*z*): [M+Na]⁺ ber. für C₃₅H₃₃O₄F₄BNa⁺⁺, 627.2300; gef., 627.2308.

- Experimentalteil 6.I -

(4*R*,5*R*,3*'R*)-4,5-Bis[bis(4-fluorophenyl)(methoxy)methyl]-2-(pent-1-en-3-yl)-1,3,2dioxaborolan (*dia*-45b)



Die Synthese der Verbindung *dia*-45b erfolgte anhand der *allgemeinen Vorschrift D* unter Einsatz des enantiomeren Liganden 43.

¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.66 (t, ${}^{3}J_{1,2}$ = 7.3 Hz, 3 H, 1-H), 1.02–1.13 (m, 1 H, 2a-H), 1.18–1.30 (m, 2 H, 2b,3-H), 2.99 (s, 2 H, 8,9-H), 4.71 (dd, ${}^{3}J_{5E,4}$ = 17.1, ${}^{2}J_{5E,5Z}$ = 2.0 Hz, 1 H, 5_{*E*}-H), 4.79 (dd, ${}^{3}J_{5Z,4}$ = 10.1, ${}^{2}J_{5Z,5E}$ = 2.0 Hz, 1 H, 5_{*Z*}-H), 5.13 (s, 2 H, 6,7-H), 5.34 (m_c, 1 H, 4-H), 6.92–7.04 (m, 8 H, Ar-H), 7.20–7.33 (m, 8 H, Ar-H); ¹⁹**F-NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –115.01, –114.19; **HRMS** (*m*/*z*): [M+Na]⁺ ber. für C₃₅H₃₃O₄F₄BNa⁺⁺, 627.2300; gef., 627.2305.

(4*R*,5*R*,3´S)-4,5-Bis{bis[4-(trifluoromethyl)phenyl](methoxy)methyl}-2-(pent-1-en-3-yl)-1,3,2-dioxaborolan (45c)



Die Synthese der Verbindung **45b** erfolgte anhand der *allgemeinen Vorschrift D*.

Ausbeute: 368 mg, 0.46 mmol, 82 % (farbloser Feststoff). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.64 (t, ³*J*_{1,2} = 7.4 Hz, 3 H, 1-H), 0.78–0.92 (m, 1 H, 2/3-H), 0.99–1.21 (m, 2 H, 2/3-H), 3.01 (s, 6 H, 8,9-H), 4.70 (d, ³*J*_{5E,4} = 17.1 Hz, 1 H, 5*E*-H), 4.80 (d, ³*J*_{5Z,4} = 10.3 Hz, 1 H, 5*Z*-H), 5.22 (s, 2 H, 6,7-H), 5.37 (ddd, ³*J*_{4,5E} = 17.1, ³*J*_{4,5Z} = 10.2, ³*J*_{4,3} = 8.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.34–7.51 (m, 8 H, Ar-H), 7.53–7.66 (m, 8 H, Ar-H).

(4*R*,5*R*)-4,5-Bis{bis[3,5-(bistrifluoromethyl)phenyl](methoxy)methyl}-2-[(*R*)-pent-1-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (45d)



In Anlehnung an literaturbekannte Vorschriften, ^[342, 343] wurde in einem *Schlenk*-Kolben Vinylboronsäure **42d** (600 mg, 0.55 mmol, 1 Äq.) in trockenem THF (24 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Ethylmagnesiumbromid in Diethylether (3.0 mol/L, 369 μ L, 1.11 mmol, 2.0 Äq.) mit trockenem THF auf 0.5 mL verdünnt und innerhalb von 30 min *via* Spritzenpumpe zur

Reaktionslösung hinzugegeben. Nach 30 min bei 0 °C wurde bei vollem Umsatz der Ansatz mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequenched und die erhaltene wässrige Phase dreifach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Isolation des Produktes erfolgte säulenchromatographisch (5 % Diethylether in *n*-Pentan).

Ausbeute: 480 mg, 0.45 mmol, 80 % (farbloser Feststoff). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.63 (t, ³*J*_{1,2} = 7.4 Hz, 3 H, 1-H), 0.95–1.05 (m, 1 H, 2/3-H), 1.05–1.15 (m, 1 H, 2/3-H), 1.18–1.26 (m, 1 H, 2/3-H), 3.03 (s, 6 H, 8,9-H), 4.65 (d, ³*J*_{5E,4} = 17.1 Hz, 1 H, 5*E*-H), 4.77 (d, ³*J*_{5Z,4} = 10.3 Hz, 1 H, 5*Z*-H), 5.18 (s, 2 H, 6,7-H), 5.26 (ddd, ³*J*_{4,5E} = 17.1, ³*J*_{4,5Z} = 10.3, ³*J*_{4,3} = 8.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.71 (s, 4 H, Ar-H), 7.74 (s, 4 H, Ar-H), 7.93 (s, 2 H, Ar-H), 7.97 (s, 2 H, Ar-H). ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl3): δ [ppm] = 12.82 (C-1), 21.77 (C-2), 53.03 (C-8,9), 77.91 (C-6,7), 83.04 (C-6′,7′), 115.01 (C-5), 122.88 (dq, *J* = 272.9, 10.9 Hz, CF₃), 123.14 (bs, C-*para*), 128.46 (C-*ortho*), 129.37 (C-*ortho*), 132.00 (q, *J* = 33.8 Hz, C-*meta*), 132.57 (q, *J* = 33.6 Hz, C-*meta*), 136.68 (C-4), 141.60 (C-*ipso*), 141.82 (C-*ipso*). Aromatenzuordnung durch Korrelation Entfernung– Fluorsubstituent/Kopplungskonstante.

6.I.7 Reaktivitätsbestimmung der Allylierungsreagenzien 45

Umsatz mit Benzaldehyde Diskontinuierliche NMR-Kinetikmessungen

In einem Schraubdeckelgläschen mit Magnetrührstäbchen wurden Allylierungsreagenz **45a-d** (0.3 mmol, 1.0 Äq) in 1,3-Dimethoxybenzol (0.9 mmol, 3.0 Äq) gelöst und anschließend frisch destillierter Benzaldehyd (4.0 Äq.) hinzugegeben. Im Falle des Derviats **45d**, wurde vor Zugabe des Aldehyds Dichlormethan hinzugegeben, bis mittels Nutzung eines Ultraschallbades eine Dispersion erhalten wurde.

Alle fünf Minuten wurden nun 10 μ L der Reaktionslösung mit einer *Eppendorf*pipette entnommen und in 0.6 mL CDCl₃ eingespritzt. Anschließend erfolgte die zügige Vermessung eines ¹H-NMR-Spektrums.

Umsatz mit Aldehyden: Kontinuierliche NMR-Kinetikmessungen

In Analogie zu der Messung von *Brauns et al.*,^[89] wurde Allylierungsreagenz **45d** (22 mg, 20 μ mol, 1 Äq.) in CDCl₃ (0.5 mL) gelöst und in ein NMR-Röhrchen überführt. Anschließend wurde frisch destillierter Benzaldehyd (4.5 μ L, 44 μ mol, 2.2 Äq.) hinzugegeben, das Röhrchen einmal umgedreht und so schnell wie möglich ein ¹H-NMR-Spektrum ca. jede Minute aufgenommen.

Umsatz mit Ketonen

In einem GC-Vial mit Magnetrührstäbchen wurde Allylierungsreagenz **45d** (30 mg, 30 μ mol, 1 Äq.) mit Benzaldehyd (26 μ L, 220 μ mol, 8 Äq.) vermengt. Anschließend wurden möglichst wenig Dichlormethan hinzugegeben, bis eine dicke Paste als Reaktionsmasse entstand. Das Vial wurde mit Argon geflutet und bei 45 °C belassen. Die Umsatzkontrolle erfolgte *via* ¹H-NMR.

6.I.8 Untersuchung der Orthoesterbildung

(4*R*,5*R*)-4,5-Bis{bis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl](methoxy)methyl}-1,3-dioxolan-2-ol (191)



In einem Rundkolben wurde Acetal **50e** (NMR-Gehalt 62.5 %, 0.69 mmol, 1 Äq.) in Trifluoressigsäure (4.8 mL) unter Rühren gelöst. Im Anschluss wurde alle 45 min Wasser (je 12 μ L, 0.69 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben, bis kein Statmaterial mehr per DC detektiert werden konnte. Der Ansatz wurde *vorsichtig* in 50 mL einer gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung überschichtet mit 40 mL

Diethylether gegossen (starke Gasentwicklung!) und die Phasen im Anschluss separiert. Nach zweifacher Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether wurden die kombinierten organischen Phasen mit 40 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (4 % Diethylether in *n*-Pentan).

Ausbeute: 512 mg, 0.50 mmol, 72 % (farbloser Feststoff). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.12 (d, ³J_{3/4,4/3} = 8.0 Hz, 1 H, 3/4-H), 2.93 (s, 3 H, 5/6-H), 3.06 (s, 5/6-H), 4.91 (d, ³J_{3/4,4/3} = 7.9 Hz, 3/4-H), 6.05 (s, 1 H, 1-H), 7.34 (s, 1 H, 2-H), 7.67 (s, 2 H, Ar-H), 7.73 (s, 2 H, Ar-H), 7.80–8.06 (m, 8 H, Ar-H); **Elementaranalyse** (ber., gef. für C₃₉H₂₂F₂₄O₅): C (45.53, 45.47), H (2.16, 2.06).

Wasserabhängigkeit: Kontinuierliche NMR-Kinetikmessungen

Zu einer frisch aufgebrochenen Ampulle d-TFA (0.5 mL) wurde Essigsäure hinzugegeben (3 μ L, 50 μ mol, 2 Äq.). In dieser Lösung wurde in einem Vial Acetal **50e** (50 mg, 30 μ mol, 1 Äq.) gelöst und anschließend in ein NMR-Röhrchen überführt. Nach Zugabe der gewünschten Menge D₂O, wurde das Röhrchen einmal umgedreht und möglichst schnell damit begonnen ca. alle 1.5 min ein ¹H-NMR-Spektrum aufzunehmen. Zur Auswertung wurde Essigsäure als Referenzsignal/interner Standard genutzt (siehe auch **3.I.3.5**).

- Experimentalteil 6.II -

6.II Neue bio- und organokatalytische Eintopfverfahren 6.II.1 Bereitstellung der Biokatalysatoren

Enreduktase (YqjM)

Die *YqjM*-Enreduktase wurde aus Beständen des Arbeitskreises erhalten. Die aufgereinigte Enzymlösung wurde mit flüssigem Stickstoff schockgefroren und anschließend für mehrere Monate bei -23 °C gelagert. Vor Verwendung wurde der Katalysator erneut auf Raumtemperatur erwärmt.

Die Aktivität der Enzymlösung wurde anhand von 'Assay A' (vide infra) bestimmt.

Glucosedehydrogenase (GDH)

Die GDH wurde aus Beständen des Arbeitskreises erhalten. Für katalytische Anwendungen wurde ein tiefgefrorenes Pellet in 4 mL TRIS/HCl-Puffer (100 mM, pH = 8.00) pro Gramm Zellen resuspendiert und mit Ultraschall behandelt. Nach Entfernung der Zelldebris durch Zentrifugation (15 min, 12000 rpm, 4 °C) wurde der erhaltene Überstand 50:50 v/v mit Glycerol verdünnt und bei –23 °C für mehrere Monate gelagert. Vor Verwendung wurde der Katalysator erneut auf Raumtemperatur erwärmt.

Die Aktivität der glycerolhaltigen Enzymlösungen wurde anhand von 'Assay B' (vide infra) bestimmt.

LB-ADH aus Lactobacillus Brevis

Die LB-ADH wurde aus Beständen des Arbeitskreises erhalten. Für katalytische Anwendungen wurde ein tiefgefrorenes Pellet in 5 mL kP_i-Puffer (100 mM, pH = 7, 1 mM MgSO₄) pro Gramm Zellen resuspendiert und mit Ultraschall behandelt. Nach Entfernung der Zelldebris durch Zentrifugation (20 min, 12000 rpm, 4 °C) wurde der erhaltene Überstand am selben Tag verwendet. Eine zwischenzeitliche LAgerung erfolgte bei 0-5 °C.

Die Aktivität der Enzymlösung wurde anhand von '*Assay C'* (kP_i-buffer, 1 mM MgSO₄; *vide infra*) bestimmt.

T-ADH aus Thermoanaerobacter sp.

Die T-ADH wurde aus Beständen des Arbeitskreises erhalten. Für katalytische Anwendungen wurde ein tiefgefrorenes Pellet in 5 mL kP_i-Puffer (100 mM, pH = 7, 1 mM MgSO₄) pro Gramm Zellen resuspendiert und mitUltraschall behandelt. Die erhaltene Rohlösung wurde für 20 min

auf 60 °C erwärmt. Nach Entfernung der Zelldebris durch Zentrifugation (20 min, 12000 rpm, 4 °C) wurde der erhaltene Überstand am selben Tag verwendet. Eine zwischenzeitliche Lagerung erfolgte bei 0–5 °C.

Die Aktivität der Enzymlösung wurde anhand von '*Assay C*' (kP_i-buffer, 1 mM MgSO₄; *vide infra*) bestimmt.

HL-ADH aus Pferdeleber

Die HL-ADH wurde aus Beständen des Arbeitskreises erhalten.

Die Aktivität der Enzymlösung wurde anhand von 'Assay D' (vide infra) bestimmt.

Ras-ADH aus Ralstonia sp. DSM 6428

Die Ras-ADH wurde aus Beständen des Arbeitskreises erhalten. Für katalytische Anwendungen wurde ein tiefgefrorenes Pellet in 4 mL TEA-Puffer (100 mM, pH = 7.50, 1 mM CaCl₂) pro Gramm Zellen resuspendiert und mit Ultraschall behandelt. Nach Entfernung der Zelldebris durch Zentrifugation (20 min, 12000 rpm, 4 °C) wurde der erhaltene Überstand lyophilisiert und bei –23 °C für mehrere Monate gelagert. Vor einer etwaigen Verwendung wurde das Lyophilisat in 100 mL TEA-Puffer (100 mM, pH = 7.0, 1 mM CaCl₂) pro Gramm Lyophilisat resuspendiert und mindestens für 1 h bei RT inkubiert.

Die Aktivität der Enzymlösung wurde anhand von '*Assay C*' (TEA-buffer, 1 mM CaCl₂; *vide infra*) mit resuspendiertem Lyophilisat bestimmt.

6.II.2 Assays zur Bestimmung der Enzymaktivitäten

Assay A (Enreduktasen)

In einer 1-mL-Quarzküvette, die in ein temperiertes Shimadzu UV 1800 Photometer gestellt wurde, wurden 790 μ L Kaliumphosphatpuffer (kP_i, 100 mM, pH = 7) und 100 μ L einer Stammlösung von Cyclohexenon in kP_i-Puffer (9.6 mg/mL, 100 mM) auf 30 °C erwärmt. Nach Nullpunktssetzung wurden 100 μ L einer NADPH-Stammlösung in kP_i-Puffer (Tetranatriumsalz, 1.3 mg/mL, 1.8 mM) zugegeben und kurz für ca. zwei Minuten inkubiert. Zuletzt wurden 10 μ L der Enzymlösung hinzugefügt und alles gründlich mit einem kleinen Spatel durchmischt. Sofort wurde dann die lineare Abnahme der Absorption bei 340 nm aufgezeichnet, um die volumetrische Aktivität automatisch mit der Software des verwendeten Spektrometers zu berechnen. Wenn während der Messung keine Linearität erzielt wurde, wurde die Enzymlösung mit kP_i-Puffer verdünnt, bis eine lineare Abnahme beobachtet werden konnte.
Assay B (Glucosedehydrogenase)

In einer 1-mL-Quarzküvette, die in ein temperiertes *Shimadzu* UV 1800 Photometer gestellt wurde, wurden 970 μ L Kaliumphosphatpuffer (kP_i, 50 mM, pH = 8) mit Glucose (18 mg/mL, 100 mM) auf 30 °C erwärmt. Nach Nullpunktssetzung wurden 20 μ L einer NADP⁺-Stammlösung in kP_i-Puffer (Dinatriumsalz, 7.9 mg/mL, 10 mM) zugegeben und kurz für ca. zwei Minuten inkubiert. Zuletzt wurden 10 μ L der Enzymlösung hinzugefügt und alles gründlich mit einem kleinen Spatel durchmischt. Sofort wurde dann der lineare Anstieg der Absorption bei 340 nm aufgezeichnet, um die volumetrische Aktivität mit Hilfe der Software des verwendeten Spektrometers automatisch zu berechnen. Wenn während der Messung keine Linearität erzielt wurde, wurde die Enzymlösung mit kP_i-Puffer verdünnt, bis ein linearer Anstieg beobachtet wurde.

Assay C (NADP⁺-abhängige Alkoholdehydrogenasen)

In einer 1-mL-Quarzküvette, die in ein temperiertes Shimadzu UV 1800 Photometer gestellt wurde, wurden 790 μ L Kaliumphosphatpuffer (kP_i, 100 mM, pH = 7, 1 mM MgSO₄) oder Triethanolamin/HCl-Puffer (TEA, 100 mm, pH = 7, 1 mM CaCl₂) und 100 μ L einer Acetophenon-Stammlösung in kP_i- oder TEA-Puffer (12 mg/mL, 100 mM) auf 30 °C erwärmt. Nach Nullpunktssetzung wurden 100 μ L einer NADPH-Stammlösung in kP_i- oder TEA-Puffer (Tetranatriumsalz, 1.3 mg/mL, 1,8 mM) zugegeben und ca. zwei Minuten lang kurz inkubiert. Zuletzt wurden 10 μ L einer Enzymlösung hinzugefügt und alles mit einem kleinen Spatel gründlich durchmischt. Sofort wurde dann die lineare Abnahme der Absorption bei 340 nm aufgezeichnet, um die volumetrische Aktivität automatisch mit der Software des verwendeten Spektrometers zu berechnen. Wenn während der Messung keine Linearität erzielt wurde, wurde die Enzymlösung mit dem entsprechenden Puffer verdünnt, bis eine lineare Abnahme beobachtet wurde.

Assay D (NAD+-abhängige Alkoholdehydrogenasen)

In einer 1-mL-Quarzküvette, die in ein temperiertes Shimadzu UV 1800 Photometer gestellt wurde, wurden 790 μ L Kaliumphosphatpuffer (kP_i, 100 mM, pH = 7, 1 mM MgSO₄) und 100 μ L einer Ethanol-Stammlösung in kP_i-Puffer (4.6 mg/mL, 100 mM) auf 30 °C erwärmt. Nach Nullpunktssetzung wurden 100 μ L einer NAD⁺-Stammlösung in kP_i-Puffer (Natriumsalz, 1.0 mg/mL, 1.5 mM) zugegeben und ca. zwei Minuten lang kurz inkubiert. Zuletzt wurden 10 μ L einer Enzymlösung hinzugefügt und alles mit einem kleinen Spatel gründlich durchmischt. Sofort wurde dann die lineare Zunahme der Absorption bei 340 nm aufgezeichnet, um die volumetrische Aktivität automatisch mit der Software des verwendeten Spektrometers zu berechnen. Wenn während der Messung keine Linearität erzielt wurde, wurde die Enzymlösung mit kP_i-Puffer verdünnt, bis eine lineare Abnahme beobachtet wurde.

6.II.3 Reaktionsevaluierung Organokatalyse

GC-Retentionszeiten relevanter Verbindungen (GC-MS Analyse)

OPTIMA[®] 5MS–0.25 μ m (*Macherey-Nagel*) 30 m * 0.25 mm, Trägergas: He; Temperatur: halte 60 °C für 1 min, dann mit 15 °C/min auf 185 °C, dann mit 120 °C/min auf 280 °C halte 280 °C für 5.0 min; injection mode: split; gas flow 1 mL/min, zone temperatures = injector: 250 °C, transfer line 280 °C, Ionenquelle: 230 °C.

Verbindung	Retentionszeit [min]
О 194а	3.9
(^N) 130	5.4
CO ₂ H 209	7.1
0 205sa	8.2
	9.4
0 0 205pb	9.8
0 207a	9.8
207b	10.6
0 0 215	10.9

Tabelle 6: Retentionszeiten der für die "Reaktionsevaluierung Oragnokatalyse" relevanten Verbidnungen.

Optimierung der Eintopf-Ethersynthese

GC-MS-basierte Ausbeutebestimmung aus Reaktionsansätzen (Analytische Vorschrift A)

Für die GC-MS-basierte Bestimmung von Gehalten aus Reaktionsansätzen wurde zunächst die Masse des entsprechenden Ansatzes bestimmt. Dann wurde eine definierte Masse des Ansatzes (normalerweise 2–6 mg) in 1 mL 2-Propanol mit 1 mg/mL Dodecan gelöst. Anschließend wurde ein GC-MS-Chromatogramm aufgenommen, aus dem das Integralverhältnis von Analyt/Dodecan bestimmt wurde. Unter Verwendung einer zuvor bestimmte Kalibrierkurve, die den Bereich der zu messenden Werte abdeckt, wurde dieses Verhältnis dann zur Berechnung der Masse des Analyten in der entnommenen Probe verwendet. Abschließend wurde die Masse des Analyten innerhalb des Gesamtansatzes anhand des Gesamtgewichts des Ansatzes bestimmt, was anschließend die Berechnung der entsprechenden GC-MS-basierten Ausbeute ermöglichte. Die Messpunktermittlung erfolgte in Dreifachbestimmung.

Primäre Alkohole: Ausbeuteoptimierung

Die Ansätze zur Optimierung der Ausbeute der Eintopf-Ethersynthese unter Verwendung primärer Alkohole wurden analog zur **Allgemeinen Vorschrift G.2** mit entsprechend unterschiedlichen Benzylalkoholbeladungen erstellt. Die Gehaltbestimmung erfolgte gemäß der *analytischen Vorschrift A* für die GC-MS-basierte Ausbeutenbestimmung aus Reaktionsansätzen.

Sekundäre Alkohole: Ausbeuteoptimierung

Die Ansätze zur Optimierung der Ausbeute der Eintopf-Ethersynthese unter Verwendung sekundärer Alkohole wurden analog zur Allgemeinen Vorschrift H mit entsprechend unterschiedlichen 2-Hexanolbeladungen erstellt. Die Ausbeutenbestimmung erfolgte gemäß der *analytischen Vorschrift A* für die GC-MS-basierte Ausbeutenbestimmung aus Reaktionsansätzen.

Primäre Alkohole: Einfluss der Benzoesäurebeladung und der Derivatnutzung

Zur Bestimmung des Einflusses der Benzoesäurebeladung sowie verschiedener Benzoesäurederivate wurden Ansätze gemäß der **Allgemeinen Vorschrift G.2** mit 6.5 Äquivalenten BnOH **206a** erstellt und die Ausbeute gemäß der *analytischen Vorschrift A* für die GC-MS-basierte Ausbeutenbestimmung aus Reaktionsansätzen nach 60 h bei 45 °C bestimmt.

Sekundäre Alkohole: Einfluss der Benzoesäurebeladung und der Derivatnutzung

Zur Bestimmung des Einflusses der Benzoesäurebeladung sowie verschiedener Benzoesäurederivate wurden Ansätze gemäß der **Allgemeinen Vorschrift H** mit 7.0 Äquivalenten 2-HexOH **206b** erstellt und die Ausbeute gemäß der *analytischen Vorschrift A* für die GC-MS-basierte Ausbeutenbestimmung aus Reaktionsansätzen nach 80 h bei 45 °C bestimmt.

Mechanistische Untersuchungen

DABCO-Abhängigkeit der Bildung des Benzoesäureesters 215

In einem 1.5 mL-Vial mit Teflondeckel wurde Benzoesäure (**209**, 5 mg, 0.04 mmol, 20 Mol%) in trockenem THF (0.1 mL) gelöst. Anschließend wurde Allylalkohol **194a** (20 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Nun wurde die Lösung entweder direkt auf 45 °C erwärmt oder es wurde zuvor DABCO (**130** 2 mg, 0.02 mmol, 10 mol- %) hinzugegeben. Nach 5 h bei 45 °C wurde die Reaktionslösung *via* GC-MS analysiert mit dem Ergebnis, dass nur in Anwesenheit von DABCO (**130**) der Benzoesäureester **209** gebildet worden war.

DABCO-Abhängigkeit der Bildung des 2-Hexylethers 205sa

In einem 1.5 mL-Vial mit Teflondeckel wurde Ester **215** (10 mg, 50 µmol, 1.0 Äq.) in 2-Hexanol (**206b**, 41 mg, 0.39 mmol, 8.0 Äq.) gelöst. Nachdem die Reaktionsmischung für 22 h gerührt wurde, zeigte eine Analyse via GC-MS keine Produktbildung. Deshalb wurde nun eine kleine Menge DABCO (**130**, 0.6 mg, 0.005 mmol, 10 Mol%) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde erneut nach 2 und 5 h *via* GC-MS analysiert. Es zeigte sich eine Produktbildung / eine Eduktabnahme über die Zeit. [Zugabe von 2-Hexanol (**206a**) zu einer stöchiometrischen Mischung aus Benzoesäureester **215** und DABCO (**130**), welche zuvor 30 min in THF inkubiert worden waren, resultierte in vergleichbarere Produktbildung]. Die Reaktion wurde mit analogem Vorgehen mit 100 Mol% Triethylamin als Base wiederholt und nach 14 h analysiert. Es konnte keine Reaktion beobachtet werden.

Bildung des Ammoniumions 214

Zur massenspektrometrischen Detektion des Ammoniumions **214** wurden einmal stöchiometrische Mengen des Benzoesäureester **215** mit DABCO (**130**) sowie einmal Allylalkohol **194a**, DABCO (**130**) mit Benzoesäure (**209**) und einmal ohne Benzoesäure (**209**) in trockenem THF gelöst. Die Konzentration der Vinylketonspezies betrug 0.25 M. Nach 30 min und 2 h wurden die Reaktionschmischungen *via* Massenspektrometrie vermessen. Die Identität

des Kations **214** konnte hierbei durch hochaufgelöste Massenspektrometrie bestimmt werden $[(m/z): [M]^+$ ber. für C₁₁H₁₉ON₂⁺, 195.1492; gef., 195.1490].

Deuterierungsexperimente zum Nachweis eines "Scramblings"

Zur säurefreien Untersuchung eines *Scrambling*phänomens während der organokatalytischen Eintopfsynthese wurde Benzylether **205pb** analog zur **Allgemeinen Vorschrift G.2** dargestellt, wobei deuterierter Paraformaldehyd (**d**-*p*-**156**) genutzt wurde. 2-Hexylacetal **207a** wurde analog zur Vorschrift unter *rac*-3-{[(Hexan-2-yloxy)methoxy]methyl}but-3-en-2-on (**207a**) unter Nutzung von Paraformaldehyd (**d**-*p*-**156**) synthetisiert. In beiden Fällen wurde eine nahezu äquimolare Isotopenverteilung in der allylischen Position und der terminalen Doppelbindung aufgefunden (Ether **d**-**205pb**: allylisch/vinylisch = 46/54; Acetal **d**-**207a** allylisch/vinylisch = 47/53).

6.II.4 Verbindungen und Analytik

6.II.4.1 Vinylketone

Allgemeine Vorschrift Aldol-Kondensation (Allgemeine Vorschrift E)

In einem Rundkolben mit Rührfisch und Rückflusskühler wurde ein Methylketon 197 der Wahl in trockenem THF (500 mL/mol) gelöst und im Anschluss PFA (p-156, 2.0 Äq.), ⁱPr₂NH₂⁺F₃CCO₂ (1 Äq.) und 2–4 Tropfen Trifluoressigsäure hinzugegeben. Die Suspension wurde nun unter Rühren für 2 h auf *Reflux* erhitzt und dann weiterer PFA (p-156, 2 Äq.) hinzugegeben. Im Anschluss wurde die Reaktion über Nacht refluxiert und die Prozedur bei unvollständigem Umsatz wiederholt. Der Ansatz wurde auf RT abgekühlt und über Celite® filtriert. Überschüssiges THF wurde dann im Stickstiffstrom entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen und mit ca. dem gleichen Volumen 1 M NaOH, Wasser, 1 M HCl und gesättiger Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Na₂SO₄, wurde die Probe vorsichtig unter reduziertem Druck aufkonzentriert. Abschließend erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung Falle (*n*-Pentan/Diethylether). Hinweis: Besonders im von elektronendefizitären Vinylketonprodukten 195 erfolggt selbst bei Tieftemperatur-Lagerung leicht zur Polymerisation.

Phenylvinylketon (195c)



Ausbeute: 1.65 g, 12.3 mmol, 25 %. ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.94 (dd, ³J_{7Z,6} = 10.6 Hz, ${}^{2}J_{7Z,7b}$ = 1.6 Hz, 1H, 7z-H), 6.44 (dd, ${}^{3}J_{7E,6}$ = 17.1 Hz, ${}^{2}J_{7E,7a}$ = 1.6 Hz, 1H, 7z-H), 7.16 $(dd, {}^{3}J_{6.7E} = 17.1 Hz, {}^{3}J_{6.7Z} = 10.6 Hz, 1H, 6-H), 7.49 (m, 2H, 2-H, 2'-H), 7.56 - 7.60 (m, 1H, 1H)$ 1-H), 7.93 – 7.98 (m, 2H, 3-H, 3'-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 128.62 (C-2,2⁽/C-3,3⁽)), 128.71 (C-2,2⁽/C-3,3⁽)), 130.20 (C-7), 132.40 (C-6), 132.99 (C-1), 137.28 (C-4), 191.08 (C-5).

1-(4-Methylphenyl)prop-2-en-1-on (195d)



Die Synthese der Verbindung **195d** erfolgte anhand der *allgemeinen* 10^{6} 5^{7} 8^{8} *Vorschrift E.* Die analytischen Daten des Produktes stimmten mit denen der 10^{2} 3^{4} 9^{5} Lliteratur überein.^[361]

Ausbeute: 1.15 g, 7.83 mmol, 55 %. ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.43 (s, 3 H, 10-H), 5.90 (d, J = 10.5 Hz, 1 H, 9_{Z} -H), 6.43 (d, J = 17.1, Hz, 1 H, 9_{E} -H), 7.17 (dd, J = 17.1, 10.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, 1,3/4,6-H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, 1,3/4,6-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.65 (C-10), 128.85 (C-1,3/4,6), 129.32 (C-1,3/4,6), 129.62 (C-9), 132.44 (C-8), 134.80 (C-2/5), 143.84 (C-2/5), 190.55 (C-7).

1-(4-Methoxyphenyl)prop-2-en-1-on (195e)



Die Synthese der Verbindung **195e** erfolgte anhand der *allgemeinen* Vorschrift E. Die analytischen Daten des Produktes stimmten mit denen der Lliteratur überein.^[361, 419]

Ausbeute: 2.96 g, 18.2 mmol, 55 %. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.88 (s, 3H, 8-H), 5.88 (d, ${}^{3}J_{72,6} = 10.5$ Hz, 1H, 7_Z-H), 6.43 (d, ${}^{3}J_{72,6} = 17.1$ Hz, 1H, 7_E-H), 6.96 (d, ${}^{3}J_{2,2';3,3'} = 10.5$ Hz, 1H, 7_Z-H), 6.43 (d, ${}^{3}J_{72,6} = 17.1$ Hz, 1H, 7_E-H), 6.96 (d, ${}^{3}J_{2,2';3,3'} = 10.5$ Hz, 1H, 7_Z-H), 6.43 (d, ${}^{3}J_{72,6} = 17.1$ Hz, 1H, 7_E-H), 6.96 (d, ${}^{3}J_{2,2';3,3'} = 10.5$ Hz, 1H, 7_Z-H), 6.43 (d, ${}^{3}J_{72,6} = 17.1$ Hz, 1H, 7_E-H), 6.96 (d, ${}^{3}J_{2,2';3,3'} = 10.5$ Hz, 1H, 7_Z-H), 6.43 (d, ${}^{3}J_{72,6} = 17.1$ Hz, 1H, 7_E-H), 6.96 (d, ${}^{3}J_{2,2';3,3'} = 10.5$ Hz, 1H, 7_Z-H), 6.96 (d, ${}^{3}J_{2,2';3,3'} = 10.5$ Hz, 1H, 7_E-H), 7_{E}-H, 1H, 7_{E}-H), 7_{E}-H, 7_{E}-H), 7_{E}-H 8.5 Hz, 2H, 2,2'-H), 7.18 (dd, ${}^{3}J_{6,7E} = 17.1$, ${}^{3}J_{6,7Z} = 10.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.97 (d, ${}^{3}J_{3,3':2,2'} = 8.5$ Hz, 2H, 3,3'-H); 13 C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 55.64 (C-8), 114.03 (C-2,2'), 129.31 (C-7), 130.45 (C-4), 131.18 (C-3,3'), 132.38 C-6), 163.73 (C-1), 189.42 (C-5).

1-Cyclohexylprop-2-en-1-on (195f)

Die Synthese der Verbindung **195f** erfolgte anhand der *allgemeinen* $1 \int_{3}^{2} Vorschrift E.$ Die analytischen Daten des Produktes stimmten mit denen der Lliteratur überein.^[361]

Ausbeute: 1.23 g, 8.86 mmol, 35 %. ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.06 – 1.47 (m, 5 H, Cy-H), 1.63 – 1.86 (m, 5 H, Cy-H), 2.54 – 2.71 (m, H, Cy-H), 5.75 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, 3_{*Z*}-H), 6.26 (d, *J* = 17.3 Hz, 1 H, 3_{*E*}-H), 6.43 (dd, *J* = 17.5, 10.5 Hz, 1 H, 2-); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 25.83 (C-Cy), 26.03 (C-Cy), 28.69 (C-Cy), 48.36 (C-Cy), 127.79 (C-3), 135.12 (C-2), 203.61 (C-1).

1-(4-Bromphenyl)prop-2-en-1-on (195g)

Ausbeute: 540 mg g, 2.39 mmol, 10 %. ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.96 (d, J = 10.5 Hz, 1 H, 9_{*Z*}-H), 6.45 (d, J = 17.1 Hz, 1 H, 9_{*E*}-H), 7.11 (dd, J = 17.1, 10.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, 1,3/4,6-H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, 1,3/4,6-H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 128.16 (C-1,3/4,6), 130.20 (C-1,3/4,6), 130.63 (C-9), 131.97 (C-8), 131.98 (C-2,5), 136.03 (C-2,5), 189.96 (C-7).

1-(4-Nitrophenyl)prop-2-en-1-on (195h)

Die Synthese der Verbindung **195h** erfolgte anhand der *allgemeinen* Vorschrift E. Die analytischen Daten des Produktes stimmten mit denen der Lliteratur überein.^[361]

Ausbeute: 280 mg, 1.58 mmol, 11 %. ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.07 (d, J = 10.5 Hz, 1H, 9_{*z*}-H), 6.49 (d, J = 17.2 Hz, 1H, 9_{*E*}-H), 7.13 (dd, J = 17.2, 10.5 Hz, 1 H, 8-H), 8.03 – 8.12 (m, 2 H, 1,3/4,6-H), 8.31 – 8.38 (m, 2 H, 1,3/4,6-H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 123.88 (C-1,3/4,6), 129.64 (C-1,3/4,6), 131.98 (C-8/9), 132.11 C-8/9, 142.03 (C-2/5), 150.28 (C-2/5), 189.67 (C-7).

1-(2-Nitrophenyl)prop-2-en-1-on (195i)



Die Synthese der Verbindung 195i erfolgte anhand der allgemeinen Vorschrift E. Die analytischen Daten des Produktes stimmten mit denen der Lliteratur überein.^[361]

Ausbeute: 750 mg, 4.23 mmol, 30 %. ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.84 (d, J = 17.7 Hz, 1 H, 9_7 -H), 6.04 (d, J = 10.6 Hz, 1 H, 9_F -H), 6.64 (dd, J = 17.7, 10.7 Hz, 1 H, 8-H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 1/4-H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1 H, 2/3-H), 7.75 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, 2/3-H) H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, 1/4-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 124.39 (C-1/4), 128.87 (C-1/4), 130.74 (C-2/3), 131.12 (C-9), 134.05 (C-2/3), 135.48 (C-1), 136.56 (C-8), 146.87 (C-6), 193.32 (C-7).

Benzylvinylketon (195j)



⁸ $\int_{10}^{10} \int_{10}^{6} \int_{10}^{0}$ Die Verbindung **195j** wurde in Anlehnung an eine Vorschrift aus der Literatur hergestellt:^[362] In einem 250 mL *Schlenk*-Kolben wurde Fe(acac)₃ (00 mg 0.25 mmg 7 Mg/() in trockenem THE (50 mL colöst. Nach Die Verbindung 195j wurde in Anlehnung an eine Vorschrift aus der (90 mg, 0.25 mmol, 7 Mol%) in trockenem THF (50 mL gelöst. Nach

Kühlen der Lösung auf -78 °C, wurde Vinylmagnesiumbromid (9.45 mL, 1.00 mol/L, 9.45 mmol, 2.50 Äq.) innerhalb von 10 Minuten hinzugetropft. Die tiefschwarze Ferrat-Lösung wurde für 15 min bei -78 °C gerührt, bevor Phenylessigsäurechlorid (0.50 mL 3.78 mmol, 1 Äq.) in trockenem THF (5 mL) innerhalb von 1 h geleichmäßig eingegeben wurde. Anschließend wurde für weitere 15 min bei -78 °C gerührt. Unter starkem Rühren wurden zum quenchen der Reaktionslösung 10 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung innerhalb von 10 min gleichmäßig hinzugegeben, ohne dass die Temperatur signifikant anstieg (wichtig zur Vermeidung der Bildung von alkoholischen Produkten). Das Kältebad wurde entfernt und weitere 5 mL gesättigte NH₄Cl-Lösung innerhalb von 5 min gleichmäßig hinzugegeben. Nachdem für weitere 15 min stark gerührt wurde, erfolgte die Überführung in einen Scheidetrichter mit der Zugabe von 30 mL gesättigter Kochsalzlösung. Die abgetrennte wässrige Phase wurde dreifach mit Diethylether extrahiert (ggf. unter Zugabe von wenig weiterer Kochsalzlösung) und alle organischen Phasen im Anschluss mit ca. der Hälfte des Volumens gesättigter Kochsalzlösung vorgetrocknet. Anschließend erfolgte die Trocknung über Na₂SO₄ sowie die vorsichtige Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer. Die Isoaltion des Produktes erfolgte säulenchromatographisch (3 % Diethylether in *n*-Pentan). Die analytischen Daten des erhaltenen Produktes (155 mg, 1.06 mmol, 28 %) stimmten mit jenen aus der Literatur überein.[420]

Ausbeute: 155 mg, 1.06 mmol, 28 %. ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.88 (s, 2 H, 1-H), 5.83 (dd, J = 10.5 Hz, 1 H, 4_Z-H), 6.31 (d, J = 17.5 Hz, 1 H, 4_E-H), 6.41 (dd, J = 17.5, 10.5 Hz, 1H, 3-H), 7.16 – 7.39 (m, 5 H, Ar-H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 47.33 (C-1), 127.13 (C-5/8), 128.85 (C-6,10/7,9), 129.04 (C-4), 129.59 (C-6,10/7,9), 134.21 (C-5/8), 135.76 (C-3), 197.76 (C-2).

6.II.4.2 a-Hydroxymethylierte Vinylketone

Allgemeine Vorschrift Morita-Baylis-Hillman-Reaktion (Allgemeine Vorschrift F)

Lösungsmittelfrei

<u>a) Cracking des *para*-Formaldehyds (**p-156**): *para*-Formaldehyd (1.4 Äq.) und DABCO (0.05 Äq.) wurden mit Ethanol oder 2-Propanol vermengt (2.9 Äq.). Die erhaltene Suspension wurde auf 80 °C in einem Sandbad unter Rühren erhitzt, bis eine völlig klare Lösung erhalten worden war (niedrigere Temperaturen sind möglich, verlangsamen aber den Prozess).</u>

<u>b) MBH-Reaktion:</u> Anschließend wurde die alkoholische Lösung auf 0 °C abgekühlt und ein Vinylketon **195** der Wahl wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und gerührt, bis voller Umsatz des Vinylketons **195** erreicht wurde oder der Umsatz stoppte (für flüchtige Verbindungen wird die Analyse *via* GC-MS empfohlen). Die Aufreinigung des gesamten Ansatzes erfolgte säulenchromatographisch durch direktes Aufbringen des Ansatzes auf die dafür vorgesehene Chromatographiesäule.

Verdünnt

<u>a) Cracking des *para*-Formaldehyds (**p-156**): *para*-Formaldehyd (1.40 Äq.) und DABCO (0.05 Äq.) wurden mit 2-Propanol (1.40 Äq.) und THF (0.30 mol/L bezogen auf das eingesetzte Vinylketon **195**) vermengt. Die erhaltene Suspension wurde auf 80 °C in einem Sandbad unter Rühren erhitzt, bis eine völlig klare Lösung erhalten worden war (niedrigere Temperaturen sind möglich, verlangsamen aber den Prozess).</u>

<u>b) MBH-Reaktion:</u> Anschließend wurde die alkoholische Lösung auf 0 °C abgekühlt und ein Vinylketon **195** der Wahl wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und gerührt, bis voller Umsatz des Vinylketons **195** erreicht wurde oder der Umsatz stoppte (für flüchtige Verbindungen wird die Analyse *via* GC-MS empfohlen). Die Aufreinigung des gesamten Ansatzes erfolgte säulenchromatographisch durch direktes Aufbringen des Ansatzes auf die dafür genutzte Vorrichtung.

3-(Hydroxymethyl)but-3-en-2-on (194a)

Die Verbindung 194a wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift F - $4 \xrightarrow{1}_{3} \xrightarrow{2}_{1}$ OH Lösungsmittelfrei hergestellt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (50 % Diethylether in n-Pentan). Aufgrund der Flüchtigkeit des Produktes wurde das Lösungsmittel vorsichtig unter reduziertem Druck entfernt (Rotationsverdampfer, 35 °C, minimaler Druck 960 mbar. Dann langsame Drucksenkung bis lösungsmittelfrei). Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.^[352] Ausbeute: 201 mg, 2.01 mmol, 85 %, $R_F = 0.29$ (50 % Essigsäureethylester in Petrolether); IR (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 3413, 2997, 2927, 2871, 1735, 1664, 1630, 1429, 1368, 1317, 1300, $1231, 1130, 1047, 1027, 969, 946, 779, 726, 706, 668; {}^{1}$ H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.34 (s, 3 H, 4-H), 2.64 (s, 1 H, OH), 4.29 (s, 2 H, H-1), 6.03 (s, 1 H, 2'-H_a), 6.11 (s, 1 H, 2'-H_b).; ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.04 (C-4), 62.28 (C-1), 126.25 (C-2'), 147.30 (C2), 200.52 (C3); **MS** (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) = 100 (>5) [M⁺], 85 (100) [M-Me], 57 (9) [C3 H5O⁺]; **HRMS** (C₅H₉O₂): ber. 101.0603, gef. 101.0597.

2-(Hydroxymethyl)pent-1-en-3-on (194b)

Die Verbindung 195b wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift F -⁵ $\overset{1}{4}$ ² $\overset{1}{OH}$ Lösungsmittelfrei hergestellt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (50 % Diethylether in *n*-Pentan). Aufgrund der Flüchtigkeit des Produktes wurde das Lösungsmittel vorsichtig unter reduziertem Druck entfernt (Rotationsverdampfer, 35 °C, minimaler Druck 960 mbar. Dann langsame Drucksenkung bis lösungsmittelfrei). Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.^[352] Ausbeute: 167 mg, 1.46 mmol, 73 %. $R_F = 0.20$ (50 % Diethylether in *n*-Pentan); IR (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = ; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.12 (t, ³J_{5.4} = 7.3 Hz, 3 H, 5-H), 2.32 (t, ³J_{0H,1} = 6.5 Hz, 1 H, OH), 2.76 (q, ³J_{4.5} = 7.3 Hz, 2 H, 4-H), 4.33 (d, ³J_{1.0H} = 6.2 Hz, 2 H, 1-H), 5.99 (s, 1 H, 2'-H_a), 6.12 (s, 1 H, 2'-H_b); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.19 (C-5), 31.16 (C-4), 62.83 (C-1), 124.89 (C-2⁺), 146.81 (C-2), 203.18 (C-3); MS (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) = 113 (>5) [M-H⁺], 99 (>5) [M-Me⁺], 85 (100) [C₄H₅O₂⁺], 57 (30) $[C_{3}H_{5}O^{+}]$; **HRMS** (C₆H₁₁O₂): ber. 115.0754, gef. 115.0753.

2-(Hydroxymethyl)-1-phenylprop-2-en-1-on (194c)

Die Verbindung 194c wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift F -Verdünnt hergestellt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (30 % Diethylether in *n*-Pentan). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt

als farblose Flüssigkeit erhalten.^[352]

Ausbeute: 102 mg, 0.63 mmol, 83 %. $R_F = 0.34$ (50 % Diethylether in *n*-Pentan); **IR** (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 3418, 2929, 2866, 1724, 1649, 1597, 1578, 1448, 1396, 1321, 1227, 1176, 1066, 1028, 1002, 978, 817, 714, 696 ; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.43 (t, ³J_{OH1}) = 6.3 Hz, 1 H, OH), 4.51 (d, ${}^{3}J_{OH,1} = 6.3$ Hz, 2 H, 1-H), 5.83 (s, 1 H, 2'-H a), 6.16 (s, 1 H, 2'-H b), 7.46 (t, ${}^{3}J_{6,8,7,5,9} = 7.7$ Hz, 2 H, 6-H/8-H), 7.57 (t, ${}^{3}J_{7,6,8} = 7.4$ Hz, 1 H, 7-H), 7.76 (d, ${}^{3}J_{5,9,6,8}$ = 7.4 Hz, 2 H, 5-H/9-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 63.33 (C-8), 127.52 (C-7), 128.35 (C-2, C-2'), 129.44 (C-3, C-3'), 132.55 (C-1), 137.34 (C-4), 146.18 (C-6), 198.02 (C-5); **MS** (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) = 162 (17) [M⁺], 161 (88) [M-H⁺], 144 (12) $[C_{10}H_8O^+]$, 131 (6) $[C_9H_7O^+]$, 105 (100) $[C_7H_5O^+]$, 77 (80) $[C_6H_5^+]$, 51 (22).

2-(Hydroxymethyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on (194d)



I] Die Verbindung 194d wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift 6 5 4 2 1 OH F – Lösungsmittelfrei hergestellt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (50 % Diethylether in *n*-Pentan). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das

Produkt als farbloser Feststoff erhalten (92 mg, 0.48 mmol, 78 %).

II] Die Verbindung 194d wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift F – Verdünnt hergestellt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (50 % Diethylether in *n*-Pentan). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.[352]

Ausbeute: 340 mg, 1.77 mmol, 88 % (farbloser Feststoff). *R*_{*F*} = 0.12 (50 % Et₂O in *n*-Pentan); **mp** = 46.1-46.8 °C; **IR** (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 3258, 2929, 2852, 1642, 1597, 1507, 1458, 1444, 1420, 1396, 1375, 1319, 1306, 1254, 1195, 1163, 1115, 1052, 1025, 1014, 976, 928, 883, 792, 734, 640, 598, 505, 487; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.50 (s, 1 H, OH), 3.88 (s, 3 H, 10-H), 4.48 (s, 2 H, 1-H), 5.75 (s, 1 H, 2'-H_a), 6.06 (s, 1 H, 2'-H_b), 6.94 (d, ${}^{3}J_{6.8:5.9} = 8.8$ Hz, 2 H, 6-H/8-H), 7.81 (d, ${}^{3}J_{5.9:6.8} = 8.8$ Hz, 2 H, 5-H/9-H); 13 C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 55.65 (C-10), 63.89 (C-1), 113.81 (C-6/C-8), 125.54 (C-2'), 130.02 (C-4), 132.10 (C-5/C-9) 146.53 (C-2), 163.61 (C-7), 196.80 (C-3); **MS** (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) =

192 (>5) [M⁺], 191 (16) [$C_{11}H_{11}O_3^+$], 161 (38) [$C_{10}H_9O_2^+$], 135 (100) [$C_8H_7O_2^+$], 107 (25) [$C_7H_7O^+$], 92 (21), 77 (27) [$C_6H_5^+$]; **HRMS** ($C_{11}H_{13}O_3^+$): ber. 193.0859, gef. 193.0859.

6.II.4.3 Nicht-kommerzielle Alkohole

rac-1-(2-Nitrophenyl)ethan-1-ol (206g)



Die Verbindung **206** wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift mit einige Modifikationen hergestellt. Eine Lösung von *ortho*-Nitroacteophenon (22.00 g, 133.2 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (95 mL) und trockenem Methanol (57 mL) wurde auf -40 °C mit Hilfe eines Kryostaten gekühlt.

Innerhalb von 44 Minuten wurde granuliertes NaBH₄ (2.50 g, 66.6 mmol, 0.5 Äq.) portionsweise hinzugegeben. Anschließend wurde die Temperatur auf –25 °C erhöht. Die Reaktion wurde bei dieser Temperatur gerührt, bis voller Umsatz des Startmaterials dünnschichtchromatographisch festgestellt wurde (ca. 45 min). Um überschüssiges Reduktionsmittel zu quenchen, wurde Aceton (55 mL) langsam hinzugegeben, ohne die Temperatur über –20 °C ansteigen zu lassen. Nachdem der Ansatz im Anschluss auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wurden alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer bei max. 40 °C entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in Essigsäureethylester (160 mL) resuspendiert und dreifach mit Wasser gewaschen (3×80 mL). Nachdem die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet worden was, wurden alle Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde darauf hin mit ausreichender Reinheit ohne weitere Aufreinigung erhalten. Alle analytischen Daten stimmten mit jenen aus der Literatur überein.^[369]

Ausbeute: 21.60 g, 129.2 mmol, 97 % (gelbes Öl). **Reinheit** (qNMR): 97 % ±0.1; **DC** (Et₂O:CH₂Cl₂, 10:90 v/v): $R_f = 0.23$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.58 (d, ³J_{8;7} = 6.4 Hz, 3 H, 8-H), 2.34 (d, ³J_{OH;7} = 3.8 Hz, 1 H, OH), 5.42 (qd, ³J_{7;8} = 6.4 Hz, ³J_{7;OH} = 3.8 Hz, 1 H, 7-H), 7.42 (t, ³J_{4;3,5} = 7,6 Hz, 1 H, 4-H), 7.65 (t, ³J_{5;4,6} = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.84 (d, ³J_{3;4} = 7.9 Hz, 1 H, 3-H), 7.90 (d, ³J_{6;5} = 8.2 Hz, 1 H, 6-H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.32 (C-3), 65.68 (C-7), 124.42 (C-6), 127.69 (C-3), 128.23 (C-4), 133.74 (C-5), 141.02 (C-2), 147.95 (C-1); **IR** (ATR Film): 3359, 2985, 2934, 1613, 1510, 1448, 1340, 1301, 1187, 1108, 1074, 1048, 892, 858, 745, 703, 674, 617, 538 cm⁻¹.

β -1,2,3,4-Tetraacetylglucose (206c)



OH OH OH OH OH OH OH In Anlehnung an Vorschriften von Yu und Chen, Golicnik et al. und Gavel et. al^[366, 367, 421] wurden Glucose (10.0 g, 55.5 mmol, 1.00 Äq.) und Tritylchlorid (15.9 g, 57.2, 1.03 Äq.) in einem 100 ml Schlenk-Kolben unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und in trockenem Pyridin (40 mL)

gelöst. Die Mischung wurde auf 60 °C erwärmt und für 16 h gerührt. Anschließend wurde das Heizbad entfernt und zu der heißen Lösung Essigsäureanhydrid (24.9 mL, 264 mmol, 4.75 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei RT gerührt, bevor sie in mit Essigsäure versetztes Eiswasser (900 mL Eiswasser, 15 mL Essigsäure) unter starken Rühren in einem feinen Strahl gegossen wurde. Die Reaktionsmischung wurde nun gerührt, bis eine Dispersion erhalten wurde (ca. 4 h). Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, und über Nacht bei RT getrocknet. Der pulvrige Filterkuchen wurde danach in 900 mL Eiswasser für 4 h gerührt, dann erneut abfiltriert und mit der erhaltenen Mutterlauge gewaschen. Das erhaltene Rohprodukt wurde zur weiteren Aufreinigung aus Ethanol umkristallisiert. Der erhaltene Feststoff wurde abschließend abfiltriert und mit wenig kaltem Ethanol gewaschen. Das farblose Produkt wurde als einzelnes Anomer mit guter Reinheit erhalten (18.6 g, 31.4 mmol, 57 %).

Zur Entschützung des primären Alkohols wurden in einem 100 mL Rundkolben das tritylierten Produkt (7.00 g, 11.9 mmol, 1 Äq.) mit Essigsäure versetzt (23 mL). Nach Lösung des Eduktes unter vorsichtigem Erwärmen, wurde die Lösung zügig auf 10 °C abgekühlt. Anschließend wurde 33 % Bromwasserstoff in Essigsäure (2.3 mL, 13 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben und die Lösung unter starker Feststoffbildung für 45 Sekunden gerührt. Das freigesetzte Triphenylbromid wurde sofort durch filtration entfernt, wobei das Filtrat im Auffanggefäß sofort in Eiswasser (70 mL) gegossen wurde. Die erhaltene wässrige Phase wurde 5x mit Dichlormethan extrahiert. Die erhaltenen organischen Phasen wurde vereint zweimal mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde ein öliges Produkt erhalten, welches zum Teil auskristallisierte. Der Feststoff wurde auf ein Filterpapier verbracht und mit etwas Wasser und danach mit Diethylether gewaschen. Das Produkt wurde als einzelnes (β -)Anomer in zufriedenstellender Reinheit erhalten (1.67 g, 4.79 mmol, 40 %). Die analytischen Daten befanden sich in Übereinkunft mit denen der Originalzitationen.

Ausbeute: 1.67 mg, 4.79 mmol, 40 % (farbloser Feststoff). ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.03 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.11 (s, 3H), 2.22 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 1 H), 3.58 (ddd, *J* = 12.8, 5.9, 4.2 Hz, 1 H), 3.64 (m, 1H), 3.77 (ddd, *J* = 12.8, 8.3, 2.2 Hz, 1 H), $5.03 - 5.19 \text{ (m, 2 H)}, 5.31 \text{ (t, } J = 9.5 \text{ Hz}, 1 \text{ H)}, 5.73 \text{ (d, } J = 8.3 \text{ Hz}, 1 \text{ H)}; {}^{13}\text{C-NMR} (151 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3): \delta \text{ [ppm]} = 20.67, 20.71, 20.74, 20.92, 60.94, 68.29, 70.52, 72.74, 75.03, 91.84, 169.21, 169.40, 170.22, 170.38.$

Di-tert-Butylcarbinol (206e)

Analog zu einer Literaturvorschrift^[368] wurde in einen *Schlenk*-Kolben wurde ${}^{9}_{4} \rightarrow {}^{1/2}_{7} \rightarrow {}^{4}_{6}$ unter Stickstoffatmosphäre *tert*-Butyllithium in *n*-Pentan (6.25 mL, 0.80 mol/L, ${}^{8}_{7} \rightarrow {}^{6}_{6}$ 5.00 mmol, 1.10 Äq.) vorgelegt. Nach Kühlen der Lösung auf –78 °C wurde tropfenweise Pivalaldehyd (0.5 mL, 4.7 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (3.4 mL) hinzugegeben, ohne dass die Temperatur –70 °C überstieg. Nach erfolgter Zugabe wurde der Ansatz durch Tauschen des Kältebades auf 0 °C erwärmt und für weitere 45 Minuten gerührt. Zuletzt wurde das Kältebad entfernt und dem Ansatz innerhalb von 20 Minuten erlaubt auf Raumtemperatur aufzuwärmen. Der Ansatz wurde durch tropfenweise Zugabe einer 15 % Kaliumcarbonat-Lösung (3.2 mL) gequenched und die Phasen getrennt. Nach dreifacher Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether wurden alle organischen Phasen vereint und über MgSO4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (2 % EtOAc in Petrolether). Die analytischen Daten stimmen mit jenen der Literatur überein.^[422]

Ausbeute: 506 mg, 3.51 mmol, 77 % (farbloses Öl mit latschenkieferartigem Geruch). ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.02 (s, 18 H, 4–9-H), 1.53 (d, ³*J*_{OH/2} = 5.8 Hz, 1 H, OH), 2.99 (d, ³*J*_{2/OH} = 5.7 Hz, 1 H, 2-H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.80 (C-4–9 37.48 (C-1,3), 85.92 (C-2).

rac-tert-Butyl-iso-propylcarbinol (206f)

Analog zu einer Literaturvorschrift^[368] wurde in einen *Schlenk*-Kolben wurde ${}^{6} \rightarrow {}^{1} \rightarrow {}^{2} \rightarrow {}^{4}$ unter Stickstoffatmosphäre *tert*-Butyllithium in *n*-Pentan (44.8 mL, 0.80 mol/L, 35.8 mmol, 1.10 Äq.) vorgelegt. Nach Kühlen der Lösung auf –78 °C wurde tropfenweise Isobutanal (3.00 mL, 32.6 mmol, 1 Äq.) in Diethylether (20.0 mL) hinzugegeben, ohne dass die Temperatur –70 °C überstieg. Nach erfolgter Zugabe wurde der Ansatz durch Tauschen des Kältebades auf 0 °C erwärmt und für weitere 45 Minuten gerührt. Zuletzt wurde das Kältebad entfernt und dem Ansatz innerhalb von 20 Minuten erlaubt auf Raumtemperatur aufzuwärmen. Der Ansatz wurde durch tropfenweise Zugabe einer 15 % Kaliumcarbonat-Lösung (22.5 mL) gequenched und die Phasen getrennt. Nach dreifacher Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether wurden alle organischen Phasen vereint und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt. Die analytischen Daten stimmen mit jenen der Originalliteratur überein.

Ausbeute: 3.23 g, 24.8 mmol, 70 % (farbloses Öl mit pfeffrig-latschenkieferartigem Geruch). ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.91 (d, ³J_{4/5,3} = 6.8 Hz, 3 H, 4/5-H), 0.94 (s, 9 H, 6,7,8-H), 1.00 (d, ³*J*_{4/5.3} = 7.0 Hz, 3H, 4/5-H), 1.30 (s, 1H, OH), 1.95 (m_c, 1H, 3-H), 3.10 (s, 1 H, 2-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.62 (C-4/5), 23.78 (C-4/5), 26.86 (C 6,7,8), 28.96 (C-3), 35.94 (C-1), 83.66 (C-2).

6.II.4.4 Multikomponenten-Veretherungssequenz

3,3'-[Oxybis(methylen)]bis(but-3-en-2-on) (208)



In einem Vial mit einem gasdichten Deckel und einem Mol%) und trockenes THF (1 mL) vorgelegt. Der Ansatz wurde auf

70 °C für 10 Minuten erhitzt, bevor Methylvinylketon (195a) (500 µL, 415 mg, 5.92 mmol, 1.00 Äg.) bei Raumtemperatur hinzugegeben wurde. Nach Anlegen einer Argonatmopshäre wurde die Reaktionsmischung für weitere 14 h bei 70 °C gerührt. Am Ende der Reaktionszeit wurde eine klare Lösung erhalten. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (25 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 160 mg, 0.88 mmol, 30 % (farbloser Feststoff). Reinheit (qNMR): 95 % ±0.7; mp: 42.4–43.4 °C; **DC** (*n*-Pentan:Et₂O, 60:40 v/v): $R_f = 0.31$; ¹**H-NMR**^[260] (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.36 (s, 6 H, 4-H), 4.24 (s, 4 H, 1-H), 6.09 (s, 2 H, 2'a-H), 6.16 (s, 2 H, 2'b-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.10 (C-4), 68.62 (C-1), 125.70 (C-2'), 145.28 (C-2), 198.89 (C-3); IR (ATR Film): 2934, 2866, 1715, 1665, 1628, 1469, 1427, 1377, 1292, 1231, 1152, 1094, 1041, 967, 953, 594, 580, 528 cm⁻¹; **HRMS** (*m/z*): [M+H]⁺ ber. für C₁₀H₁₄O₃Na⁺, 205.08352; gef., 205.08336.

2-Methylen-3-oxobutylbenzoat (215)



Zu einer Lösung von Benzoesäureanhydrid (136 mg, 0.6 mmol, 6 11 1.2 Äq.) in trockenem THF (0.5 mL) wurden 3-(hydroxymethyl)-but-3-en-2-one^[419] (**194a**, 50 mg, 0.5 mmol, 1 Äq.) und Triethylamin (51 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Die

Mischung wurde für 12 h gerührt, wonach 2 mL Dichlormethan hinzugegeben wurden. Im

Anschluss wurde Celite® hinzugegeben und alle flüchtigen Bestandteile entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch als weisser Feststoff isoliert (10 % EtOAc in Petrolether). Die analytischen Daten waren in Übereinkunft mit Literaturwerten.^[423]

Ausbeute: 59 mg, 0.3 mmol, 56 %. ¹H-NMR (600 MHz, CD₆Cl₆): δ [ppm] = 1.78 (s, 3 H), 5.06 (s, 2 H), 5.45 (s, 1 H), 5.56 (s, 1 H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.10 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 7.7 Hz, 2 H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.06, 62.57, 126.61, 128.60, 129.83, 130.06, 133.32, 143.55, 166.17, 198.19.

Eintopf-Ethersynthese unter Nutzung primärere Alkohole 1. Generation (Allgemeine Vorschrift G.1)

In einem Vial mit gasdichtem Schraubdeckel und Magnetrührstäbchen ($V_{batch} \le 6 \text{ mL}$) oder einem Schlenk-Rohr mit Septum und Magnetrührstäbchen (Vhatch >7mL) wurden para-Formaldehyd (p-156, 1.4 Äq.), DABCO (130, 0.05 Äq., 5 Mol%) und ein primärer Alkohol der Wahl (3.0 Äq.) gemischt. Im Falle von festen Alkoholen, wurden diese im Verlauf der Prozedur aufgeschmolzen (siehe unten) oder es wurden minimale Mengen an Lösungsmitteln wie in den individuellen Prozeduren beschrieben hinzugesetzt. Sofern nicht anders angegeben, wurde die erhaltene Reaktionsmischung unter Stickstoff auf 80 °C erhitzt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Diese wurde im Anschluss auf 0 °C gekühlt, sofern ein flüssiger Zustand erhalten blieb, bevor ein gewünschtes Vinylketon 195 (1.0 Äq.) zugegeben wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß erneut mit Stickstoff geflutet und verschlossen und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur für durchschnittlich 3 h gerührt. Nach vollständiger Morita-Baylis-Hillman-Reaktion (MBH-Reaktion) wurde der Ansatz auf 45 °C erwärmt bis voller Umsatz des MBH-Produktes 194 via DC oder GC-MS detektiert werden konnte (normalerweise ca. 15 h). Abschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch unter direkter Auftragung gereinigt. (Anmerkung: Eine Verringerung der Ausbeute wurde bei der Anwesenheit größerer Mengen an Luft bemerkt; die Etablierung und Aufrechterhaltung einer Stickstoffatmosphäre verminderte dieses Problem).

Eintopf-Ethersynthese unter Nutzung primärere Alkohole 2. Generation (Allgemeine Vorschrift G.2)

In einem Vial mit gasdichtem Schraubdeckel und Magnetrührstäbchen (V_{batch} < 6 mL) oder einem *Schlenk*-Rohr mit Septum und Magnetrührstäbchen (V_{batch} >7mL) wurden *para*-Formaldehyd (**p-156**, 1.4 Äq.), DABCO (**130**, 0.05 Äq., 5 Mol%) und ein primärer Alkohol der Wahl (5.0–6.0 Äq.) gemischt. Im Falle von festen Alkoholen, wurden diese im Verlauf der Prozedur aufgeschmolzen (siehe unten) oder es wurden minimale Mengen an Lösungsmitteln wie in den individuellen Prozeduren beschrieben hinzugesetzt. Sofern nicht anders angegeben, wurde die erhaltene Reaktionsmischung unter Stickstoff auf 80 °C erhitzt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Diese wurde im Anschluss auf 0 °C gekühlt, sofern ein flüssiger Zustand erhalten blieb, bevor ein gewünschtes Vinylketon 195 (1.0 Äq.) zugegeben wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß erneut mit Stickstoff geflutet und verschlossen und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur für durchschnittlich 6-8 h gerührt. Nach vollständiger Morita-Baylis-Hillman-Reaktion (MBH-Reaktion) wurde Benzoesäure (209, 0.05 Äq., 5 Mol%) hinzugegeben und der Ansatz auf 45 °C erwärmt, bis voller Umsatz des MBH-Produktes via DC detektiert werden konnte (normalerweise ca. 60 h). Abschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch unter direkter Auftragung gereinigt. (Anmerkung: Eine Verringerung der Ausbeute wurde bei der Anwesenheit größerer Mengen an Luft bemerkt; die Etablierung und Aufrechterhaltung einer Stickstoffatmosphäre verminderte dieses Problem).

3-[(Benzyloxy)methyl]but-3-en-2-on (205b)



Der Allgemeinen Vorschrift G.2 folgend, wurde para-Formaldehyd (130, 66 mg, 0.6 mmol, 0.05 Äq., 5 mol-%) gecrackt. Anschließend

wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (195a), 1.00 mL, 0.83 g, 11.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 7 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (209, 72 mg, 0.6 mmol, 0.05 Äq., 5 mol- %) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 64 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (10 % Et₂O in *n*-Pentan). Die analytischen stimmten mit jene aus der Literatur überein.[396, 419]

Ausbeute: 1.81 g, 9.51 mmol, 80 % (farbloses Öl). Reinheit (qNMR): 98 % ±0.5; ¹H-NMR $(600 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3): \delta$ [ppm] = 2.36 (s, 3 H, 4-H), 4.24 (s, 2 H, 1-H), 4.58 (s, 2 H, 5-H), 6.14 (s, 1 H, 2'-H), 6.17 (s, 1 H, 2'-H), 7.27 – 7.32 (m, 1 H, 9-H), 7.32 – 7.38 (m, 4 H, arom.); ¹³C-**NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.14 (C-4), 67.96 (C-1), 73.10 (C-5), 125.75 (C-2'), 127.80 (C-7,11/8,10), 127.84 (C-9), 128.56 (C-7,11/8,10), 138.21 (C-6), 145.46 (C-2), 199.04 (C-3).

3-{[(Benzyloxy)methoxy]methyl}but-3-en-2-on (207b)

$$4 \begin{array}{c} 0 \\ 3 \\ 2' \end{array} \begin{array}{c} 1 \\ 5 \\ 7 \\ 8 \end{array} \begin{array}{c} 6 \\ 12 \\ 7 \\ 8 \end{array} \begin{array}{c} 11 \\ 9 \\ 9 \\ 7 \\ 8 \end{array}$$

para-Formaldehyd (**p-156** 498 mg, 16.6 mmol, 1.40 Äq.) wurde in Benzylalkohol (**206a**, 1.28 g, 11.8 mmol, 1.00 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (130, 66 mg, 0.6 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde

der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (**3a**, 1.00 mL, 0.83 g, 11.8 mmol, 1.00 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktion wurde für 7 h bei Raumtemperatur gerührt bevor für weitere 16 h unter Rühren auf 45 °C erwärmt wurde. Eine analytische Probe wurde säulenchromatographisch gereinigt (10 % Et₂O in *n*-Pentan).

DC (Petrolether:Et2O, 80:20 v/v): $R_f = 0.20$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.36 (s, 3 H, 4-H), 4.34 (t, ⁴*J*_{1;2'a} = 1.5 Hz, 2 H, 1-H), 4.62 (s, 2 H, 6-H), 4.81 (s, 2 H, 5-H), 6.08 (t, ⁴*J*_{2'a:1} = 1.5 Hz, 1 H, 2'a-H), 6.16 (s, 1 H, H-2'b), 7.27 - 7.38 (m, 5 H, arom.); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.08 (C-4), 65.56 (C-1), 69.63 (C-6), 94.47 (C-5), 126.00 (C-2'), 127.81 (C-9), 127.98 (C-7,11/8,10), 128.52 (C-7,11/8,10), 137.86 (C-12), 145.23 (C-2), 198.75 (C-3); IR (ATR Film): 3029, 3063, 2938, 2887, 1672, 1637, 1496, 1455, 1383, 1362, 1303, 1169, 1104, 1042, 1028, 945, 739, 697, 573 cm⁻¹; HRMS (*m/z*): [M+Na]⁺ ber. für C₁₃H₁₆O₃Na⁺, 243.0992; gef., 243.0992.

3-{[(4-Methylbenzyl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205pc)



Der Allgemeinen Vorschrift G.1 folgend, wurde para- 2^{1} 0 5^{6} 11^{10} Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.4 Äq.) in 7 12^{1} 4-Methylbenzylalkohol (868 mg, 7.11 mmol, 3.0 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (130, 13 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq.)

gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (195a), 166 mg, 2.37 mmol, 1 Åq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt bevor der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 16 h erwärmt worden war. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (10 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 258 mg, 1.26 mmol, 53 % (farbloser Feststoff). $R_F = 0.45$ (20 % Diethylether in *n*-Pentan); **mp** = 37.8–38.3 °C; **IR** (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 3020, 2915, 2852, 1668, 1633, 1514, 1444, 1393, 1363, 1310, 1291, 1245, 12000, 1177, 1151, 1098, 1037, 1014, 973, 954, 799, 591, 541, 451; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.35 (s, 3 H, 4-H oder 12-H), 2.35 (s, 3 H, 4-H oder 12-H), 4.22 (s, 2 H, 1-H), 4.54 (s, 2 H, 5-H), 6.13 (s, 1 H, 2'-H_a), 6.16 (s, 1 H, 2'-H _b), 7.16 (d, ${}^{3}J_{8,10;7,11}$ = 7.6 Hz, 2 H, 8,10-H), 7.24 (d, ${}^{3}J_{7,11;8,10}$ = 7.6 Hz, 2 H, 7,11-H); 13 C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.27 (C-12), 26.08 (C-4), 67.79 (C-1), 72.95 (C-5), 125.59 (C-2'), 127.90 (C-7/C-11), 129.20 (C-8/C-10), 135.15 (C-6 or C-12), 137.50 (C-12 oder C-6), 145.54 (C-2), 198.97 (C-3); **MS** (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) = 204 (>5) [M⁺], 121 (100) $[C_{8}H_{9}O^{+}], 105 (59) [C_{8}H_{9}^{+}], 93 (26), 84 (11) [C_{5}H_{8}O^{+}], 77 (21) [C_{6}H_{5}^{+}], 69 (32) [C_{4}H_{5}O^{+}];$ **HRMS** (C₁₃H₁₆O₂Na⁺): ber. 227.1043, gef. 127.1041.

3-{[(4-Methoxybenzyl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205d)



Der Allgemeinen Vorschrift G.2 folgend, wurde para- $2^{+}_{2'}$ 5^{+}_{7} 6^{+}_{7} Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in 4-Methoxybenzylalkohol (1.64 g, 11.8 mmol, 5.00 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (130, 13.3 mg, 0.12 mmol,

0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (195a), 200 µL, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (209, 14.5 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 65 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (7 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 401 mg, 1.82 mmol, 77 %. $R_F = 0.3$ (10 % Diethylether in *n*-Pentan); IR (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 2922, 2852, 1664, 1634, 1615, 1588, 1513, 1467, 1440, 1414, 1398, 1368, 1299, 1243, 1207, 1171, 1151, 1092, 1033, 977, 954, 816, 747, 707, 6235, 589, 553, 510, 527, 491; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.34 (s, 3 H, 4-H), 3.80 (s, 3 H, 12-H), 4.21 (s, 2 H, 1-H), 4.50 (s, 2 H, 5-H), 6.11 (s, 1 H, 2'-H_a), 6.15 (s, 1 H, 2'-H_b), 6.88 (d, ${}^{3}J_{8,10;7,11} =$ 8.5 Hz, 2 H, 8-H/10-H), 7.27 (d, ${}^{3}J_{7,11:8,10} = 8.5$ Hz, 2 H, 7-H/11-H); 13 C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =26.07 (C-4), 55.38 (C-12), 67.67 (C-1), 72.74 (C-5), 113.96 (C-8/C-10), 125.64 (C-2'), 129.41 (C-6), 130.30 (C-7/C-11), 145.55 (C-2), 159.41 (C-9), 198.99 (C-3); MS (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) = 220 (>5) [M+H⁺], 137 (100) [C₈H₉O₂⁺], 121 (64) [C₈H₉O⁺], 109 (18) $[C_7H_9O^+]$, 94 (9), 77 (18) $[C_6H_5^+]$, 69 (21) $[C_4H_5O^+]$; **HRMS** ($C_{13}H_{16}O_3Na^+$): ber. 243.0992, gef. 243.0991.

3-{[(2-Nitrobenzyl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205pe)



Der Allgemeinen Vorschrift G.1 folgend, wurde para-Formaldehyd (p-156, 100 mg, 3.32 mmol, 1.4 Äq.) in 2-Nitrobenzylalkohol (1.09 g, 7.11 mmol, 3.00 Äq.) und 0.6 mL THF bei 80 $^{\circ}\mathrm{C}$ unter Nutzung von DABCO (130, 13 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq.) gecrackt.

Anschließend wurde der Ansatz auf 45 °C gekühlt und Methylvinylketon (195a), 166 mg,

2.37 mmol, 1 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion mit Argon überschichtet und unter Lichtausschluss für 15 h bei 45 °C gerührt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (15 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 230 mg, 0.98 mmol, 41 % (farbloser Feststoff). $R_F = 0.37$ (25 % Et₂O in *n*-Pentan); **mp** = 77.4–77.8 °C; **IR** (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 2908, 1673, 1640, 1619, 1575, 1526, 1446, 1423, 1369, 1334, 1303, 1197, 1143, 1099, 1075, 1024, 977, 938, 860, 794, 726, 683, 617, 578, 478; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.37 (s, 3 H, 4-H), 4.32 (s, 2 H, 1-H), 4.95 (s, 2 H, 5-H), 6.15 (s, 1 H, 2'-H_a), 6.20 (s, 1 H, 2'-H_b), 7.44 (t, ${}^{3}J_{9:8,10}$ = 7.8 Hz, 1 H, 9-H), 7.65 $(t, {}^{3}J_{8:7.9} = 7.6 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, 8 \text{-H}), 7.79 (d, {}^{3}J_{7:8} = 7.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, 7 \text{-H}), 8.06 (d, {}^{3}J_{10.9} = 8.9 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, 10 \text{-H})$ H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.05 (C-4), 68.88 (C-1), 69.65 (C-5), 124.83 (C-10), 125.94 (C-2[•]), 128.20 (C-9) , 128.82 (C-7), 133.73 (C-8), 134.91 (C-6), 145.05 (C-2), 147.55 (C-11), 198.76 (C-3); **MS** (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) = 183 (>5) [C₁₂H₁₃O₂⁺], 152 (8) $[C_7H_6NO_3^+]$, 135 (48) $[C_7H_6NO_2^+]$, 120 (100), 99 (62) $[C_5H_7O_2^+]$, 92 (43), 78 (76), 69 (36) [C₄H₅O⁺]; **HRMS** (C₁₂H₁₅O₄NNa⁺): ber. 258.0737, gef. 258.0737.

3-{[(4-Fluorbenzyl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205pf)



Der Allgemeinen Vorschrift G.1 folgend, wurde para-Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.4 $\ddot{A}q$.) in 4-Fluorbenzylalkohol (896 mg, 7.11 mmol, 3.0 $\ddot{A}q$.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (130, 13 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq.)

gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (195a), 166 mg, 2.37 mmol, 1 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt bevor der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 16 h erwärmt worden war. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (10 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 258 mg, 1.24 mmol, 52 % (farblose Flüssigkeit). $R_F = 0.33$ (25 % Et₂O in *n*-Pentan); **IR** (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 2929, 2866, 1899, 1673, 1604, 1509, 1368, 1298, 1220, 1157, 1086, 1015, 947, 823, 764, 593, 569, 500; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.35 (s, 3 H, 4-H), 4.22 (s, 2 H, 1-H), 4.53 (s, 2 H, 5-H), 6.12 (s, 1 H, 2'a-H), 6.17 (s, 1 H, 2'b-H), 7.02 (t, ^{2/3}J_{8,10:F/7,11} = 8.7 Hz, 2 H, 8-H/10-H), 7.31 (dd, ${}^{3}J_{7,11:8,10}$ = 8.4 Hz, ${}^{4}J_{7,11:F}$ = 5.6 Hz, 2 H, 7-H/11-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.04 (C-4), 67.96 (C-1), 72.38 (C-5), 115.37 (d, ${}^{2}J_{8.10:F} = 21.4$ Hz, C-8/C-10), 125.72 (C-2'), 129.50 (d, ${}^{3}J_{7,11:F} = 8.1$ Hz, C-7/C-11), 134.00 (C-6), 145.41 (C-2), 162.50 (d, ${}^{1}J_{9:F} = 245.6$ Hz), 198.87 (C-3); 19 F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ [ppm]_F [ppm] = -114.80; **MS** (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) = 125 (66) [C₇H₆FO⁺], 109 (100) $[C_7H_6F^+]$, 95 (12) $[C_6H_4F^+]$, 84 (40) $[C_5H_8O^+]$, 69 (52) $[C_4H_6O^+]$; **HRMS** (C₁₂H₁₃O₂FNa⁺): ber. 231.0792, gef. 231.0792.

3-{[(3,4-Dimethoxybenzyl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205pg)



Der Allgemeinen Vorschrift G.1 folgend, wurde para-Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in 3,4-Dimethoxybenzylalkohol (1.20 g, 7.11 mmol, 3.00 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (130, 13 mg, 0.12 mmol,

0.05 Äq.) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (195a), 166 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt bevor der Ansatz unter Rühren auf 40 °C für zusätzliche 14 h erwärmt worden war. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (15 % EtOAc in Petrolether).

Ausbeute: 243 mg, 0.97 mmol, 41 % (farbloser Feststoff), mp = 35.7-36.3 °C: **IR** (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 3083, 3013, 2957, 2866, 1668, 1605, 1584, 1521, 1509, 1469, 1444, 1419, 1376, 1354, 1305, 1290, 1259, 1243, 1197, 1160, 1141, 1076, 971, 949, 916, 866, 810, 767, 745, 723, 643, 575, 516; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.36 (s, 3 H, 4-H), 3.88 (s, 3 H, 12/13-H), 3.89 (s, 3 H, 12/13-H), 4.22 (s, 2 H, 1-H), 4.51 (s, 2 H, 5-H), 6.12 (s, 1 H, 2'a-H), 6.17 (s, 1 H, 2'b-H), 6.83 (d, ${}^{3}J_{8,7}$ = 8.1 Hz, 1 H, 8-H), 6.89 (d, ${}^{3}J_{7,8}$ = 8.1 Hz, 1 H, 7-H), 6.90 (s, 1 H, 11-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 25.96 (C-4), 55.87, 55.95 (C-12/13), 67.64 (C-1), 72.90 (C-5), 111.05, 111.18 (C-8/11), 120.31 (C-7), 125.57 (C-2'), 130.66 (C-6), 145.44 (C-2), 148.73, 149.10 (C-9/10), 198.83 (C-3); **MS** (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) = 250 (>5) $[M^+]$, 167 (100) $[C_9H_{11}O_3^+]$, 151 (72) $[C_9H_{11}O^+]$, 139 (62) $[C_8H_{11}O_2^+]$, 124 (13), 107 (21) [C₇H₇O⁺], 69 (27) [C₄H₅O⁺]; **HRMS** (C₁₄H₁₈O₄Na⁺): ber. 273.1097, gef. 273.1096.

3-[(Allyloxy)methyl]but-3-en-2-on (205ph)



Der Allgemeinen Vorschrift G.1 folgend, wurde para-Formaldehyd (p- $\begin{array}{c} 2 & 1 & 5 \\ \hline & 6 & 6 \\ \hline & 6 & 6 \end{array}$ **156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.4 Äq.) in Allylalkohol (412 mg, 7.11 mmol, 3.0 Äq.) bei 50 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 13 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq.) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT

gekühlt und Methylvinylketon (195a), 166 mg, 2.37 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt bevor der Ansatz unter Rühren auf 40 °C bis zum Erreichen eines vollen Umsatzes erwärmt worden war. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (10 % Diethylether in *n*-Pentan). Das Lösungsmittel wurde

vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt (35 °C, minimaler Druck 960 mbar, Kühlung der Vorlage).

Ausbeute: 116 mg, 0.83 mmol, 35 % (farblose Flüssigkeit). $R_F = 0.70$ (20 % Et₂O in *n*-Pentan); **IR** (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 3082, 2930, 2859, 1679, 1635, 1422, 1389, 1362, 1297, 1078, 1034, 991, 931, 614, 576, 510; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.34 (s, 3 H, 4-H), 4.02 (d, ${}^{3}J_{5,6} = 5.5$ Hz, 2 H, 5-H), 4.18 (s, 2 H, 1-H), 5.18 (d, ${}^{3}J_{7(Z),6} = 10.5$ Hz, 1 H, 7-H_(Z)), 5.28 (d, ${}^{3}J_{7(E),6} = 17.2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, 7-\text{H}_{(E)}), 5.83-5.97 \text{ (m, 1 H, 6-H)}, 6.08 \text{ (s, 1 H, 2'-Ha)}, 6.14 \text{ ($ 2'-H_b); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.05 (C-4), 67.78 (C-1), 71.93 (C-5), 117.16 (C-7), 125.49 (C-2⁺), 134.60 (C-6), 145.50 (C-2), 198.93 (C-3); **MS** (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) = 140 (>5) [M+H⁺], 99 (100) [C₅H₇O₂⁺], 84 (22) [C₅H₈O⁺], 69 (26) [C₄H₅O⁺], 55 (9); **HRMS** (C₈H₁₂O₂⁺): ber. 141.0910, gef. 141.0910.

3-{[(3-Methylbut-2-en-1-yl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205pi)



Der Allgemeinen Vorschrift G.2 folgend, wurde para-Formaldehyd $(\mathbf{p-156}, 100 \text{ mg}, 3.32 \text{ mmol}, 1.40 \text{ Äq.})$ in Prenol (1.02 g, 11.8 mmol, 6 9 5.00 Åq.) bei 70 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 13.3 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der

Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (195a), 200 µL, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (209, 14.5 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äg., 5 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 64 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in n-Pentan). Das Lösungsmittel wurde dabei vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt (35 °C, Kühlung der Vorlage, minimaler Druck 800 mbar). Trockenheit wurde durch Belassen des Kolbens mit schräg aufgelegtem Deckel über Nacht im Abzug erreicht.

Ausbeute: 300 mg, 1.78 mmol, 75 %. $R_F = 0.54$ (20 % Et₂O in *n*-Pentan); IR (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 2975, 2922, 2859, 1675, 1633, 1444, 1374, 1504, 1210, 1080, 1024, 947, 835, 772, 576; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.67 (s, 3 H, 8/9-H), 1.75 (s, 3 H, 8-H/9-H), 2.36 (s, 3 H, 4-H), 4.02 (d, ³*J*_{5,6} = 6.9 Hz, 2 H, 5-H), 4.17 (s, 2 H, 1-H), 5.36 (t, ³*J*_{6,5} = 6.9, 1 H, 6-H), 6.08 (s, 1 H, 2'-H_a), 6.15 (s, 1 H, 2'-H_b).; ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.02 (C-8), 25.76 (C-9), 25.98 (C-4), 67.36 (C-5), 67.46 (C-1), 120.91 (C-6), 125.39 (C-2'), 137.18 (C-7), 145.60 (C-2), 198.93 (C-3).; **MS** (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) = 99 (5) [C₅H₇O₂⁺], 85 (100) $[C_5H_9O^+]$, 69 (26) $[C_4H_5O^+/C_5H_9^+]$, 55 (9) $[C_4H_7^+]$; **HRMS** ($C_{10}H_{16}O_2Na^+$): ber. 191.1043, gef. 191.1042.

3-[(Prop-2-yn-1-yloxy)methyl]but-3-en-2-on (205pj)

Der Allgemeinen Vorschrift G.1 folgend, wurde para-Formaldehyd $4 \xrightarrow{3}{2}^{1} \xrightarrow{5}{6}$ 2'Der Allgemeinen Vorschrift G.1 folgend, wurde para-Formaldehyd (p-156, 100 mg, 3.32 mmol, 1.4 Äq.) in Propargylalkohol (398 mg, 7.11 mmol, 3.0 Äq.) bei 60 °C unter Nutzung von DABCO (130,

13 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq.) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 166 mg, 2.37 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (10 % Diethylether in *n*-Pentan). Das Lösungsmittel wurde *vorsichtig* am Rotationsverdampfer entfernt (35 °C, minimaler Druck 960 mbar, Kühlung der Vorlage).

Ausbeute: 140 mg, 1.01 mmol, 43 % (farblose Flüssigkeit). $R_F = 0.42$ (20 % Et₂O in *n*-Pentan); IR (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 3279, 2859, 2116, 1669, 1633, 1444, 1360, 1297, 1143, 1080, 1031, 947, 678, 562, 499; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.37 (s, 3 H, 4-H), 2.45 (t, ⁴J_{7,5} = 2.4 Hz, 7-H), 4.21 (d, ⁴J_{5,7} = 2.4 Hz, 2 H, 5-H), 4.28 (s, 2 H, 1-H), 6.10 (s, 1 H, 2'-H_a), 6.18 (s, 1 H, 2'-H_b); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.04 (C-4), 58.23 (C-5), 67.61 (C-1), 74.83, 79.55 (C-6/C-7), 126.07 (C-2'), 144.88 (C-3), 198.73 (C-3); MS (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) = 137 (<5) [C₈H₉O₂⁺], 123 (<5) [C₇H₇O₂⁺], 99 (100) [C₅H₇O₂⁺], 69 (12) [C₄H₅O⁺], 55 (12) [C₃H₃O⁺]; HRMS (C₈H₁₁O₂⁺): ber. 139.0754, gef. 139.0753.

3-[(But-3-en-1-yloxy)methyl]but-3-en-2-on (205pk)



Der *Allgemeinen Vorschrift G.1* folgend, wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.4 Äq.) in Homoallylalkohol (512 mg, 7.11 mmol, 3.0 Äq.) bei 50 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 13 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq.) gecrackt. Anschließend wurde der

Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 166 mg, 2.37 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt bevor der Ansatz unter Rühren auf 40 °C bis zum Erreichen eines vollen Umsatzes erwärmt worden war. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (10 % Diethylether in *n*-Pentan). Das Lösungsmittel wurde *vorsichtig* am Rotationsverdampfer entfernt (35 °C, minimaler Druck 960 mbar, Kühlung der Vorlage).

Ausbeute: 159 mg, 1.03 mmol, 44 % (farblose Flüssigkeit). $R_F = 0.55$ (20 % Et₂O in *n*-Pentan); IR (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 3076, 2915, 2859, 1675, 1640, 1430, 1367, 1297, 1143, 1094, 1024, 996, 947, 912, 646, 576; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.25 – 2.43 (m, 5 H, 4-H/6-H), 3.54 (t, ³J_{5,6} = 6.8 Hz, 2 H, 5-H), 4.17 (s, 2 H, 1-H), 5.03 (d, ³J_{8(Z),7} = 10.2 Hz, 1 H, 8_(Z)-H), 5.10 (d, ³J_{8(E),7} = 17.2 Hz, 1 H, 8-H_(E)), 5.74 – 5.88 (m_c, 1 H, 7-H), 6.06 (s, 1 H, 2'-H_a), 6.14 (s, 1 H, 2'-H_b); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.09 (C-4), 34.30 (C-6), 68.43 (C-1), 70.49 (C-5), 116.56 (C-8), 125.40 (C-2'), 135.26 (C-7), 145.57 (C-2), 199.02 (C-3); **MS** (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) = 139 (12) [C₈H₁₂O₂⁺], 113 (100) [C₆H₉O₂⁺], 109 (12), 99 (40) [C₅H₇O₂⁺], 83 (70) [C₅H₇O⁺], 73 (20), 55 (81) [C₄H₇⁺]; **HRMS** (C₉H₁₄O₂Na⁺): ber. 177.0886, gef. 177.0886.

3-[(Cinnamyloxy)methyl]but-3-en-2-on (205pl)



Der Allgemeinen Vorschrift G.2 folgend, wurde para-⁷ 8 13 ⁷ 8 12 ⁹ 10 Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in frisch gesäultem Zimtalkohol (1.60 g, 11.8 mmol, 5.00 Äq.) bei ⁷ 7 8 12 ⁹ 10 7 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 13.3 mg, 0.12 mmol,

0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 200 μ L, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 14.5 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 65 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (7 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 343 mg, 1.59 mmol, 77 % (farbloses Öl/farbloser Feststoff). $\mathbf{R}_F = 0.50$ (20 % Et₂O in *n*-Pentan); **IR** (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 3027, 2915, 2852, 1675, 1633, 1500, 1444, 1367, 1297, 1136, 1080, 1031, 961, 842, 737, 692, 583, 492; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.36 (s, 3 H, 4-H), 4.21 (d, ${}^{3}J_{5,6} = 6.1$ Hz, 2 H, 5-H), 4.25 (s, 2 H, 1-H), 6.13 (s, 1 H, 2'-H_a), 6.17 (s, 1 H, 2'-H_b), 6.30 (dt, ${}^{3}J_{6,7} = 15.9$, ${}^{3}J_{6,5} = 6.1$ Hz, 1 H, 6-H), 6.62 (d, ${}^{3}J_{7,6} = 15.9$ Hz, 1 H, 7-H), 7.24 (t, ${}^{3}J_{11;10,12} = 7.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.31 (t, ${}^{3}J_{10,12;9,13,11} = 7.5$ Hz, 2 H, 10,12-H), 7.39 (d, ${}^{3}J_{9,13;10,12} = 7.5$ Hz, 2 H, 9-H/13-H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 25.96 (C-4), 67.74 (C-1), 71.53 (C-5), 125.52 (C-2'), 125.80 (C-6), 126.51 (C-9/C-13), 127.71 (C-11), 128.55 (C-10/C-12), 132.59 (C-5), 136.67 (C-8), 145.43 (C-2), 198.83 (C-3); **MS** (EI, positive Ion, 70 eV): *m/z* (%) = 216 (>5) [M⁺], 133 (100) [C₉H₉O⁺], 117 (32) [C₉H₉O⁺], 115 (42), 105 (58), 91 (18) [C₇H₇⁺], 77 (15) [C₆H₅⁺], 69 (22) [C₄H₅O⁺]; **HRMS** (C₁₄H₁₆O₂Na⁺): ber. 239.1043, gef. 239.1041.

2-{[(3-Methylbut-2-en-1-yl)oxy]methyl}pent-1-en-3-on (205pm)



Der Allgemeinen Vorschrift G.1 folgend, wurde para-Formaldehyd (**p-156**, 85 mg, 2.8 mmol, 1.4 Äq.) in Prenol 7 9 (612 μ L, 6.03 mmol, 3.00 Äq.) bei 70 °C unter Nutzung von DABCO (130, 23 mg, 0.20 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt.

Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Ethylvinylketon (195b, 169 mg, 2.01 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 20 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan). Das Lösungsmittel wurde vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt (35 °C, minimaler Druck 960 mbar, Kühlung der Vorlage).

Ausbeute: 162 mg, 0.83 mmol, 42 % (farblose Flüssigkeit). $R_F = 0.46$ (10 % Et₂O in *n*-Pentan); **IR** (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 2971, 2936, 2915, 2866, 1675, 1633, 1451, 1374, 1255, 1199, 1087, 1031, 975, 940, 814, 779, 639, 580; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.09 (t, ³J_{5,4} = 7.3 Hz, 3 H, 5-H), 1.66 (s, 3 H, 9/10-H), 1.74 (s, 3 H, 9-H/10-H), 2.72 (q, ${}^{3}J_{4,5}$ = 7.3 Hz, 2 H, 4-H), 4.01 (d, ${}^{3}J_{6,7} = 6.9$ Hz, 2 H, 6-H), 4.17 (s, 2 H, 1-H), 5.35 (t, ${}^{3}J_{7,6} = 6.9$ Hz, 1 H, 7-H), 6.00 (s, 1 H, 2'-H_a), 6.12 (s, 1-H, 2'-H_b); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.26 (C-5), 18.16 (C-9 oder C-10), 25.90 (C-9 oder C-10), 31.27 (C-4), 67.46 (C-6), 67.90 (C-1), 121.09 (C-7), 124.20 (C-2[°]), 137.27 (C-8), 145.22 (C-2), 201.76 (C-3); MS (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) $= 113 (>5) [C_6H_9O_2^+], 98 (9) [C_6H_{10}O^+], 85 (100) [C_5H_9O^+], 69 (71) [C_5H_9^+], 57 (59) [C_3H_5O^+];$ **HRMS** (C₁₁H₁₈O₂Na⁺): ber. 227.1043, gef. 227.1042.

2-[(Benzyloxy)methyl]pent-1-en-3-on (205pn)



Der Allgemeinen Vorschrift G.2 folgend, wurde para- 4° 3° 6° 7° 12° Formaldehyd (**p-156**, 422 mg, 14.1 mmol, 1.40 Äq.) in Benzylalkohol (6.52 g, 60.3 mmol, 6.00 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (130, 113 mg, 1.00 mmol, 0.10 Äq.,

10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Ethylvinylketon (195b, 1.00 mL, 845 mg, 10.1 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (209, 123 mg, 1.00 mmol, 010 Äg., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 64 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 1.53 g, 7.49 mmol, 75 % (farbloses Öl). $R_F = 0.71$ (20 % Et₂O in *n*-Pentan); IR (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 3034, 2978, 2943, 2866, 1633, 1675, 1493, 1451, 1367, 1262, 1206, 1087, 1024, 982, 947, 821, 737, 695, 646, 597, 562, 471; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.10 (t, ${}^{3}J_{5,4}$ = 7.3 Hz, 3 H, 5-H), 2.74 (q, ${}^{3}J_{4,5}$ = 7.3 Hz, 2 H, 4-H), 4.25 (s, 2 H 1-H), 4.58 (s, 2 H, 6-H), 6.08 (s, 1 H, 2'-H_a), 6.16 (s, 1 H, 2'-H_b), 7.29 (m_c, 1 H, 10-H), 7.32 - 7.37 (m, 4 H, 8, 9, 11, and 12-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.29 (C-5), 31.28 (C-4), 68.32 (C-1), 73.10 (C-6), 124.36 (C-2[•]), 127.80 (C-8/C-12), 127.82 (C-10), 128.56 (C-11,13), 138.29 (C-7), 145.04 (C-2), 201.70 (C-3); **MS** (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) = 205 (>5) [M+H⁺], 152 (10), 107 (51) [C₇H₇O⁺], 98 (43) [C₆H₁₀O⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 69 (57) [C₄H₅O⁺], 57 (37) [C₃H₅O⁺]; **HRMS** (C₁₃H₁₆O₂Na⁺): ber. 227.1043, gef. 227.1042.

2-[(Benzyloxy)methyl]-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on (205po)



Der Allgemeinen Vorschrift G.2 folgend, wurde para- $\begin{array}{c} & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & &$ unter Nutzung von DABCO (130, 7 mg, 0.06 mmol,

0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und 4-Methoxyphenylvinylketon (195e, 100 mg, 0.62 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (209, 8 mg, 0.06 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 84 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (8 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 110 mg, 0.39 mmol, 63% (farbloses Öl). $R_F = 0.71$ (40 % Et₂O in *n*-Pentan); IR (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 3062, 3027, 2964, 2915, 2845, 1629, 1596, 1576, 1505, 1472, 1446, 1413, 1366, 1304, 1251, 1209, 1174, 1115, 1023, 976, 952, 917, 843, 731, 695, 645, 627, 609, 562, 515, 465; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.87 (s, 3 H, 10-H), 4.41 (s, 2 H, 1-H), 4.63 (s, 2 H, 11-H), 5.70 - 5.77 (m, 1 H, 2'-H_a), 6.09 - 6.13 (m, 1 H, 2'-H_b), 6.94 (d, ${}^{3}J_{6.8:5.9} =$ 8.8 Hz, 2 H, 6-H/8-H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H, 15-H), 7.32 - 7.40 (m, 4 H, 13-, 14-, 16-, and 17-H), 7.83 (d, ${}^{3}J_{5.9:6.8} = 8.8$ Hz, 2 H, 5-H/9-H); 13 C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 55.61 (C-10), 69.65 (C-1), 73.14 (C-11), 113.72 (C-6/C-8), 124.59 (C-2[°]), 127.81 (Ph, 3C), 128.54 (Ph, 2C), 130.20 (C-4), 132.08 (C-5/C-9), 138.27 (C-12), 145.04 (C-2), 163.46 (C-7), 195.61 (C-3); **MS** (EI, positive Ion, 70 eV): m/z (%) = 191 (6) [C₁₁H₁₁O₃⁺], 176 (76) [C₁₁H₁₂O₂⁺], 161 (16) [C₁₀H₉O₂⁺], 145 (79) [C₁₀H₉O⁺], 135 (100) [C₈H₇O₂⁺], 121 (20) [C₈H₉O⁺], 107 (16) $[C_7H_7O^+]$, 91 (64) $[C_7H_7^+]$, 83 (36), 77 (48) $[C_6H_5^+]$; **HRMS** ($C_{18}H_{18}O_3Na^+$): ber. 305.1148, gef. 305.1147.

1-(4-Methoxyphenyl)-2-{[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]methyl}prop-2-en-1-on (205pp)

$$10 \underbrace{\begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 7 \\ 6 \end{array}}^{8} \underbrace{\begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 5 \\ 2' \end{array}}^{0} \underbrace{\begin{array}{c} 15 \\ 11 \\ 12 \\ 12 \end{array}}^{15} \underbrace{\begin{array}{c} 15 \\ 13 \\ 12 \\ 14 \end{array}}_{14}$$

Der Allgemeinen Vorschrift G.1 folgend, wurde para-Formaldehyd (**p-156**, 52 mg, 1.73 mmol, 1.40 Äq.) in Prenol (376 μ L, 3.70 mmol, 3.00 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 21 mg, 0.18 mmol,

0.15 Äq., 15 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und 4-Methoxyphenylvinylketon (**195e**, 200 mg, 1.23 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 72 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (15 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 135 mg, 0.52 mmol, 42 % (farblose Flüssigkeit). *R*_F = 0.34 (20 % Et₂O in *n*-Pentan); **IR** (ATR Film) \tilde{v} [cm⁻¹] = 2972, 2914, 2845, 1650, 1598, 1573, 1508, 1444, 1420, 1365, 1307, 1255, 1164, 1087, 1029, 979, 941, 845, 791, 607, 513; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.67 (s, 3 H, 14/15-H), 1.74 (s, 3 H, 14-H/15-H), 3.87 (s, 3 H, 10-H), 4.06 (d, ³*J*_{11,12} = 6.9 Hz, 2 H, 11-H), 4.33 (s, 2 H, 1-H), 5.37 (t, ³*J*_{12,11} = 6.9 Hz, 1 H, 12-H), 5.71 (s, 1 H, 2'-H a), 6.05 (s, 1 H, 2'-H b), 6.93 (d, ³*J*_{6,8;5,9} = 8.5 Hz, 2 H, 6,8-H), 7.82 (d, ³*J*_{5,9;6,8} = 8.5 Hz, 2 H, 5,9-H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.20 (C-14 or C-15), 25.93 (C-14 or C-15), 55.60 (C-10), 67.57 (C-11), 69.21 (C-1), 113.68 (C-6/C-8), 121.11 (C-12), 124.38 (C-2'), 130.22 (C-4), 132.08 (C-5/C-9), 137.31(C-8) , 145.28 (C-2), 163.42 (C-7), 195.71 (C-3); **MS** (EI, positive Ion, 70 eV): *m/z* (%) = 191 (>5) [C₁₁H₁₁O₃⁺], 176 (51) [C₁₁H₁₂O₂⁺], 161 (20) [C₁₀H₉O₂⁺], 145 (68) [C₁₀H₉O⁺], 135 (100) [C₈H₇O₂⁺], 107 (12) [C₇H₇O⁺], 85 (>5) [C₅H₉O⁺], 77 (28) [C₆H₅⁺]; **HRMS** (C₁₆H₂₀O₂Na⁺): ber. 283.1305, gef. 283.1304.

3-[(Furan-2-ylmethoxy)methyl]but-3-en-2-on (205pq)

Der *Allgemeinen Vorschrift G.2* folgend, wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 498 mg, 16.6 mmol, 1.40 Äq.) in Furfurylalkohol (7.71 g, 75.8 mmol, 6.40 Äq.) bei 70 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 66.4 mg, 0.59 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 1.00 mL, 830 mg, 11.8 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 72.3 mg, 0.59 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der



Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 64 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (10 % Et_2O in *n*-Pentan).

 2
 Ausbeute:
 1.38 g, 7.67 mmol, 65 % (farbloses Öl). Reinheit

 (qNMR):
 98 % ±0.3; DC (*n*-Pentan:Et₂O, 70:30 v/v): $R_f = 0.36$; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

 δ [ppm] = 2.34 (s, 3 H, 4-H), 4.22 (s, 2 H, 1-H), 4.50 (s, 2 H, 5-H), 6.10 (s, 1 H, 2'a-H), 6.15

 (s, 1 H, 2'b-H), 6.31 – 6.36 (m, 2 H, Fur-H), 7.41 (s, 1 H, Fur-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

 δ [ppm] = 26.10 (C-4), 64.88 (C-5), 67.66 (C-1), 109.64 (C-Fur), 110.42 (C-Fur), 125.91 (C-2'),

 143.00 (C-Fur), 145.13 (C-2), 151.62 (C-6), 199.01 (C-3); IR (ATR Film): 2913, 2854, 1674,

 1634, 1504, 1374, 1295, 1224, 1145, 1080, 1016, 950, 920 884 814, 741, 599, 579 cm⁻¹; HRMS

 (m/z): [M+H]⁺ ber. für C₁₀H₁₃O₃⁺, 181.08592; gef., 181.08595; [M+NH₄]⁺ ber. für C₁₀H₁₆NO₃⁺,

 198.11247; gef., 198.11250.

3-[(Furan-2-ylmethoxy)methyl]but-3-en-2-on (205pr)



Der *Allgemeinen Vorschrift G.2* folgend, wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in 2-Thiophenmethanol (1.73 g, 15.2 mmol, 6.40 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 13.3 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt.

Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 200 μ L, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 14.5 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 72 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 349 mg, 1.78 mmol, 75 % (farbloses Öl). Reinheit (qNMR): 96 % ±0.3; DC (*n*-Pentan:Et₂O, 85:15 v/v): $R_f = 0.30$; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.35 (s, 1 H, 4-H), 4.24 (t, ${}^{4}J_{1,2}$: = 1.5 Hz, 2 H, 1-H), 4.73 (s, 2 H, 5-H), 6.12 (t, ${}^{4}J_{2}$:_{a,1} = 1,6 Hz 1 H, H-2'a), 6.16 (s, 1 H, 2'b-H), 6.97 (dd, ${}^{3}J_{8,9} = 5.0$ Hz, ${}^{3}J_{8,7} 3.5$ Hz, 1 H, 8-H), 7.01 (d, ${}^{3}J_{7,8} = 3.5$ Hz, 1 H, 7-H), 7.29 (dd, ${}^{3}J_{9,8} = 5.0$ Hz, ${}^{4}J_{9,7} = 1.0$ Hz, 1 H, 9-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.05 (C-4), 67.42 – 67.54 (m, C-1,5), 125.84 (C-2'), 125.97 (C-9), 126.58 (C-7/8), 126.75 (C-7/8), 140.82 (C-6), 145.14 (C-2), 198.90 (C-3); IR (ATR Film): 2852, 1666, 1629, 1436, 1366, 1301, 1224, 1166, 1077, 946, 854, 831, 703, 576, 483 cm⁻¹; HRMS (*m*/*z*): [M+H]⁺ ber. für C₁₀H₁₃O₂S⁺, 197.0631; gef., 197.0629; [M+Na]⁺ ber. für C₁₀H₁₂O₂SNa⁺, 219.0450; gef., 219.0449.

3-{[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl}but-3-en-2-on (205ps)

Der Allgemeinen Vorschrift G.2 folgend, wurde para-Formaldehyd

$$4$$
 3 6 6 6 9 6 6 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in 2-(Trimethylsilyl)ethanol
 $(1.40 \text{ g}, 11.8 \text{ mmol}, 5.00 Äq.)$ bei 80 °C unter Nutzung von DABCO
 $(130, 13.3 \text{ mg}, 0.12 \text{ mmol}, 0.05 Äq., 5 Mol\%)$ gecrackt.

Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (195a), 200 µL, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (209, 14.5 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äg., 5 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 64 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan). Ausbeute: 346 mg, 1.76 mmol, 73 % (farbloses Öl). Reinheit (qNMR): 99 % ±0.2; DC

 $(n-\text{Pentan:Et}_{2O}, 85:15 \text{ v/v})$: $R_f = 0.44$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.00 (s, 9 H, TMS-H), 0.96 (t, ${}^{3}J_{6,5}$ = 8.2 Hz, 2 H, 6-H), 2.34 (s, 3 H, 4-H), 3.56 (t, ${}^{3}J_{5,6}$ = 8.2 Hz, 2 H, 5-H), 4.14 (s, 2 H, 1-H), 6.06 (s, 1 H, 2'a-H), 6.12 (s, 1 H, 2'b-H).; ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -1.24 (C-TMS), 18.31 (C-6), 26.11 (C-4), 67.86 (C-1), 68.42 (C-5), 125.33 (C-2'), 145.77 (C-2), 199.11 (C-3); IR (ATR Film): 2957, 2921, 2892, 2855, 1682, 1370, 1298, 1247,1182, 1138, 1088, 1022, 935, 848, 834, 762, 689, 617, 573 cm⁻¹; HRMS (m/z): [M+Na]⁺ ber. für C₁₀H₂₀O₂SiNa⁺, 223.1125; gef., 223.1124.

Benzyl-[2-(2-methylene-3-oxobutoxy)ethyl]carbamat (205pt)



Der Allgemeinen Vorschrift G.2 folgend, wurde 6.00 Äq.) mit THF (1.2 mL) bei 75 °C unter

Nutzung von DABCO (130, 13.3 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (195a), 200 µL, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 8 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (209, 14.5 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 50 °C für zusätzliche 86 h erwärmt worden war, wurde Diethylether (5 mL) zugesetzt, der Ansatz auf Celite[®] aufgezogen und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (60 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 481 mg, 1.73 mmol, 75 % (farbloses Öl). Reinheit (qNMR): 95 % ±1.1; DC $(n-\text{Pentan:Et}_2O, 30:70 \text{ v/v})$: $R_f = 0.27$; ¹**H-NMR** (600 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] = 2.31 (s, 3 H, 4-H), 3.19 (q, ${}^{3}J_{6,5} = 5.9$ Hz, 2 H, 6-H), 3.44 (t, ${}^{3}J_{5,6} = 5.8$ Hz, 2 H, 5-H), 4.10 (s, J = 1.5 Hz,

2 H, H-1), 5.02 (s, 2 H, H-9), 6.02 (s, 1 H, 2'a-H), 6.23 (s, 1 H, 2'b-H)), 7.28-7.40 (m, 5 H, arom).; ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 26.10 (C-4), 40.17 (C-6), 65.18 (C-9), 67.80 (C-1), 68.95 (C-5), 125.96 (C-2⁴), 127.70 (C-11.15/12.14), 127.74 (C-13), 128.32 (C-11,15/12,14), 137.19 (C-10), 144.56 (C-2), 156.17 (C-8), 198.75 (C-3); **IR** (ATR Film): 3348, 3036, 2940, 2871,1709, 1675, 1523, 1453, 1375, 1362, 1240, 1141, 1097, 1019, 972, 951, 777, 756, 696, 574 cm⁻¹; **HRMS** (*m/z*): [M+H]⁺ ber. für C₁₅H₂₀NO₄⁺, 278.1387; gef., 278.1389.

tert-Butyl-[2-(2-methylen-3-oxobutoxy)ethyl]carbamat (205pu)



Der Allgemeinen Vorschrift G.2 folgend, wurde para- $\begin{array}{c}1\\ & & \\ & &$ 75 °C unter Nutzung von DABCO (130, 13.3 mg,

0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (195a), 200 µL, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 8 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (209, 14.5 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 84 h erwärmt worden war, wurde Diethylether (5 mL) zugesetzt, der Ansatz auf Celite[®] aufgezogen und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (45 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 335 mg, 1.38 mmol, 59 % (weisser Feststoff). Reinheit (qNMR): 97 % ±0.2; mp: 35.6–37.9 °C; **DC** (Petrolether:Et₂O, 30:70 v/v): $R_f = 0.40$; ¹**H-NMR** (600 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] = 1.37 (s, 9 H, 10-H), 2.30 (s, 3 H, 4-H), 3.09 (q, ${}^{3}J_{6,5} = 5.9$ Hz, 2 H, 6-H), 3.39 (t, ${}^{3}J_{5,6}$ = 5.9 Hz, 2 H, 5-H), 4.08 (s, 2 H, 1-H), 6.01 (s, 1 H, 2'a-H), 6.23 (s, 1 H, 2'b-H), 6.81 (s, 1 H, 7-H); ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-d₆); δ [ppm] = 26.11 (C-4), 28.22 (C-10), 39.41 (C-6), 67.77 (C-1), 69.04 (C-5), 77.55 (C-9), 125.89 (C-2'), 144.63 (C-2), 155.58 (C-8), 198.74 (C-3); IR (ATR Film): 3365, 2974, 2934, 2866, 1692, 1675, 1510, 1454, 1363, 1272, 1250, 1170, 1096, 1034, 994, 699, 955, 864, 779, 586 cm⁻¹; **HRMS** (*m/z*): [M+H]⁺ ber. für C₁₂H₂₂NO₄⁺, 244.1543; gef., 244.1548.

3-{[2-(2-Ethoxyethoxy)ethoxy]methyl}but-3-en-2-on (205pv)



Der Allgemeinen Vorschrift G.2 folgend, wurde para-Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in Diethylenglycolethylether (2.03 g, 15.2 mmol, 6.40 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (**130**,

13.3 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 200 μ L, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 14.5 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 72 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (40 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 311 mg, 1.44 mmol, 61 % (farbloses Öl). **Reinheit** (qNMR): 97 % ±0.1; **DC** (Petrolether:Et₂O, 50:50 v/v): $R_f = 0.14$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.21 (t, ³*J*_{10,9} = 7.0 Hz, 3 H, 10-H), 2.35 (s, 3 H, 4-H), 3.53 (q, ³*J*_{9,10} = 7.0, 2 H, 9-H), 3.56 – 3.62 (m, 2 H, H-5/6/7/8), 3.63 – 3.70 (m, 6 H, H-5/6/7/8), 4.23 (s, 2 H, 1-H), 6.10 (s, 1 H, 2'a-H), 6.14 (s, 1 H, 2'b-H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.26 (C-10), 26.10 (C-4), 66.75 (C-9), 68.78 (C-1), 69.95, 70.42, 70.61, 70.85 (C-5/6/7/8), 125.70 (C-2'), 145.24 (C-2), 199.09 (C-3); **IR** (ATR Film): 2980, 2861, 1678, 1630, 1447, 1365, 1298, 1246, 1102, 1050, 1031, 949, 844, 582 cm⁻¹; **HRMS** (*m/z*): [M+H]⁺ ber. für C₁₁H₂₁O₄⁺, 217.1434; gef., 217.1436.

3-[(2-Phenoxyethoxy)methyl]but-3-en-2-on (205pw)



Der Allgemeinen Vorschrift G.2 folgend, wurde para-Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in Phenoxyethanol (1.70 g, 15.2 mmol, 6.40 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 13.3 mg, 0.12 mmol,

0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 200 μ L, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 14.5 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 72 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (20 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 361 mg, 1.64 mmol, 69 % (farbloses Öl). **Reinheit** (qNMR): Elementaranalyse; **DC** (*n*-Pentan:Et₂O, 50:50 v/v): $R_f = 0.46$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.36 (s, 3 H, 4-H), 3.86 (t, ${}^{3}J_{5,6} = 4.7$ Hz, 2 H, 5-H), 4.15 (t, ${}^{3}J_{6,5} = 4.7$ Hz, 2 H, 6-H), 4.31 (t, ${}^{4}J_{1,2} = 1.5$ Hz,

2 H, H-1), 6.13 (t, ${}^{4}J_{2'a,1} = 1.5$ Hz, 1 H, 2'a-H), 6.17 (s, 1 H, 2'b-H), 6.93 (dd, ${}^{3}J_{8,12;9,11} = 8.6$ Hz, ${}^{4}J_{8,12;10} = 0.9$ Hz, 2 H, 8,12-H), 6.95 (tt, ${}^{3}J_{10;9,11} = 7.4$ Hz, ${}^{4}J_{10;8,12} = 1.0$ Hz, 1 H, 10-H), 7.28 (m_c, 2 H, H-9,11); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 26.09 (C-4), 67.31 (C-6), 68.94 (C-1), 69.58 (C-5), 114.72 (C-8,12), 121.00 (C-10), 125.83 (C-2⁺), 129.53 (C-9-11), 145.12 (C-2), 158.84 (C-7), 199.04 (C-3).; IR (ATR Film): 2918, 2875, 1672, 1598, 1586, 1496, 1454, 1368, 1301, 1243, 1145, 1102, 1048, 974, 946, 919, 755, 689, 580, 510 cm⁻¹; **HRMS** (*m/z*): $[M+H]^+$ ber. für $C_{13}H_{17}O_3^+$, 221.1172; gef., 221.1172; Elementaranalyse (ber., gef. für C₁₃H₁₆O₃): C (70.89, 70.88), H (7.32, 7.37), O (21.79, 21.75)

(E)-3-{[(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205px)



Der Allgemeinen Vorschrift G.2 folgend, wurde para-Nutzung von DABCO (130, 13.3 mg, 0.12 mmol,

0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (195a), 200 µL, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (209, 14.5 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 72 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 417 mg, 1.76 mmol, 75 % (farbloses Öl). Reinheit (qNMR): 97 % ±0.2; DC $(n-\text{Pentan:Et}_2O, 85:15 \text{ v/v})$: $R_f = 0.35$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.59 (s, 3 H, 12⁻/13-H), 1.66 (s, 3 H, 7⁻-H), 1.67 (s, 3 H, 12⁻/13-H), 2.00 – 2.13 (m, 4 H, 9,10-H), 2.35 (s, 3 H, 4-H), 4.04 (d, ${}^{3}J_{5,6} = 6.8$ Hz, 2 H, 5-H), 4.16 (t, ${}^{4}J_{1,2'} = 1.6$ Hz, 2 H, 1-H), 5.08 (t, ${}^{3}J_{11,10} =$ 6.8 Hz, 1 H, 11-H), 5.37 (t, ${}^{3}J_{6.5} = 6.8$ Hz, 1 H, 6-H), 6.07 (t, ${}^{4}J_{1,2} = 1.6$ Hz, 1 H, 2'a-H), 6.14 (s, 1 H, 2'b-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.62 (C-7'), 17.81 (C-12'/13), 25.81 (C-12⁻/13), 26.14 (C-4), 26.49 (C-9/10), 39.72 (C-9/10), 67.51 (C-1/5), 67.55 (C-1/5), 120.73 (C-6), 124.07 (C-11), 125.59 (C-2'), 131.80 (C-7/12), 140.57 (C-7-12), 145.67 (C-2), 199.09 (C-3); IR (ATR Film): 2971, 2918, 2849, 1680, 1628, 1444, 1375, 1296, 1078, 947, 825, 581 cm⁻¹; **HRMS** (m/z): [M+Na]⁺ ber. für C₁₅H₂₄O₂Na⁺, 259.1669; gef., 259.1669.

- Experimentalteil 6.II -

3-{[(3a*R*,5*R*,5a*S*,8a*S*,8b*R*)-2,2,7,7-Tetramethyltetrahydro-5 H-bis([1,3]dioxolo)[4,5b:4',5'-d]pyran-5-yl)methoxy]methyl}but-3-en-2-on (205py)



Der Allgemeinen Vorschrift G.2 folgend, wurde para-Formaldehyd (**p-156**, 87 mg, 2.90 mmol, 1.40 Äq.) in 1,2:3,4-Di-*O*isopropyliden- α -D-galactopyranose (3.41 g, 13.1 mmol, 6.30 Äq.) bei 65 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 23.3 mg, 0.21 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 175 μ L, 147 mg,

2.07 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 5 h bei 32 °C gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 12.7 mg, 0.10 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 65 h erwärmt worden war, wurde der Ansatz mit Diethylether verdünnt und Celite[®] hinzugegeben, sodass nach Entfernung des Lösungsmittels ein rieselfähiges Pulver erhalten worden war. Das Produkt wurde dann säulenchromatographisch gereinigt (60 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 561 mg, 1.64 mmol, 79 % (farbloses Öl). **Reinheit** (qNMR): 92 % ±0.9; **DC** (CH₂Cl₂:THF, 95:5 v/v): $R_f = 0.55$; [*α*]p = -64.6 (c = 0.7 in CHCl₃, 20 °C); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.32 (s, 3 H, 11'/11''/12'/12''-H), 1.32 (s, 3 H, 11'/11''/12'/12''-H) 1.43 (s, 3 H, 12'/12''-H), 1.53 (s, 3 H, 11'/11''-H), 2.33 (s, 3 H, 4 H), 3.62 (dd, ²*J*_{5a,5b} = 10.1 Hz, ³*J*_{5a,6} = 6.9 Hz, 1 H, 5a-H), 3.68 (dd, ²*J*_{5b,5a} = 10.1 Hz, ³*J*_{5b,6} = 5.7 Hz, 1 H, 5b-H), 3.99 (t, ³*J*_{6,5;7} = 6.2 Hz, 1 H, 6-H), 4.18 – 4.28 (m, 3 H, 1,7-H), 4.30 (dd, ³*J*_{9,10} = 5.1 Hz, ³*J*_{9,8} = 2.2 Hz, 1 H, 9-H), 4.59 (dd, ³*J*_{8,7} = 7.9 Hz, ³*J*_{8,9} = 2.2 Hz, 1 H, 8-H), 5.52 (d, ³*J*_{10,9} = 5.1 Hz, 1 H, 10-H), 6.09 (s, 1 H, 2'a-H), 6.13 (s, 1 H, 2'b-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.58 (C-11'/11''/12'/12''), 25.07 (C-11'/11''/12'/12''), 26.11 (C-12'/12''), 26.14 (C-4), 26.20 (C-11'/11''), 66.83 (C-6), 68.96 (C-1/7), 69.70 (C-5), 70.71 (C-8/9), 70.78 (C-8/9), 71.30 (C-1/7), 96.48 (C-10), 108.69 (C-11), 109.40 (C-12), 125.72 (C-2'), 145.13 (C-2), 199.06 (C-3); **IR** (ATR Film): 2986, 2936, 1668, 1379, 1298, 1255, 1212, 1170, 1106, 1068, 999, 918, 893, 803, 769, 726, 650, 577, 509 cm⁻¹; **HRMS** (*m*/*z*): [M+Na]⁺ ber. für C₁₇H₂₆O₇Na⁺, 365.15707; gef., 365.15805.

3-{[(4-Nitrobenzyl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205pz)



Der Allgemeinen Vorschrift G.2 folgend, wurde para- $\begin{array}{c} 2 & 1 & 5 & 6 \\ 2' & 0 & 7 & 9 & NO_{2} \\ 2' & 7 & 9 & NO_{2} \end{array}$ Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in 4-Nitrobenzylalkohol (2.18 g, 14.2 mmol, 6.00 Äq.) und THF 1 mL) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (130, 26.6 mg,

0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf 45 °C gekühlt und Methylvinylketon (195a), 200 µL, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 3 h bei 45–50 °C gerührt bevor Benzoesäure (209, 28.9 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 55 °C für zusätzliche 40 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (30 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 294 mg, 1.25 mmol, 53 % (gelber Feststoff). Reinheit (qNMR): Elementaranalyse; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.37 (s, 1 H, 4-H), 4.27 (s, 2 H, 1-H), 4.67 (s, 2 H, 5-H), 6.14 (s, 1 H, 2'a-H), 6.20 (s, 1 H, 2'b-H), 7.50 (d, ${}^{3}J_{7,11:8,10} = 8.6$ Hz, 2 H), 8.20 (d, ${}^{3}J_{8,10:7,11}$ = 8.6 Hz, 2 H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃); δ [ppm] = 26.04 (C-4), 68.54 (C-1), 71.79 (C-5), 123.76 (C-8,10), 126.12 (C-2'), 127.78 (C-7,11), 144.99 (C-2/6), 145.83 (C-2/6), 147.52 (C-9), 198.81 (C-3); IR (ATR Film): 2917, 2860, 1675, 1635, 1601, 1510, 1465, 1369, 1340, 1301, 1204, 1142, 1091, 1023, 966, 955, 853, 841, 838, 734, 688, 660, 586, 518, 467 cm⁻¹; Elementaranalyse (ber., gef. für C₁₂H₁₃O₄N): C (61.27, 61.23), H (5.57, 5.53), N (5.95, 5.80), O (27.21, 27.44).

Eintopf-Ethersynthese unter Nutzung sekundärer Alkohole (Allgemeine Vorschrift H)

In einem Vial mit gasdichtem Schraubdeckel und Magnetrührstäbchen (Vbatch < 6 mL) oder einem Schlenk-Rohr mit Septum und Magnetrührstäbchen (Vbatch >7 mL) wurden para-Formaldehyd (p-156, 1.4 Äq.), DABCO (130, 0.10 Äq., 10 Mol%) und ein sekundärer Alkohol der Wahl (3.0–6.5 Äq.) gemischt. Im Falle von festen Alkoholen, wurden minimale Mengen an Lösungsmitteln wie in den individuellen Prozeduren beschrieben hinzugesetzt. Sofern nicht anders angegeben, wurde die erhaltene Reaktionsmischung unter Stickstoff auf 80 °C erhitzt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Diese wurde im Anschluss auf 0 °C gekühlt, sofern ein flüssiger Zustand erhalten blieb, bevor ein gewünschtes Vinylketon 195 (1.0 Äq.) zugegeben wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß erneut mit Stickstoff geflutet und verschlossen und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur für durchschnittlich 6-8 h gerührt. Nach vollständiger Morita-Baylis-Hillman-Reaktion (MBH-Reaktion) wurde Benzoesäure (209, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben, die Stickstoffatmosphäre reetabliert und der Ansatz auf 45 °C erwärmt, bis voller Umsatz des MBH-Produktes via DC detektiert werden konnte (normalerweise ca. 80 h). Abschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch unter direkter Auftragung gereinigt. (Anmerkung: Eine Verringerung der Ausbeute wurde bei der Anwesenheit größerer Mengen an Luft bemerkt; die Etablierung und Aufrechterhaltung einer Stickstoffatmosphäre verminderten dieses Problem).

rac-3-[(Hexan-2-vloxy)methyl]but-3-en-2-on (205sa)



Der Allgemeinen Vorschrift H folgend, wurde para-Nutzung von DABCO (130, 26.6 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq.,

10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (195a), $200 \,\mu\text{L}$, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (209, 28.9 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äg., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 84 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 329 mg, 1.79 mmol, 75 % (farbloses Öl). Reinheit (aNMR): 97 % ±0.6; DC (*n*-Pentan:Et₂O, 80:20 v/v): $R_f = 0.52$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.89 (³J_{9,8} = 7.0 Hz, 3 H, 9-H), 1.15 (d, ${}^{3}J_{5:5} = 6.2$ Hz, 3 H, 5'-H), 1.22–1.37 (m, 4 H, 7,8-H), 1.37–1.45 (m, 1 H, 6a-H), 1.53-1.61 (m, 1 H, 6b-H), 2.35 (s, 3 H, 4-H), 3.46 (h, J = 6.2 Hz, 1 H, 5-H), 4.11 $(dt, {}^{2}J_{1a,1b} = 14.5 \text{ Hz}, {}^{4}J_{1a,2} = 1.6 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, 1a \text{-H}), 4.23 (dt, {}^{2}J_{1b,1a} = 14.5 \text{ Hz}, {}^{4}J_{1b,2} = 1.6 \text{ Hz}, 1 \text{ H},$ 1b-H), 6.08–6.11 (m, 1 H, 2'a-H), 6.11 – 6.14 (m, 1 H, 2'b-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.21 (C-9), 19.80 (C-5'), 22.94 (C-7/8), 26.15 (C-4), 27.91 (C-7/8), 36.49 (C-6), 66.01 (C-1), 76.12 (C-5), 125.30 (C-2'), 146.34 (C-2), 199.22 (C-3); IR (ATR Film): 2964, 2936, 2859, 1668, 1633, 1458, 1374, 1297, 1150, 1101, 1045, 947, 821, 772, 723, 576 cm⁻¹; **HRMS** (m/z): $[M+Na]^+$ ber. für C₁₁H₂₀O₂Na⁺, 207.1355; gef., 207.1355.

rac-3-{[(Hexan-2-yloxy)methoxy]methyl}but-3-en-2-on (207a)



para-Formaldehyd (p-156, 498 mg, 16.6 mmol, 1.40 Äq.) 133 mg, 1.18 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt.

Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 1.0 mL, 0.83 g, 11.8 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 16 h erwärmt worden war, wurde eine Probe säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan).

DC (Petrolether:Et₂O, 80:20 v/v): $R_f = 0.31$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.88 (t, ³*J*_{10,9} = 7.0 Hz, 3 H, 10-H), 1.14 (d, ³*J*_{6',6} = 6.2 Hz, 3 H, 6'-H), 1.22–1.43 (m, 5 H, 7a,8,9-H), 1.49 – 1.57 (m, 1 H, 7b-H), 2.35 (s, 3 H, 4-H), 3.69 (h, *J* = 6.2 Hz, 1 H, 6-H), 4.29 (m_c, 2 H, 1-H), 4.72 (d, ³*J*_{5a,5b} = 6.9 Hz, 1 H, 5-H), 4.77 (d, ³*J*_{5b,5a} = 6.9 Hz, 1 H, 5-H), 6.06 (s, 1 H, 2'a-H), 6.14 (s, 1 H, 2'b-H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.19 (C-10), 20.35 (C-6'), 22.87 (C-8/9), 26.12 (C-4), 27.86 (C-8/9), 36.81 (C-7), 65.33 (C-1), 73.50 (C-6), 93.49 (C-5), 125.71 (C-2'), 145.46 (C-2), 198.84 (C-3); **IR** (ATR Film): 2960, 2931, 2872, 1679, 1636, 1381, 1359, 1301, 1097, 1047, 937, 828, 770, 726, 574 cm⁻¹; **HRMS** (*m/z*): [M+Na]⁺ ber. für C₁₂H₂₂O₃Na⁺, 237.1461; gef., 237.1461.

3-[(Cyclohexyloxy)methyl]but-3-en-2-on (205sb)



Der *Allgemeinen Vorschrift H* folgend, wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 498 mg, 16.6 mmol, 1.40 Äq.) in Cyclohexanol (7.57 g, 75.6 mmol, 6.30 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 133 mg, 1.18 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der

Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 1.00 mL, 842 mg, 12.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 145 mg, 1.18 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 84 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 1.41 g, 7.75 mmol, 65 % (farbloses Öl). Reinheit (qNMR): 96 % ±0.3; DC (*n*-Pentan:Et₂O, 80:20 v/v): $R_f = 0.62$; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.15–1.38 (m, 5 H, 6,7,8,9,10-H), 1.50–1.56 (m, 1 H, 8-H), 1.69–1.78 (m, 2 H, 7,9-H), 1.86–1.96 (m, 2 H, 6,10-H), 2.35 (s, 3 H, 4-H), 3.30 (m_c, 1 H, 5-H), 4.21 (s, 2 H, 1-H), 6.11 (s, 1 H, 2'a-H), 6.13 (s, 1 H, 2'b-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.20 (C-7,9), 25.99 (C-8), 26.19 (C-4), 32.39 (C-6,10), 65.56 (C-1), 77.93 (C-5), 125.26 (C-2'), 146.37 (C-2), 199.27 (C-3); IR (ATR Film): 2929, 2852, 1675, 1633, 1451, 1367, 1297, 1143, 1094, 1024, 975, 947, 884, 604, 576 cm⁻¹; HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ ber. für C₁₁H₁₉O₂⁺, 183.1380; gef., 183.1380.
rac-3-[(Pent-4-en-2-yloxy)methyl]but-3-en-2-on (205sc)

Der Allgemeinen Vorschrift H folgend, wurde para-Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in *rac*-4penten-2-ol (1.22 g, 14.2 mmol, 6.00 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (130, 26.6 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt. Anschließend

wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (195a), 200 µL, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äg.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (209, 28.9 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 84 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in n-Pentan). Das Lösungsmittel wurde dabei vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt (35 °C, Kühlung der Vorlage, minimaler Druck 800 mbar). Trockenheit wurde durch Belassen des Kolbens mit schräg aufgelegtem Deckel über Nacht im Abzug erreicht.

Ausbeute: 276 mg, 1.64 mmol, 69 % (farbloses Öl). Reinheit (qNMR): 98 % ±0.5; DC (Petrolether:Et₂O, 80:20 v/v): $R_f = 0.46$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.17 (d, ³J_{5'.5}) = 6.1 Hz, 3 H, 5'-H), 2.17–2.25 (m, 1 H, 6a-H), 2.35 (m, 4 H, 6b, 4-H), 3.54 (h, J = 6.1 Hz, 1 H, 1.6 Hz, 1 H, 1b-H), 5.00–5.12 (m, 2 H, 8-H), 5.76–5.86 (m_c, 1 H, 7-H), 6.11 (s, 1 H, 2'a-H), 6.13 (s, 1 H, 2'b-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.41(C-5'), 25.98 (C-4), 40.87 (C-6), 65.91 (C-1), 75.40 (C-5), 116.88 (C-8), 125.25 (C-2'), 134.87 (C-7), 145.90 (C-2), 199.01 (C-3).; IR (ATR Film): 3078, 2975, 2924, 2861, 1675, 1638, 1435, 1364, 1299, 1233, 1128, 1087, 944, 914, 639, 584 cm⁻¹; **HRMS** (*m/z*): [M+H]⁺ ber. für C₁₀H₁₇O₂⁺, 169.1223; gef., 169.1224.

rac-3-[(Hex-1-en-3-yloxy)methyl]but-3-en-2-on (205sd)



Der Allgemeinen Vorschrift H folgend, wurde para-Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in *rac*-1-Hexen-3-ol (1.54 g, 15.4-mmol, 6.50 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 26.6 mg 0.24 mmol, 0.10 \ddot{a} 26.6 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (195a),

 $200 \,\mu$ L, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (209, 28.9 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 84 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 351 mg, 1.93 mmol, 81 % (farbloses Öl). Reinheit (qNMR): 98 % ±1.8; DC (*n*-Pentan:Et₂O, 85:15 v/v): $R_f = 0.51$; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.90 (t, ³J_{10.9} = 7.3 Hz, 3 H, 10-H), 1.36 (m_c, 2 H, 9-H), 1.46 (m, 1 H, 8a-H), 1.60 (m, 1 H, 8b-H), 2.34 (s, 3 H, 4-H), 3.70 (q, J = 6.9 Hz, 1 H, 7-H), 4.04 (d, ²J_{1a,1b} = 14.5 Hz, 1 H, 1a-H), 4.22 (d, ²J_{1b,1a} = 14.5 Hz, 1 H, 1b-H), 5.13–5.21 (m, 2 H, 5-H), 5.67 (m_c, 1 H, 6-H), 6.08 (s, 1 H, 2'a-H), 6.12 (s, 1 H, 2'b-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.15 (C-10), 18.68 (C-9), 26.15 (C-4), 37.72 (C-8), 66.02 (C-1), 81.50 (C-7), 117.05 (C-5), 125.31 (C-2'), 139.05 (C-6), 146.06 (C-2), 199.07 (C-3); IR (ATR Film): 2960, 2936, 2873, 1676, 1640, 1457, 1422, 1363, 1323, 1295, 1239, 1080, 926, 593 cm⁻¹; HRMS (*m*/z): [M+Na]⁺ ber. für C₁₁H₁₈O₂Na⁺, 205.1199; gef., 205.1193.

rac-3-[(Oct-1-in-3-yloxy)methyl]but-3-en-2-on (205se)



Der Allgemeinen Vorschrift H folgend, wurde para-Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in rac-1-Octin-3-ol (1.91 g, 15.2 mmol, 6.40 Äq.) bei 65 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 26.6 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 200 μ L, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die

Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 28.9 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 84 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5% Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 405 mg, 19.0 mmol, 82 % (farbloses Öl). Reinheit (qNMR): 93 % ±0.2; DC (*n*-Pentan:Et₂O, 85:15 v/v): $R_f = 0.61$; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.89 (t, ³J_{12,11} = 6.9 Hz, 3 H, 12-H), 1.25 – 1.36 (m, 4 H, 10,11-H), 1.46 (m_c, 2 H, 9-H), 1.74 (m_c, 2 H, 8-H), 2.35 (s, 3 H, 4-H), 2.43 (d, ⁴J_{5,7} = 1.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.09 (td, ³J_{7,8} = 6.6 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.8 Hz, 1 H, 7-H), 4.18 (d, ²J_{1a,1b} = 14.2 Hz, 1 H, 1a-H), 4.45 (d, ²J_{1a,1b} = 14.2 Hz, 1 H, 1b-H), 6.08 (s, 1 H, 2'a-H), 6.15 (s, 1 H, 2'b-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.14 (C-12), 22.67 (C-10/11), 24.99 (C-9), 26.14 (C-4), 31.61 (C-10/11), 35.67 (C-8), 66.52 (C-1), 69.80 (C-7), 73.98 (C-5/6), 82.90 (C-5/6), 125.78 (C-2'), 145.27 (C-2), 198.91 (C-3); **IR** (ATR Film): 3280, 2931, 2858, 1672, 1628, 1454, 1352, 1301, 1090, 952, 661, 632, 574, 494 cm⁻¹; **HRMS** (*m*/*z*): [M+H]⁺ ber. für C₁₃H₂₁O₂⁺, **209**.1536; gef., **209**.1537.

rac-Ethyl 3-(2-methylen-3-oxobutoxy)butanoat (205sf)



Der *Allgemeinen Vorschrift H* folgend, wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in *rac*-3-Hydroxybuttersäuresthylester (1.88 g, 14.2 mmol, 6.00 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 26.6 mg,

0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 200 μ L, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 28.9 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 84 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (20 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 368 mg, 1.72 mmol, 73 % (farbloses Öl). Reinheit (qNMR): 97 % ±0.3; DC (Petrolether:Et₂O, 60:40 v/v): $R_f = 0.32$; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.16–1.31 (m, 6 H, 5',9-H), 2.34 (s, 3 H, 4-H), 2.39 (dd, ${}^{2}J_{6a,6b} = 15.0 \text{ Hz}$, ${}^{3}J_{6a,5} = 5.6 \text{ Hz}$, 1 H, 6a-H), 2.60 (dd, ${}^{2}J_{6b,6a} = 15.0$, ${}^{3}J_{6b,5} = 7.4 \text{ Hz}$, 1 H, 6b-H), 3.95 (h, J = 6.1 Hz, 1 H, 5-H), 4.08–4.17 (m, 3 H, 1a,8-H), 4.27 (d, ${}^{2}J_{1b,1a} = 14.3 \text{ Hz}$, 1 H, 1b-H), 6.05 (s, 1 H, 2'a-H), 6.12 (s, 1 H, 2'b-H); 13 C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.36 (C-5'/9), 19.86 (C-5'/9), 26.10 (C-4), 42.23 (C-6), 60.54 (C-8), 66.33 (C-1), 72.79 (C-5), 125.58 (C-2'), 145.65 (C-2), 171.50 (C-7), 199.02 (C-3); IR (ATR Film): 2980, 2935, 1735, 1673, 1447, 1368, 1295, 1256, 1183, 1143, 1087, 1030, 974, 952, 580 cm⁻¹; HRMS (*m*/*z*): [M+H]⁺ ber. für C₁₁H₁₉O₄⁺, 215.12779; gef., 215.12780; [M+Na]⁺ ber. für C₁₁H₁₈O₄Na⁺, 237.10973; gef., 237.10975.

rac-3-[(1-Phenylethoxy)methyl]but-3-en-2-on (rac-205sg)



Der *Allgemeinen Vorschrift H* folgend, wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 966 mg, 33.2 mmol, 1.40 Äq.) in *rac*-1-Phenylethanol (18.8 g, 154 mmol, 6.50 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 266 mg, 2.37 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt. Anschließend

wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 200 μ L, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 289 mg, 2.36 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 84 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 3.89 g, 19.0 mmol, 80 % (farbloses Öl). **Reinheit** (qNMR): 95 % ±0.9; **DC** (*n*-Pentan:Et₂O, 85:15 v/v): $R_f = 0.30$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.47 (d, ³J_{6,5} =

6.5 Hz, 3 H, 6-H), 2.33 (s, 3 H, 4-H), 4.05 (dt, ${}^{2}J_{1a,1b} = 14.4$ Hz, ${}^{4}J_{1a,2'} = 1.5$ Hz, 1 H, 1a-H), 4.09 (dt, ${}^{2}J_{1b,1a} = 14.4$ Hz, ${}^{4}J_{1b,2'} = 1.4$ Hz, 1 H, 1b-H), 4.48 (q, ${}^{3}J_{5,6} = 6.5$ Hz, 1 H, 5-H), 6.11– 6.16 (m, 2 H, 2'-H), 7.23 – 7.38 (m, 5 H, Ph-H); 13 C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.14 (C-6), 26.10 (C-4), 66.37 (C-1), 78.33 (C-5), 125.41 (C-2'), 126.25 (C-Ph), 127.64 (C-Ph), 128.59 (C-Ph), 143.71 (C-7), 145.89 (C-2), 198.97 (C-3); **IR** (ATR Film): 3035, 2976, 2929, 2866, 1673, 1633, 1492, 1451, 1363, 1300, 1207, 1092, 1029, 944, 759, 700, 580, 555 cm⁻¹; **HRMS** (*m*/*z*): [M+Na]⁺ ber. für C₁₃H₁₆O₂Na⁺, 227.10425; gef., 227.10424; **HPLC:** Chiralpak IC 250*4.6 mm (*Daicel*), *n*-Heptan/2-Propanol 90:10 v/v, 0.5 mL/min, 10 °C, 210 nm, ret. time e₁ = 11.33 min, e₂ = 12.42 min.

(R)-3-[(1-Phenylethoxy)methyl]but-3-en-2-on [(R)-205sg]

Der Allgemeinen Vorschrift H folgend, wurde para-Formaldehyd (p-156, 373 mg, 12.4 mmol, 1.40 Äq.) in (R)-1-Phenylethanol (7.05 g, 57.7 mmol, 6.50 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (130, 100 mg, 0.89 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (195a), 750 μ L, 623 mg, 8.88 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (209, 109 mg, 0.89 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 84 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 1.50 g, 7.32 mmol, 82 % (farbloses Öl). *ee* = 98 %; **Reinheit** (qNMR): 98 % ±0.7; [*α*]**p** = +61.7 (**c** = 1.0 in CHCl₃, 20 °C); **Elementaranalyse** (ber., gef. für C₁₃H₁₆O₂): C (76.44, 76.10), H (7.90, 7.97), O (15.66, 15.93).

3-[(Benzhydryloxy)methyl]but-3-en-2-on (205sh)



Der *Allgemeinen Vorschrift H* folgend, wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in Diphenylcarbinol (2.62 g, 14.2 mmol, 6.00 Äq.) und THF (0.4 mL) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 26.6 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf 50 °C gekühlt und

Methylvinylketon (**195a**), 200 μ L, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 5 h bei 50 °C gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 28.9 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für

zusätzliche 108 h erwärmt worden war, wurde das Produkt auf Celite[®] aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (4 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 492 mg, 1.85 mmol, 78 % (weisser Feststoff). **Reinheit** (qNMR): Elementaranalyse; **Schmelzpunkt:** 36.4–37.2 °C; **DC** (*n*-Pentan:Et₂O, 85:15 v/v): $R_f = 0.34$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.34 (s, 3 H, 4-H), 4.23 (t, ⁴J_{1,2}· = 1.4 Hz, 2 H, 1-H), 5.44 (s, 1 H, 7-H), 6.18 (s, 1 H, 2a'-H), 6.24 (t, ⁴J_{2'b,1} = 1.4 Hz, 1 H, 2'b-H), 7.25 (t, ³J_{p-Ph,m-Ph} = 7.2 Hz, 2 H, *p*-Ph-H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 4 H, *m*-Ph-H), 7.36 (d, ³J_{o-Ph,m-Ph} = 7.2 Hz, 4 H, *o*-Ph-H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 26.09 (C-4), 66.76 (C-1), 83.81 (C-7), 125.58 (C-2'), 127.03 (C-*o*-Ph), 127.64 (C-*p*-Ph), 128.53 (C-*m*-Ph), 142.12 (C-*ipso*-Ph), 145.56 (C-2), 198.95 (C-3); **IR** (ATR Film): 3081, 3025, 3008, 2843, 2806, 1669, 1639, 1596, 1488, 1448, 1403, 1386, 1363, 1340, 1306, 1261, 1238, 1182, 1136, 1091, 1079, 1036, 1029, 1002, 978, 944, 832, 735, 696, 650, 614, 589, 582, 536, 514, 468 cm⁻¹; **HRMS** (*m*/*z*): [M+Na]⁺ ber. für C₁₈H₁₈O₂Na⁺, 289.1190; gef., 289.1197; **Elementaranalyse** (ber., gef. für C₁₈H₁₈O₂): C (81.17, 81.41), H (6.81, 6.88), O (12.01, 11.71).

rac-3-{[1-(2-Nitrophenyl)ethoxy]methyl}but-3-en-2-on (205si)



Der *Allgemeinen Vorschrift H* folgend, wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in *rac*-1-(2-Nitrophenyl)ethanol (**206g**, 2.38 g, 14.2 mmol, 6.00 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 26.6 mg, 0.24 mmol,

0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 200 μ L, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 28.9 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 84 h erwärmt worden war, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (10 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 435 mg, 1.75 mmol, 74 % (gelbes Öl). **Reinheit** (qNMR): 95 % ±0.5; **DC** (Petrolether:Et₂O, 70:30 v/v): $R_f = 0.29$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.55 (d, ³J_{6,5} = 6.3 Hz, 3 H, 6-H), 2.32 (s, 3 H, 4-H), 3.97 – 4.06 (m, 2 H, 1-H), 5.07 (q, ³J_{5,6} = 6.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.13 (t, ⁴J_{2'a,1} = 1.6 Hz, 1 H, 2'a-H), 6.16 (s, 1 H, 2'b-H), 7.41 (dd, ³J_{10,11} = 8.1 Hz, ³J_{10,9} = 7.6 Hz, 1 H, 10-H), 7.64 (dd, ³J_{9,8} = 8.2 Hz, ³J_{9,10} = 7.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.75 (d, ³J_{8,9} = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.91 (d, ³J_{11,10} = 8.1 Hz, 1 H, 11-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.70 (C-6), 26.02 (C-4), 66.94 (C-1), 73.67 (C-5), 124.46 (C-11), 125.90 (C-2'), 127.76 (C-8), 128.23 (C-10), 133.78 (C-9), 139.73 (C-7), 145.22 (C-2), 148.52 (C-12), 198.81 (C-3); **IR** (ATR Film): 2981, 2936, 2869, 1676, 1634, 1610, 1578, 1444, 1350, 1297, 1195, 1142, 1096, 1069, 973, 946, 901, 853, 791, 746, 705, 676, 623, 582, 548 cm⁻¹; **HRMS** (*m/z*): [M+Na]⁺ ber. für C₁₃H₁₅O₄NNa⁺, 272.0892; gef., 272.0893.

rac-3-(Menthyl)but-3-en-2-on (205sj)



Der *Allgemeinen Vorschrift H* folgend, wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in *rac*-Menthol (2.22 g, 14.2 mmol, 6.00 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 26.6 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz

auf RT gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), $200 \,\mu$ L, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 28.9 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 84 h erwärmt worden war, wurde das Produkt auf Celite[®] aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 385 mg, 1.62 mmol, 68 % (farbloses Öl). **Reinheit** (qNMR) (qNMR): 96 % ±0.6; **DC** (*n*-Pentan:Et₂O, 90:10 v/v): $R_f = 0.35$; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.79–1.02 (m, 9 H), 1.26 (m_c, 1 H), 1.30–1.40 (m, 1 H), 1.57–1.67 (m, 2 H), 2.09–2.15 (m, 1 H), 2.19 (pd, J = 7.0, J = 2.6 Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 3.13 (td, J = 10.6, J = 4.1 Hz, 1 H), 4.04 (d, J = 14.3 Hz, 1 H), 4.35 (d, J = 14.2 Hz, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 6.12 (s, 1 H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.25, 20.93, 22.30, 23.41, 25.78, 25.94, 31.53, 34.57, 40.38, 48.28, 65.86, 79.71, 125.25, 146.27, 198.97; **IR** (ATR Film): 2955, 2922, 2868, 1678, 1634, 1457, 1365, 1296, 1138, 1106, 1087, 970, 939, 844, 601, 591 cm⁻¹; **HRMS** (*m/z*): [M+Na]⁺ ber. für C₁₅H₂₆O₂Na⁺, 261.18250; gef., 261.18279.

3-(Pregnenolyl)but-3-en-2-on (205sk)



Der Allgemeinen Vorschrift H folgend, wurde para-Formaldehyd (**p-156**, 25 mg, 0.83 mmol, 1.40 Äq.) in Pregnenolon (562 mg, 1.78 mmol, 3.00 Äq.) und Chloroform (1.5 mL) bei 70 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 10 mg, 0.09 mmol, 0.15 Äq., 15 Mol%)

gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 50 μ L, 42 mg, 0.59 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 11 mg, 0.09 mmol, 0.15 Äq., 15 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 60 °C für zusätzliche 8 d erwärmt

worden war, wurde das Produkt auf Celite[®] aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (20 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 147 mg, 0.37 mmol, 62 % (farbloser Feststoff). **Reinheit** (qNMR): 97 % ±0.7; Schmelzpunkt: 119.8–120.4 °C; DC (*n*-Pentan:Et₂O, 50:50 v/v): $R_f = 0.47$; $[\alpha]_D = +25.0$ (c = 1 in CHCl₃, 20 °C); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.62 (s, 3 H), 0.93–1.09 (m, 5 H), 1.09–1.39 (m, 3 H), 1.39–1.74 (m, 8 H), 1.86 (dt, J = 13.3, J = 3.56 Hz, 1 H), 1.93 (m_c, 1 H), 1.96–2.07 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.14–2.26 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.39 (m, 1 H), 2.52 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.22 (m_c, 1 H), 4.22 (m_c, 2 H), 5.34 (m_c, 1 H), 6.10 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.13 (s, 1 H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.36, 19.52, 21.21, 22.96, 24.63, 26.17, 28.52, 31.68, 31.94, 31.99, 37.03, 37.33, 38.98, 39.20, 44.14, 50.16, 57.05, 63.85, 65.65, 79.44, 121.54, 125.48, 140.89, 146.07, 199.23, **209**.65; **IR** (ATR Film): 2968, 2934, 2894, 2871, 2849, 1698, 1669, 1630, 1454, 1431, 1377, 1362, 1297, 1227, 1194, 1167, 1136, 1102, 1051, 1028, 1008, 972, 945, 800, 735, 646, 599, 576 cm⁻¹; **HRMS** (*m*/*z*): [M+H]⁺ ber. für C₂₆H₃₉O₃⁺, 399.2894; gef., 399.2889; [M+Na]⁺ ber. für C₂₆H₃₈O₃Na⁺, 421.2713; gef., 421.2709; **Elementaranalyse** (ber., gef. für C₂₆H₃₈O₃): C (78.35, 78.57), H (9.61, 9.61), O (12.04, 11.82).

3-(Cholesteryl)but-3-en-2-on (205sl)



Der *Allgemeinen Vorschrift H* folgend, wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 249 mg, 8.29 mmol, 1.40 Äq.) in Cholesterol (11.5 g, 8.29 mmol, 5.00 Äq.) und Chloroform (7.5 mL) bei 65 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 26.6 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) in eine *Schlenk*-Rohr mit gefettetem Glasstopfen gecrackt. Anschließend wurde der

Ansatz auf 60 °C gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 500 μ L, 415 mg, 5.92 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 2.5 h bei 60 °C gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 28.9 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 12 d erwärmt worden war, wurde das Produkt auf Celite[®] aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (7.5 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 1.96 g, 4.19 mmol, 71 % (farbloser Feststoff). **Reinheit** (qNMR): 98 % ±0.9; **Schmelzpunkt:** 95.8–96.3 °C; **DC** (*n*-Pentan:Et₂O, 85:15 v/v): $R_f = 0.51$; [α] $_D = -28.5$ (c = 1 in CHCl₃, 20 °C); ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.67 (s, 3 H), 0.86 (dd, J = 6.6, J = 2.6 Hz, 6 H), 0.89–1.61 (m, 27 H), 1.76–1.89 (m, 2 H), 1.89–2.04 (m, 3 H), 2.17–2.27 (m, 1 H), 2.32–2.43 (m, 4 H), 3.21 (m_c, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 5.34 (m_c, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.03, 18.89, 19.55, 21.25, 22.71, 22.96, 24.00, 24.46, 26.17, 28.17, 28.39, 28.61, 32.09, 32.12, 35.95, 36.37, 37.07, 37.38, 39.30, 39.70, 39.98, 42.51, 50.38, 56.36, 56.96, 65.68, 79.58, 121.86, 125.37, 140.96, 146.21, 199.18; **IR** (ATR Film): 581, 732, 802, 844, 957, 1030, 1098, 1140, 1296, 1364, 1466, 1633, 1669, 2852, 2901, 2930 cm⁻¹; **HRMS** (*m*/*z*): [M+Na]⁺ ber. für C₃₂H₅₂O₂Na⁺, 491.38595; gef., 491.38562; **Elementaranalyse** (ber., gef. für C₃₂H₅₂O₂): C (81.99, 82.29), H (11.18, 11.13), O (6.83, 6.58).

3-(Testosteryl)but-3-en-2-on (205sm)



Der Allgemeinen Vorschrift H folgend, wurde para-Formaldehyd (**p-156**, 22 mg, 0.75 mmol, 1.40 Äq.) in Testosteron (922 mg, 3.20 mmol, 6.00 Äq.) und Chloroform (0.7 mL) bei 75 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 9.0 mg, 0.08 mmol, 0.15 Äq., 15 Mol%) gecrackt. Anschließend

wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 45 μ L, 37 mg, 0.53 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (**209**, 6.5 mg, 0.05 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 60 °C für zusätzliche 90 h erwärmt worden war, wurde das Produkt auf Celite[®] aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (40 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 130 mg, 0.35 mmol, 66 % (farbloser Feststoff). **Reinheit** (qNMR): Elementaranalyse; **Schmelzpunkt:** 111.7–112.2 °C; **DC** (*n*-Pentan:Et₂O, 25:75 v/v): $R_f = 0.60$; [α]p = +96.0 (c = 1 in CHCl₃, 20 °C); ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.82 (s, 3 H), 0.88–1.04 (m, 3 H), 1.13–1.22 (m, 4 H), 1.31 (qd, J = 12.2, J = 6.1 Hz, 1 H), 1.43 (qd, J = 13.1, J = 4.1 Hz, 1 H), 1.49–1.64 (m, 4 H), 1.65–1.73 (m, 1 H), 1.80–1.86 (m, 1 H), 1.91–1.98 (m, 1 H), 1.98–2.07 (m, 2 H), 2.21–2.45 (m, 7 H), 3.37 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.18 (s, 2 H), 5.71 (s, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 6.11 (s, 1 H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 11.87, 17.55, 20.81, 23.49, 26.16, 27.99, 31.68, 32.92, 34.09, 35.57, 35.85, 37.70, 38.77, 43.07, 50.74, 54.03, 67.38, 89.03, 123.99, 125.17, 146.07, 171.31, 199.20, 199.61; **IR** (ATR Film): 2962, 2934, 2906, 2854, 1664, 1618, 1455, 1432, 1410, 1376, 1363, 1331, 1293, 1274, 1234, 1182, 1144, 1116, 1091, 1040, 1012, 972, 950, 884, 831, 782, 686, 597, 576, 550, 510, 459 cm⁻¹; **HRMS** (*m*/z): [M+H]⁺ ber. für C₂₄H₃₅O₃⁺, 371.25807; gef., 371.25836; [M+Na]⁺ ber. für C₁₈H₁₈O₂Na⁺, 289.1190; gef., 289.1197; **Elementaranalyse** (ber., gef. für C₂₄H₃₄O₃): C (77.80, 78.00), H (9.25, 9.35), O (12.95, 12.65).

rac-2-[(1-Phenylethoxy)methyl]pent-1-en-3-on (205sn)



Der Allgemeinen Vorschrift H folgend, wurde para-Formaldehyd (p-156, 83 mg, 2.76 mmol, 1.40 Äq.) in rac-1-Phenylethanol (1.45 g, 11.8 mmol, 6.00 Äq.) bei 70 °C unter Nutzung von DABCO (130, 22 mg, 0.20 mmol, 0.10 Äq.,

10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Ethylvinylketon (195b, 200 µL, 166 mg, 1.97 mmol, 1.00 Äg.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (209, 24 mg, 0.20 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 8 d erwärmt worden war, wurde das säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 352 mg, 1.61 mmol, 82 % (farbloses Öl). Reinheit (qNMR): 95 % ±0.3; DC (Petrolether:EtOAc, 85:15 v/v): $R_f = 0.55$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.08 (t, ${}^{3}J_{5,4} = 7.3$ Hz, 3 H, 5-H), 1.47 (d, ${}^{3}J_{6,6} = 6.5$ Hz, 3 H, 6'-H), 2.71 (q, ${}^{3}J_{4,5} = 7.3$ Hz, 2 H, 4-H), 4.07 (m_c, 2 H, 1-H), 4.48 (q, ${}^{3}J_{6.6'}$ = 6.5 Hz, 1 H, 6-H), 6.07 (s, 1 H, 2'a-H), 6.13 (s, 1 H, 2'b-H), 7.24–7.29 (m, 1 H, 10-H), 7.29–7.36 (m, 4 H, 8,9,11,12-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.49 (C-5), 24.40 (C-6'), 31.46 (C-4), 66.85 (C-1), 78.50 (C-6), 124.37 (C-2'), 126.47 (C-8,12/9,11), 127.85 (C-10), 128.80 (C-8,12/9,11), 143.93 (C-7), 145.52 (C-2), 201.93 (C-3); IR (ATR Film): 3825, 2980, 2935, 2873, 1678, 1633, 1498, 1447, 1402, 1363, 1284, 1261, 1205, 1092, 1025, 980, 940, 901, 822, 754, 698, 647, 602, 557 cm⁻¹; HRMS (*m/z*): [M+Na]⁺ ber. für C₁₄H₁₈O₂Na⁺, 241.11990; gef., 241.11987.

rac-1-(4-Methoxyphenyl)-2-[(1-phenylethoxy)methyl]prop-2-en-1-on (205so)



Der Allgemeinen Vorschrift H folgend, wurde para-Formaldehyd (**p-156**, 26 mg, 0.86 mmol, 1.40 Äq.) in rac-1-Phenylethanol (482 g, 3.95 mmol, 6.40 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (120 7 80 °C unter Nutzung von DABCO (130, 7 mg,

0.06 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und 4-Methoxyphenylvinylketon (195e, 100 mg, 0.62 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoesäure (209, 8 mg, 0.06 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 10 d erwärmt worden war, wurde das säulenchromatographisch gereinigt (10 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 115 mg, 0.39 mmol, 63 % (farbloses Öl). Reinheit (qNMR): 95 % ±0.8; DC (Petrolether:Et₂O, 80:20 v/v): $R_f = 0.25$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.47 (d, ${}^{3}J_{11,11} = 6.5$ Hz, 3 H, 11'-H), 3.87 (s, 3 H, 10-H), 4.23 (m_c, 2 H, 1-H), 4.54 (q, ${}^{3}J_{11,11'} = 6.5$ Hz, 1 H, 11-H), 5.68–5.73 (m, 1 H, 2'a-H), 6.07–6.11 (m, 1 H, 2b-H), 6.93 (d, ${}^{3}J_{6,8;5,9} = 8.8$ Hz, 2 H, 6.8-H), 7.24–7.30 (m, 1 H, 15-H), 7.31–7.38 (m, 4 H, 13,14,16,17-H), 7.80 (d, ${}^{3}J_{5,9;6,8}$ = 8.8 Hz, 2 H, 5,9-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.17 (C-11⁴), 55.60 (C-10), 67.95 (C-1), 78.35 (C-11), 113.64 (C-6,8), 124.39 (C-2'), 126.31 (C-13,17/14,16), 127.65 (C-15), 128.60 (C-13,17/14,16), 130.24 (C-4), 132.04 (C-5,9), 143.69 (C-12), 145.34 (C-2), 163.35 (C-7), 195.71 (C-3); IR (ATR Film): 2979, 2940, 2849, 1649, 1594, 1571, 1507, 1455, 1418, 1327, 1307, 1257, 1210, 1165, 1093, 1026, 979, 940, 846, 790, 759, 698, 612, 595, 545, 515 cm⁻¹; **HRMS** (m/z): [M+H]⁺ ber. für C₁₉H₂₁O₃⁺, 297.1485; gef., 297.1486.

Eintopf-Ethersynthese unter Nutzung tertiärer Alkohole (Allgemeine Vorschrift I)

In einem Vial mit gasdichtem Schraubdeckel und Magnetrührstäbchen wurden para-Formaldehyd (p-156, 1.4 Äq.), DABCO (130, 0.05 Äq., 5 mol- %) und HFIP (3.0 Äq.) vorgelegt. Die erhaltene Dispersion wurde auf 63 °C unter Stickstoffatmosphäre erhitzt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Der Ansatz wurde auf 0 °C gekühlt und ein Vinylketon (195, 1.0 Äq.) der Wahl hinzugefügt. Das Reaktionsgefäß wurde erneut unter Stickstoff gesetzt und bei Raumtemperatur für 6-8 h unter Rühren belassen. Im Anschluss wurde ein tertiärer Alkohol der Wahl (6.0–7.0 Äq.) zugesetzt und HFIP weitestgehend am Rotationsverdampfer entfernt. Benzoesäure (209, 0.10 Äq., 10 Mol%) und zusätzliches DABCO (130, 0.10 Äq., 10 Mol%) wurden hinzugegeben und der Ansatz unter Stickstoff bei 57 °C bis zum vollen Umsatz des MBH-Produktes (DC) gerührt. Abschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch durch Auftragung des gesamten Ansatzes isoliert.

3-{[(2-Phenylpropan-2-yl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205ta)



Der Allgemeinen Vorschrift I folgend, wurde para-Formaldehyd 7.11 mmol, 3.00 Äq.) bei 63 °C unter Nutzung von DABCO (130, 13.3 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend

wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (195a), 200 µL, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor 2-Pheynl-2-propanol (2.26 g, 16.6 mmol, 7.0 Äq) hinzugegeben wurde. Nach vorsichtiger (!) Entfernung von HFIP am Rotationsverdampfer, wurden Benzoesäure (209, 28.9 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) und DABCO (130, 26.6 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq. 10 Mol%)

- Experimentalteil 6.II -

hinzugegeben. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 57 °C für zusätzliche 8 d erwärmt worden war, wurde das säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 168 mg, 0.77 mmol, 33 % (farbloses Öl). Reinheit (aNMR): 98 % ±0.6; DC (Petrolether:Et₂O, 80:20 v/v): $R_f = 0.48$; ¹**H-NMR** (600 MHz, acetone-*d*₆): δ [ppm] = 1.55 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 3.88 (t, J = 1.6 Hz, 2 H), 6.21 (s, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 2 H); ¹³C-NMR (151 MHz, acetone- d_6): δ [ppm] = 25.20 (C-4), 27.77 (C-5',5''), 60.37 (C-1), 76.82 (C-5), 123.94 (C-2'), 125.45 (C-7,11), 126.81 (C-9), 128.15 (C-8,10), 146.26 (C-2/6), 146.35 (C-2/6), 197.95 (C-3).; IR (ATR Film): 2988, 2931, 2902, 2867, 1740, 1669, 1633, 1491, 1449, 1432, 1386, 1361, 1298, 1252, 1203, 1157, 1072, 1030, 974, 953, 875, 759, 696, 583,555, 516, 477; HRMS (m/z): [M+H]⁺ ber. für C₁₄H₁₈O₂Na⁺, 241.1199; gef., 241.1199.

3-{[(3,7-Dimethylocta-1,6-dien-3-yl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205tb)



Der Allgemeinen Vorschrift I folgend, wurde para-DABCO (**130**, 13.3 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%)

gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (195a), $200 \,\mu\text{L}$, 168 mg, 2.37 mmol, 1.00 Åg.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Linalool (2.19 g, 16.6 mmol, 7.00 Äq) hinzugegeben wurde. Nach vorsichtiger (!) Entfernung von HFIP am Rotationsverdampfer, wurden Benzoesäure (209, 28.9 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) und DABCO (130, 26.6 mg, 0.24 mmol, 0.10 Äq. 10 Mol%) hinzugegeben. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 57 °C für zusätzliche 8 d erwärmt worden war, wurde das säulenchromatographisch gereinigt (2.5 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 155 mg, 0.66 mmol, 28 % (farbloses $\ddot{O}l$). DC (Petrolether:Et₂O, 80:20 v/v): $R_f = 0.52$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.28 (s, 3 H), 1.59 (m_c, 5 H), 1.67 (s, 3 H), $2.00 (q, J = 7.9 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 4.06 (m_c, 2 H), 5.07-5.18 (m, 3 H), 5.77 (dd, J = 17.6, 3 H), 5.77 (dd, J = 1$ J = 11.0 Hz, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 6.16 (s, 1 H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.74, 22.31, 22.54, 25.82, 26.17, 40.25, 60.11, 77.89, 114.86, 124.58, 125.06, 131.59, 142.74, 146.77, 199.33; IR (ATR Film): 2966, 2931, 2859, 1676, 1633, 1452, 1386, 1372, 1361, 1295, 1218, 1183, 1071, 1036, 1001, 973, 925, 897, 837, 732, 687, 579; **HRMS** (*m/z*): [M+H]⁺ ber. für C₁₅H₂₄O₂Na⁺, 259.1669; gef., 259.1669.

6.II.4.5 Racemische Standards der Sequenzprodukte

rac-4-(Benzyloxy)-3-methylbutan-2-on (rac-89a)

In einem *Schlenk*-Kolben wurde Keton **205b** (50 mg, 0.26 mmol, 1 Äq.) in Essigsäureethylester (2.5 mL) gelöst und unter Stickstoffgegenstrom Pd/C (10 % w/w, 2.8 mg, 10 Mol%) hinzugegeben. Nach Anlegen eine

Wasserstoffatmosphäre (Ballon), wurde bis zum vollen Umsatz des Eduktes (¹H-NMR) gerührt. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert (Filter nicht trocken laufen lassen!) und das Lösungsmittel von dem erhaltenen Filtrat entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Filtersäule, 10 % Et₂O in *n*-Pentan) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit (16mg, 0.08 mmol, 32%) erhalten. Die analytischen Daten stimmten mit jenen der enantiomerenreinen Verbindung überein.

rac-1-(Benzyloxy)-2-methylpentan-3-on (rac-96a)



2-[(Benzyloxy)methyl]pent-1-en-3-on (**205pn**, 300 mg, 12 11 1.47 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Essigsäureethylester (15 mL) in einem 100 mL *Schlenk*-Rohr gelöst. Nach Anlegen einer Stickstoffatmosphäre, wurde Pd/C (10 ω -%, 78 mg, 0.07 mmol,

0.05 Äq., 5 Mol%) vorsichtig hinzugegeben. Die Stickstoffatmosphäre wurde durch eine Wasserstoffatmosphäre (Ballon) ersetzt und die Reaktion stark für 30 min gerührt. Nach Erreichen eines vollen Umsatzes (¹H NMR), wurden alle Feststoffe über Celite[®] abfiltiert und der verbliebene Feststoff mit Diethylether gewaschen (Filter nicht trocken laufen lassen!). Alle flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan). Die analytischen Daten stimmten mit jenen aus der Literatur überein.^[424]

Ausbeute: 212 mg, 1.03 mmol, 70 % (farbloses Öl). Reinheit (qNMR): 98 % ±0.6; DC (Petrolether:Et₂O, 80:20 v/v): $R_f = 0.43$; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.05 (t, ³J_{5,4} = 7.3 Hz, 3 H, 5-H), 1.08 (d, ³J_{2',2} = 7.1 Hz, 3 H, 2'-H), 2.52 (q, ³J_{4,5} = 7.3 Hz, 2 H, 4-H), 2.89 (m_c, 1 H, 2-H), 3.46 (dd, ²J_{1a,1b} = 9.1 Hz, ³J_{1a,2} = 5.5 Hz, 1 H, 1a-H), 3.63 (dd, ²J_{1b,1a} = 9.1 Hz, ³J_{1b,2} = 7.9 Hz, 1 H, 1b-H), 4.48 (m_c, 2 H, 6-H), 7.23 – 7.37 (m, 5 H, 8-12-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.70 (C-5), 13.79 (C-2'), 35.46 (C-4), 46.35 (C-2), 72.55 (C-1), 73.39 (C-6), 127.69 (C-8,12/9,11), 127.75 (C-10), 128.51 (C-8,12/9,11), 137.30 (C-7), 213.85 (C-3); IR (ATR Film): 2974, 2934, 2866, 1715, 1495, 1453, 1411, 1373, 1364, 1252, 1207, 1096, 1026, 974, 949, 803, 736, 698, 609 cm⁻¹; HPLC: Chiralpak OD-H 250*4.6 mm

- Experimentalteil 6.II -

(Daicel), n-Heptan/2-Propanol 99.8:0.2 v/v, 0.5 mL/min, 10 °C, 207 nm, ret. time e₁ = 22.88 min, $e_2 = 25.56$ min.

rac-4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-methylbutan-2-on (rac-89c)

3-{[(4-Methoxybenzyl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (**205pd**, 220 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Essigsäureethylester 2 (10 mL) in einem 50 mL Schlenk-Rohr gelöst. Nach Anlegen einer Stickstoffatmosphäre, wurde Pd/C (10 ω-%, 43 mg,

0.04 mmol, 0.04 Äq., 4 Mol%) vorsichtig hinzugegeben. Die Stickstoffatmosphäre wurde durch eine Wasserstoffatmosphäre (Ballon) ersetzt und die Reaktion stark für 15 min gerührt. Nach Erreichen eines vollen Umsatzes (¹H NMR), wurden alle Feststoffe über Celite[®] abfiltiert und der verbliebene Feststoff mit Diethylether gewaschen (Filter nicht trocken laufen lassen!). Alle flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (20 % Et₂O in *n*-Pentan). Die analytischen Daten stimmten mit jenen aus der Literatur überein.^[425]

Ausbeute: 118 mg, 0.53 mmol, 53 % (farbloses Öl). Reinheit (qNMR): 97 % ±0.1; DC (Petrolether:Et₂O, 70:30 v/v): $R_f = 0.33$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.08 (d, ³J₂, 2) = 7.1 Hz, 3 H, 2'-H), 2.17 (s, 3 H, 4-H), 2.84 (h, J = 7.1 Hz, 1 H, 2-H), 3.45 (dd, ${}^{2}J_{1a,1b}$ = 9.2 Hz, ${}^{3}J_{1a,2} = 5.5$ Hz, 1 H, 1a-H), 3.59 (dd, ${}^{2}J_{1b,1a} = 9.2$ Hz, ${}^{3}J_{1b,2} = 7.6$ Hz, 1 H, 1b-H), 3.80 (s, 3 H, 12-H), 4.42 (m_c, 2 H, 5-H), 6.87 (d, ${}^{3}J_{8,10;7,11} = 8.6$ Hz, 2 H, 8,10-H), 7.23 (d, ${}^{3}J_{7,11;8,10} =$ 8.6 Hz, 2 H, 7,11-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.58 (C-2'), 29.19 (C-4), 47.37 (C-2), 55.43 (C-12), 71.92 (C-1), 73.07 (C-5), 113.93 (C-8,10), 129.39 (C-7,11), 130.30 (C-6), 159.36 (C-9), 211.34 (C-3); IR (ATR Film): 2974, 2934, 2860, 1707, 1615, 1585, 1510, 1457, 1359, 1304, 1243, 1176, 1084, 1031, 953, 814, 753, 714, 575, 517 cm⁻¹; HPLC: Chiralpak OD-H 250*4.6 mm (Daicel), n-Heptan/2-Propanol 99:1 v/v, 0.5 mL/min, 10 °C, 275 nm, ret. time $e_1 = 30.81 \text{ min}, e_2 = 33.72 \text{ min}.$

rac-3-Methyl-4-[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]butan-2-on (rac-89d)



3-{[(3-Methylbut-2-en-1-yl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (205pi, 4 3 2 0 6 8 500 mg, 2.97 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Methanol (50 mL) in einem 250 mL Schlenk-Kolben gelöst. Nach Anlegen einer Stickstoffatmosphäre, wurde Rh/Al₂O₃ (5 ω-%,153 mg, 0.07

mmol, 0.03 Äq., 3 Mol%) vorsichtig hinzugegeben. Die Stickstoffatmosphäre wurde durch eine Wasserstoffatmosphäre (Ballon) ersetzt und die Reaktion stark für 5-10 min gerührt. Nach Erreichen eines vollen Umsatzes (¹H NMR, Reaktionsverfolgung wichtig, da Überreduktion leicht auftritt), wurden alle Feststoffe über Celite[®] abfiltiert und der verbliebene Feststoff mit wenig Diethylether gewaschen (Filter nicht trocken laufen lassen!). Alle flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (10 % Et₂O in *n*-Pentan). Die Entfernung des Lösungsmittels erfolgte aufgrund der Flüchtigkeit des Produktes vorsichtig (!).

Ausbeute: 97 mg, 0.57 mmol, 19 % (farbloses Öl). **Reinheit** (qNMR): 97 % ±1.0; **DC** (Petrolether:Et₂O, 80:10 v/v): $R_f = 0.37$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.08 (d, ${}^{3}J_{2',2}$ = 7.1 Hz, 3 H, 2'-H), 1.66 (s, 3 H, 8/9-H), 1.74 (s, 3 H, 8/9-H), 2.18 (s, 3 H, 4-H), 2.82 (h, *J* = 7.1 Hz, 1 H, 2-H), 3.41 (dd, ${}^{2}J_{1a,1b} = 9.2$ Hz, ${}^{3}J_{1a,2} = 5.6$ Hz, 1 H, 1a-H), 3.57 (dd, ${}^{2}J_{1b,1a} = 9.2$, ${}^{3}J_{1b,2} = 7.7$ Hz, 1 H, 1b-H), 3.94 (d, ${}^{3}J_{5,6} = 6.9$ Hz, 2 H, 5-H), 5.30 (t, ${}^{3}J_{6,5} = 6.9$ Hz, 1 H, 6-H); 13 C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.66 (C-2'), 18.17 (C-8/9), 25.93 (C-8/9), 29.23 (C-4), 47.39 (C-2), 67.77 (C-5), 71.97 (C-1), 121.03 (C-6), 137.23 (C-7), 211.45 (C-3); **IR** (ATR Film): 2974, 2923, 2866, 1720, 1681, 1448, 1374, 1352, 1244, 1170, 1119, 1079, 989, 960, 779, 597 cm⁻¹; **HRMS** (*m*/z): [M+H]⁺ ber. für C₁₀H₁₉O₂⁺, 171.1380; gef., 171.1381; [M+Na]⁺ ber. für C₁₀H₁₈O₂Na⁺, 193.1199; gef., 193.1200; **GC:** FS-Hydrodex-β3P (*Macherey* & *Nagel*) 25 m * 0.25 mm, carrier gas: H₂; temperature: hold 60 °C für 70 min, then with 4.0 °C/min to 150 °C, hold 150 °C für 5.0 min; ret. time e₁ = 83.63 min, e₂ = 84.18 min.

rac-3-Methyl-4-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]butan-2-on (rac-89e)



Äq., 10 Mol%) vorsichtig hinzugegeben. Die Stickstoffatmosphäre wurde durch eine Wasserstoffatmosphäre (Ballon) ersetzt und die Reaktion stark für 15 min gerührt. Nach Erreichen eines vollen Umsatzes (¹H NMR), wurden alle Feststoffe über Celite[®] abfiltiert und der verbliebene Feststoff mit wenig Diethylether gewaschen (Filter nicht trocken laufen lassen!). Alle flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (20 % Et₂O in *n*-Pentan). Die Entfernung des Lösungsmittels erfolgte aufgrund der Flüchtigkeit des Produktes vorsichtig (!).

Ausbeute: 74 mg, 0.37 mmol, 73 % (farbloses Öl). **Reinheit** (qNMR): 99 % ±1.0; **DC** (Petrolether:Et₂O, 80:20 v/v): $R_f = 0.45$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.00 (s, 9 H, TMS), 0.90 (t, ³J_{6:5} = 8.1 Hz, 2 H, 6-H), 1.08 (d, ³J_{2';2} = 7.1 Hz, 3 H, 2'-H), 2.19 (s, 3 H, 4-H),

2.80 (m_c, 1 H, 2-H), 3.41 (dd, ${}^{2}J_{1a;1b} = 9.2$ Hz, ${}^{3}J_{1a;2}$ 5.6 Hz, 1 H, 1a-H), 3.48 (t, ${}^{3}J_{5;6} = 8.1$ Hz, 2 H, 5-H), 3.54 (dd, ${}^{2}J_{1b;1a} = 9.2$ Hz, ${}^{3}J_{1b;2}$ 7.5 Hz, 1 H, 1b-H); 13 C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.00 (C-TMS), 14.86 (C-2'), 19.39 (C-6), 30.50 (C-4), 48.64 (C-2), 69.84 (C-5), 73.54 (C-1), 212.74 (C-3); **IR** (ATR Film): 2951, 2866, 1715, 1456, 1420, 1358, 1248, 1174, 1094, 952, 858, 834, 756, 693, 667, 609 cm⁻¹; **HRMS** (*m*/*z*): [M+H]⁺ ber. für C₁₀H₂₃O₂Si⁺, 203.1462; gef., 203.1457; [M+Na]⁺ ber. für C₁₀H₂₂O₂SiNa⁺, 225.1281; gef., 225.1278; **GC**: CP-Chirasil-DEX CB (*Agilent Technologies*) 25 m * 0.25 mm, carrier gas: H₂; temperature: hold 60 °C für 20 min, then with 3.0 °C/min to 150 °C, hold 150 °C für 5.0 min; ret. time e₁ = 37.63 min, e₂ = 38.03 min.

rac-4-(Benzhydryloxy)-3-methylbutan-2-on (rac-89f)



3-[(Benzhydryloxy)methyl]but-3-en-2-on 94 (205sh, mg, 0.35 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Essigsäureethylester (6 mL) in einem 25 Schlenk-Kolben gelöst. mL Nach Anlegen einer Stickstoffatmosphäre, wurde Pd/C (10 w-%, 20 mg, 0.02 mmol, 0.5 Äq., 5 Mol%) vorsichtig hinzugegeben. Die

Stickstoffatmosphäre wurde durch eine Wasserstoffatmosphäre (Ballon) ersetzt und die Reaktion stark für 15 min gerührt. Nach Erreichen eines vollen Umsatzes (¹H NMR), wurden alle Feststoffe über Celite[®] abfiltiert und der verbliebene Feststoff mit Diethylether gewaschen (Filter nicht trocken laufen lassen!). Alle flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (10 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 81 mg, 0.30 mmol, 86 % (weisser Feststoff). Reinheit (qNMR): 97 % ±0.5; Schmelzpunkt: 46.9–48.2 °C; DC (Petrolether:Et₂O, 80:20 v/v): $R_f = 0.37$; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.11 (d, ${}^{3}J_{2',2} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H), 2.19 (s, 3 H, 4-H), 2.90 (h, J = 7.1 Hz, 1 H, 2-H), 3.49 (dd, ${}^{2}J_{1a,1b} = 9.1$, ${}^{3}J_{1a,2} = 5.4$ Hz, 1 H, 1a-H), 3.61 (dd, ${}^{2}J_{1b,1a} = 9.1$, ${}^{3}J_{1b,2} = 7.5$ Hz, 1 H, 1b-H), 5.32 (s, 1 H, 5-H), 7.20 – 7.35 (m, 10 H, Ph-H); 13 C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.58 (C-2'), 29.23 (C-4), 47.48 (C-2), 71.15 (C-1), 84.19 (C-5), 127.01 (C-*o*-Ph/C-*m*-Ph), 127.09 (C-*o*-Ph/C-*m*-Ph), 127.65 (C-*p*-Ph), 128.49 (C-*o*-Ph/C-*m*-Ph), 128.53 (C-*o*-Ph/C-*m*-Ph), 142.14 (C-*ipso*-Ph), 211.28 (C-3); **IR** (ATR Film): 3059, 3030, 2991, 2968, 2940, 2900, 2860, 1703, 1492, 1459, 1446, 1391, 1356, 1315, 1305, 1262, 1232, 1184, 1126, 1089, 1056, 1028, 968, 854, 802, 745, 741, 693, 643, 613, 575, 542, 479, 459 cm⁻¹; **HRMS** (*m*/*z*): [M+Na]⁺ ber. für C₁₈H₂₀O₂Na⁺, 291.1356; gef., 291.1353; **HPLC:** Chiralpak OD-H 250*4.6 mm (*Daicel*), *n*-Heptan/2-Propanol 99.8:0.2 v/v, 0.5 mL/min, 10 °C, 225 nm, ret. time $e_1 = 53.03$ min, $e_2 = 57.50$ min.

rac-3-Methyl-4-[1-(2-nitrophenyl)ethoxy]butan-2-on (rac-89g)



rac-3-{[1-(2-Nitrophenyl)ethoxy]methyl}but-3-en-2-on (**205si**, 100 mg, 0.40 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Essigsäureethylester (10 mL) in einem 50 mL *Schlenk*-Kolben gelöst. Nach Anlegen einer Stickstoffatmosphäre, wurde Pd/C (10 ω -%, 21 mg, 0.02 mmol,

0.05 Äq., 5 Mol%) vorsichtig hinzugegeben. Die Stickstoffatmosphäre wurde durch eine Wasserstoffatmosphäre (Ballon) ersetzt und die Reaktion stark für 5–10 min gerührt. Nach Erreichen eines vollen Umsatzes (¹H NMR; Reaktionsverfolgung wichtig, da Überreduktion leicht auftritt), wurden alle Feststoffe über Celite[®] abfiltiert und der verbliebene Feststoff mit Diethylether gewaschen (Filter nicht trocken laufen lassen!). Alle flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (10 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 78 mg, 0.31 mmol, 77 % (gelbes Öl). Reinheit (qNMR): 98 % ±1.0; DC (Petrolether:Et₂O, 60:40 v/v): $R_f = 0.44$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.05^I (d, ³J_{2',2}) = 7.1 Hz, 3 H, 2'-H), 1.07^{II} (d, ${}^{3}J_{2',2}$ = 7.1 Hz, 3 H, 2'-H), 1.48 (d, ${}^{3}J_{5',5}$ = 6.3 Hz, 3 H, 5'-H), 2.18^{II} (s, 3 H, 4-H), 2.20^I (s, 3 H, 4-H), 2.79^{II} (m_c, 1 H, 2-H), 2.84^I (m_c, 1 H, 2-H), 3.28^{II} (dd, ${}^{2}J_{1a,1b} = 9.1 \text{ Hz}, {}^{3}J_{1a,2} = 5.6 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, 1a \text{-H}), 3.31^{\text{I}} (\text{dd}, {}^{2}J_{1a,1b} = 9.1 \text{ Hz}, {}^{3}J_{2',2} = 5.2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, 1a \text{-H}),$ 3.41^{I} (dd, ${}^{2}J_{1b,1a} = 9.1$ Hz, ${}^{3}J_{1b,2} = 7.7$ Hz, 1 H, 1b-H), 3.48^{II} (dd, ${}^{2}J_{1b,1a} = 9.1$ Hz, ${}^{3}J_{1b,2} = 7.5$ Hz, 1 H, 1b-H), 4.96 (p, J = 6.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.38 – 7.44 (m, 1 H, Ar-H), 7.60 – 7.72 (m, 2 H, Ar-H), 7.86–7.93 (m, 1 H, Ar-H) [I Überschussdiastereomer, II Unterschussdiastereomer]; ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.52^{*} (C-2'), 13.53^{*} (C-2'), 23.47^{II} (C-5'), 23.71^I (C-5'), 29.10^{II} (C-4), 29.40^I (C-4), 47.20^I (C-2), 47.36^{II} (C-2), 71.21^I (C-1), 71.24^{II} (C-1), 73.90^I (C-5), 73.97^{II} (C-5), 124.33^I (C-Ar), 124.36^{II} (C-Ar), 127.78^{II} (C-Ar), 127.91^I (C-Ar), 128.20 (C-Ar), 133.66^{II} (C-Ar), 133.78^I (C-Ar), 139.67^I (C-6), 139.73^{II} (C-6), 148.50* (C-7), 148.57* (C-7), 210.93* (C-3), 210.95* (C-3) [I Überschussdiastereomer, II Unterschussdiastereomer, * diast. Assignment uncertain]; IR (ATR Film): 2979, 2934, 2866, 1709, 1527, 1448, 1346, 1182, 1102, 1008, 955, 892, 858, 790, 745, 705, 671, 620, 541 cm⁻¹; **HRMS** (*m/z*): [M+H]⁺ ber. für C₁₃H₁₈O₄N⁺, 252.1230; gef., 252.1228; [M+Na]⁺ ber. für C₁₃H₁₇O₄NNa⁺, 274.1050; gef., 274.1047; **HPLC:** Chiralpak IC 250*4.6 mm (*Daicel*), *n*-Heptan/2-Propanol 99:1 v/v, 0.5 mL/min, 25 °C, 251 nm, ret. time *diast.*₁: e₁ = 44.47 min, e₂ $= 48.92 \text{ min}; diast_{2}; e_1 = 53.99 \text{ min}, e_2 = 71.99 \text{ min}.$

rac-3-[(Benzyloxy)methyl]but-3-en-2-ol (223)



Der Literatur entsprechend,^[396] wurde 3-[(Benzyloxy)methyl]but-3-en-2-on (**205pb**, 832 mg, 4.37 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde CeCl₃*7 H₂O (1.71 g, 4.59 mmol, 1.05 Äq.) unter Rühren

hinzugegeben. Nach vollständiger Lösung aller Feststoffe, wurde NaBH₄ (331 mg, 8.75 mg, 2.00 Äq.) in 4 Portionen innerhalb von 1 h zugegeben. Nach vollem Umsatz des Startmaterials, wurden 10 Tropfen Essigsäure gefolgt von 15 mL Wasser hinzugegeben. Der gesamte Batch wurde dreifach mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (45 % Et₂O in *n*-Pentan). Die analytischen Daten stimmen mit jene der Literatur überein.^[396]

Ausbeute: 740 mg, 3.85 mmol, 88 % (farblose Flüssigkeit). **Reinheit** (qNMR): 96 % ±0.6; **DC** (Petrolether:Et₂O, 70:30 v/v): $R_f = 0.16$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.35 (d, ³J_{4,3} = 6.0 Hz, 3 H, 4-H), 2.29 (brs, 1 H, OH), 4.10 (d, ²J_{1a,1b} = 12.0 Hz, 1 H, 1a-H), 4.16 (d, ²J_{1b,1a} = 12.0 Hz, 1 H, 1b-H), 4.42 (m_c, 1 H, 3-H), 4.54 (m_c, 2 H, 5-H), 5.12 (s, 1 H, 2'a-H), 5.20 (s, 1 H, 2'b-H), 7.27 – 7.39 (m, 5 H, Ph); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.19 (C-4), 69.63 (C-3), 71.75 (C-1), 72.59 (C-5), 112.82 (C-2'), 127.90 (C-Ph), 127.92 (C-Ph), 128.59 (C-Ph), 137.99 (C-6), 148.61 (C-2); **IR** (ATR Film): 3393, 3030, 2974, 2866, 1658, 1454, 1363, 1267, 909, 739, 700, 603 cm⁻¹.

rac-2-Methylbutan-1,3-diol (rac-106)

OH

rac-3-[(Benzyloxy)methyl]but-3-en-2-ol (**223**, 640 mg, 3.53 mmol, 1.00 Äq.)
 Wurde in Methanol (40 mL) in einem 250 mL *Schlenk*-Kolben gelöst. Nach Anlegen einer Stickstoffatmosphäre, wurde Pd/C (10 ω-%, 354 mg, 0.33 mmol,

0.10 Äq., 10 Mol%) vorsichtig hinzugegeben. Die Stickstoffatmosphäre wurde durch eine Wasserstoffatmosphäre (Ballon) ersetzt und die Reaktion stark für 16 h gerührt. Nach Erreichen eines vollen Umsatzes (¹H NMR), wurden alle Feststoffe über Celite[®] abfiltiert und der verbliebene Feststoff mit Diethylether gewaschen (Filter nicht trocken laufen lassen!). Alle flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (80 % Et₂O in *n*-Pentan). Die analytischen Daten stimmen mit jenen der Literatur überein.^[426]

Ausbeute: 64 mg, 0.61 mmol, 18 % (farbloses Öl, DV = 40:60 syn/anti). **Reinheit** (qNMR): 94 % ±0.5; **DC** (Et₂O): R_f = 0.27; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.85^{II} (d, J = 7.0

Hz, 1.7 H), 0.91^{I} (d, J = 7.1 Hz, 1.3 H), 1.20^{I} (d, J = 6.5 Hz, 1.3 H), 1.24^{II} (d, J = 6.2 Hz, 1.7 H), 1.67^{II} (m_c, 0.6 H), 1.82^{I} (m_c, 0.4 H), 2.23 (brs, 0.9 H), 2.65 (brs, 1.1 H), 3.63^{II} (dd, J = 10.8, J = 7.9 Hz, 0.6 H), $3.67-3.79^{I/II}$ (m, 2 H), 4.05^{I} (dq, J = 6.5, J = 3.1 Hz, 0.4 H) [I syn, II anti]; ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 10.88^I, 13.82^{II}, 19.78^I, 22.23^{II}, 40.33^I, 41.96^{II}, 66.87^I, 68.31^{II}, 71.03^I, 73.89^{II} [I syn, II anti].

rac-2-Methylbutan-1,3-diylbis(2,2,2-trifluoroacetat) (225)



rac-2-Methylbutan-1,3-diol (**rac-106**, 60 mg, 0.58 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Trifluoressigsäureanhydird (300 μ L, 447 mg, 2.13 mmol, 3.80 Äq.) in einem 10 mL Rundkolben. Der Kolben wurde langsam in einem Wasserbad bei 30 °C für 30 min gedreht, bevor *n*-Heptan

(1.8 mL) und gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (3 mL, vorsichtig, Gasentwicklung!) hinzugegeben wurden. Nach trennung der Phasen wurde die Wässrige dreifach mit *n*-Pentan extrahiert. Das Volumen der kombinierten organischen Phasen wurde im Anschluss im Stickstoffstrom reduziert. Das Produkte wurde abschließend säulenchromatographisch gereinigt (2 % Et₂O in *n*-Pentan), Aufgrund der hohen Flüchtigkeit des Produktes, muss die Entfernung der Lösungsmittel äußerst vorsichtig erfolgen.

Ausbeute: 32 mg, 0.11 mmol, 19 % (farblose Flüssigkeit, DV = 16:84); **DC** (*n*-Pentan:Et₂O, 97:3 v/v): R_f = 0.20; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.395^I/1.40^{II} (d^I/d^{II}, $J = 6.5^{I}/J = 6.5^{II}$, 3 H), 2.21–2.31 (m, 1 H, 2-H), 4.24–4.37 (m, 2 H, 1-H), 5.09^{II} (p, J = 6.4 Hz, 0.16 H), 5.19^I (qd, J = 6.5, J = 3.9 Hz, 0.82 H) [I Überschussdiastereomer, II Unterschussdiastereomer]; ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 11.27^I, 13.08^{II}, 16.71^I, 17.05^{II}, 36.99^I, i37.19^{II}, 68.41^{II}, 68.60^I, 75.59^I, 76.48^{II}, 113.61, 113.66, 115.50, 115.55, 156.91, 157.19, 157.31, 157.59 [I Überschussdiastereomer, II Unterschussdiastereomer]; IR (ATR Film): 2987, 1781, 1463, 1383, 1340, 1215, 1143, 1113, 1030, 1012, 990, 961, 929, 916, 854, 774, 729 cm⁻¹; HRMS (m/z): [M+NH₄]⁺ ber. für C₈H₁₄F₆NO₄⁺, 314.0827; gef., 314.0820; [M+Na]⁺ ber. für C₈H₁₀F₆O₄Na⁺, 319.0381; gef., 319.0374; GC: CP-Chirasil-DEX CB (*Agilent Technologies*) 25 m * 0.25 mm, carrier gas: H₂; temperature: hold 52 °C für 0.5 min, dann mit 0.2 °C/min bis 56 °C, hold 56 °C für 1.0 min, then with 10 °C/min to 150 °C, hold 150 °C für 1.0 min, then with 10 °C/min to 150 °C, hold 150 °C für 1.0 min; ret. time *diast.anti*: e₁ = 11.18 min, e₂ = 11.52 min; *diast.syn*: e₁ = 12.44 min, e₂ = 15.18 min.

- Experimentalteil 6.II -

6.II.4.6 Sequenz: α,β-gesättigte MBH-Veretherungsprodukte

Eintopf-Ethersynthese-YqjM-Reduktionssequenz (Allgemeine Vorschrift J)

In einem 1000-mL-Dreihalskolben mit Gaseinlass und zwei Glasstopfen (am oberen Rand gefettet um Gasdichtigkeit während der organokatalysierten Reaktionen zu gewährleisten), wurde para-Formaldehyd (p-156, 1.4 Äq.), DABCO (130, 0.05–0.10 Äq., 5–10 Mol%) und ein Alkohol der Wahl (6.0 Äq.) unter vorsichtigem Rühren gemischt (Magnetrührstäbchen 4 cm * 2 cm, ca. 100 rpm). Im Falle von festen Alkoholen wurden minimale Mengen der späteren Co-Solvenzien wie in den individuellen Prozeduren beschrieben hinzugefügt. Die entstandene Dispersion wurde auf 75 °C unter Stickstoff erwärmt, bis eine klare Lösung erhalten worden war. Der Batch wurde auf RT oder 0 °C abgekühlt, sofern dabei keine Erstarrung eintrat, und ein Vinylketon der Wahl (195, 1.0 Äq.) hinzugefügt. Anschließend wurde die die Reaktion bei Raumtemperatur unter Stickstoff für 6-8 h gerührt. Nach vollständigem Ablauf Morita-Baylis-Hillman-Reaktion (MBH-Reaktion), wurde Benzoesäure (209, 0.05–0.10 Äq., 5–10 Mol%) hinzugegeben und die Stickstoffatmosphäre re-etabliert. Der Ansatz wurde nun auf 45 °C erwärmrt, bis vollsständiger Umsatz des MBH-produktes per DC detektiert werden konnte (ca. 60-80 h). Nach Entfernung der Glasstopfen und des Gaseinlasses, wurden Kaliumphosphatpuffer (~500 mL, 100 mM, pH = 7.0) und 2-MeTHF (0-2.5 % v/v, kein Co-Solvenz nötig, falls der eingesetzte Alkohol diese Rolle bereits erfüllt) hinzugefügt. Unter starkem Rühren wurde der Ansatz auf 37 °C erwärmt, gefolgt von der Zugabe von Glucose-Monohydrat (9.0 Äq.) und NADP⁺ (0.02–0.05 Äq., 2–5 Mol%). Zum Start der Reaktion wurden GDH (34-69 U/mmol_{Substrat}) und YqjM (57–221 U/mmol_{Substrat}) hinzugegeben und die Reaktion im Anschluss bei ca. 600 rpm gerührt. Zur Erhaltung eines pH-Werts von 7.0 wurde ein 877 Titrino plus (Metrohm) installiert und mit 1 M NaOH betrieben. Nach vollem Umsatz organokatalytischen Produktes (ca. 3-16 h) wurde die Heizung entfernt und (NH₄)₂SO₄ hinzugegeben, bis eine gesättigte Lösung entstand. Alle Feststoffe wurde daraufhin über Celite® befindlich auf einem Filterpapier in einem (ausreichend großen!) Büchnertrichter abfiltriert. Die erhaltene wässrige Phase wurde vier- bis fünffach mit Diethylether extrahiert, mit welchem vor Einsatz in der Extraktion der zuvor genutzten Filter gespült wurde. Die vereinigten organsichen Phasen wurden über MgSO4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Isolation des Produktes erfolgte säulenchromatographisch.

(R)-4-(Benzyloxy)-3-methylbutan-2-on [(R)-89a]

Der *Allgemeinen Vorschrift J* folgend, wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 488 mg, 16.3 mmol, 1.40 Äq.) in Benzylalkohol (**206a**, 7.45 g, 70.0 mmol, 6.00 Äq.) bei 75 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 65.0 mg, 0.58 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 1.00 mL, 841 mg, 12.0 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor der Ansatz für zusätzliche 64 h unter Rühren auf 45 °C erwärmt worden war. Anschließend wurden Kaliumphosphatpuffer (500 mL, 100 mM, pH = 7) and 2-MeTHF (6.25 mL, 1.25 vol-%) hinzugegeben. Nach Erreichen von einer Reaktionstemperatur von 37 °C, wurden Glucose-Monohydrat (20.7 g, 100 mmol, 9.00 Äq.), NADP⁺ (451 mg, 0.58 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%), GDH (480 U) und YqjM (830 U) in dieser Reihenfolge hinzugegeben. Innerhalb von 6 h wurde voller Umsatz *via* ¹H-NMR-Spektroskopie festgestellt. Der Ansatz wurde gemäß der beschriebenen Prozedur aufgearbeitet und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (9 % Et₂O in *n*-Pentan). Die analytischen stimmen mit jenen aus der Literatur überein.^[191]

Ausbeute: 1.49 g, 7.74 mmol, 65 % (farblose Flüssigkeit); ee = 97 %; **Reinheit** (qNMR): 99 % ±0.9; $[a]_D = -16.8$ (c = 1 in CHCl₃, 20 °C); Lit: -16.7 (c = 3.9 in CHCl₃, 20 °C)^[191].

(R)-1-(Benzyloxy)-2-methylpentan-3-on [(R)-96a]



Der *Allgemeinen Vorschrift J* folgend, wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 407 mg, 13.6 mmol, 1.40 Äq.) in Benzylalkohol (6.28 g, 58.1 mmol, 6.00 Äq.) bei 75 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 54.3 mg, 0.48 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend

wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Ethylvinylketon (**195b**, 1.00 mL, 814 mg, 9.68 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 8 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor der Ansatz für zusätzliche 64 h unter Rühren auf 45 °C erwärmt worden war. Anschließend wurden Kaliumphosphatpuffer (500 mL, 100 mM, pH = 7) and 2-MeTHF (6.25 mL, 1.25 vol-%) hinzugegeben. Nach Erreichen von einer Reaktionstemperatur von 37 °C, wurden Glucose-Monohydrat (17.3 g, 87.1 mmol, 9.00 Äq.), NADP⁺ (376 mg, 0.48 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%), GDH (500 U) und YqjM (1400 U) in dieser Reihenfolge hinzugegeben. Innerhalb von 4 h wurde voller Umsatz *via* ¹H-NMR-Spektroskopie festgestellt. Der Ansatz wurde gemäß der beschriebenen Prozedur aufgearbeitet. Dem erhaltenen Rohprodukt wurde DABCO (**130**, 25 mg, 0.22 mmol, 2 Mol% / 25 Mol% bezogen auf verbliebenes Startmaterial) zugesetzt, gefolgt von 2-(Dimethylamino)ethan-1-thiolhydrochlorid (**226**, 220 mg, 2.10 mmol, 0.20 Äq. /

2.50 Äq. bezogen auf verbliebenes Startmaterial). Es wurde für 30 min bei 45 °C nachgerührt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan). Die analytischen stimmen mit jenen aus der Literatur überein.^[424]

Ausbeute: 0.96 g, 4.64 mmol, 48 % (farblose Flüssigkeit); *ee* = 98 %; **Reinheit** (qNMR): 98 % ± 0.2 ; [*a*]_D = -25.2 (c = 1 in CHCl₃, 20 °C; Lit: -25.3, c = 1.0 in CHCl₃, 20 °C)^[196].

(R)-4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-methylbutan-2-on [(R)-89c]



Der *Allgemeinen Vorschrift J* folgend, wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 488 mg, 16.3 mmol, 1.40 Äq.) in 4-Methoxybenzylalkohol (9.63 g, 69.7 mmol, 6.00 Äq.) bei 75 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 65.0 mg, 0.58 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%)

gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 1.00 mL, 841 mg, 12.0 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 8 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Benzoesäure (**209**, 70.9 mg, 0.58 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) zugesetzt wurde und der Ansatz für zusätzliche 64 h unter Rühren auf 45 °C erwärmt worden war. Anschließend wurden Kaliumphosphatpuffer (500 mL, 100 mM, pH = 7) und 2-MeTHF (6.25 mL, 1.25 vol-%) hinzugegeben. Nach Erreichen von einer Reaktionstemperatur von 37 °C, wurden Glucose-Monohydrat (20.7 g, 100 mmol, 9.00 Äq.), NADP+ (451 mg, 0.58 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%), GDH (480 U) und YqjM (900 U) in dieser Reihenfolge hinzugegeben. Innerhalb von 5 h wurde voller Umsatz *via* ¹H-NMR-Spektroskopie festgestellt. Der Ansatz wurde gemäß der beschriebenen Prozedur aufgearbeitet und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (20 % Et₂O in *n*-Pentan). Die analytischen stimmen mit jenen aus der Literatur überein.^[425]

Ausbeute: 2.02 g, 9.07 mmol, 78 % (farblose Flüssigkeit); ee = 98 %; **Reinheit** (qNMR): 98 % ±0.2; $[\alpha]_{D} = -13.9$ (c = 1 in CHCl₃, 20 °C; Lit: +15 [(S)-Enantiomer], c = 1.7 in CHCl₃, 20 °C)^[425].

(R)-3-Methyl-4-[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]butan-2-on [(R)-89d]



Der Allgemeinen Vorschrift J folgend, wurde para-Formaldehyd (p-156, 488 mg, 16.3 mmol, 1.40 Äq.) in Prenol (6.00 g, 70.0 mmol, 6.00 Äq.) bei 75 °C unter Nutzung von DABCO (130, 65.0 mg,

0.58 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 1.00 mL, 841 mg, 12.0 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Benzoesäure (**209**, 70.9 mg, 0.58 mmol,

0.05 Äq., 5 Mol%) zugesetzt wurde und der Ansatz für zusätzliche 64 h unter Rühren auf 45 °C erwärmt worden war. Anschließend wurden Kaliumphosphatpuffer (500 mL, 100 mM, pH = 7) hinzugegeben. Nach Erreichen von einer Reaktionstemperatur von 37 °C, wurden Glucose-Monohydrat (20.7 g, 100 mmol, 9.00 Äq.), NADP⁺ (451 mg, 0.58 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%), GDH (480 U) und YqjM (800 U) in dieser Reihenfolge hinzugegeben. Innerhalb von 2 h wurde voller Umsatz *via* ¹H-NMR-Spektroskopie festgestellt. Der Ansatz wurde gemäß der beschriebenen Prozedur aufgearbeitet und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (10 % Et₂O in *n*-Pentan). Aufgrund der Flüchtigkeit des Produktes erfolgte die Entfernung der Lösungsmittel *vorsichtig*.

Ausbeute: 1.38 g, 8.08 mmol, 70 % (farblose Flüssigkeit); ee = 95 %; **Reinheit** (qNMR): 94 % ±0.5; $[\alpha]_D = -14.3$ (c = 1 in CHCl₃, 20 °C).

(R)-3-Methyl-4-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]butan-2-on [(R)-89e]

Der Allgemeinen Vorschrift J folgend, wurde para-Formaldehyd (**p-156**, 732 mg, 24.4 mmol, 1.40 Äq.) in 2-(Trimethylsilyl)ethanol (12.4 g, 104 mmol, 6.00 Äq.) bei 75 °C unter Nutzung von DABCO

(130, 97.7 mg, 0.87 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (195a), 1.50 mL, 1.22 g, 17.4 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Benzoesäure (209, 106 mg, 0.87 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) zugesetzt wurde und der Ansatz für zusätzliche 84 h unter Rühren auf 45 °C erwärmt worden war. Anschließend wurden Kaliumphosphatpuffer (800 mL, 100 mM, pH = 7) hinzugegeben. Nach Erreichen von einer Reaktionstemperatur von 37 °C, wurden Glucose-Monohydrat (31.0 g, 157 mmol, 9.00 Äq.), NADP⁺ (678 mg, 0.87 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%), GDH (600 U) und YqjM (1000 U) in dieser Reihenfolge hinzugegeben. Innerhalb von 14 h wurde voller Umsatz *via* ¹H-NMR- Spektroskopie festgestellt. Der Ansatz wurde gemäß der beschriebenen Prozedur aufgearbeitet und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan). Aufgrund der Flüchtigkeit des Produktes erfolgte die Entfernung der Lösungsmittel *vorsichtig*.

Ausbeute: 2.36 g, 11.6 mmol, 67 % (farblose Flüssigkeit); ee = 98 %; **Reinheit** (qNMR): 95 % ±0.6; $[\alpha]_D = -14.6$ (c = 1 in CHCl₃, 20 °C).

(R)-4-(Benzhydryloxy)-3-methylbutan-2-on [(R)-89f]



Der *Allgemeinen Vorschrift J* folgend, wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 341 mg, 11.3 mmol, 1.40 Äq.) in Diphenylcarbinol (8.97 g, 48.8 mmol, 6.00 Äq.) und 2-MeTHF (5.5 mL) bei 75 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 91.2 mg, 0.5 1mmol, 010 Äq., 10 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon

(195a), 0.70 mL, 570 mg, 8.13 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 8 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Benzoesäure (209, 99.3 mg, 0.81 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) zugesetzt wurde und der Ansatz für zusätzliche 86 h unter Rühren auf 45 °C erwärmt worden war. Anschließend wurden Kaliumphosphatpuffer (560 mL, 100 mM, pH = 7) und 2-MeTHF (8.25 mL, insg. jetzt 14 mL, 2.5 vol-%) hinzugegeben. Nach Erreichen von einer Reaktionstemperatur von 37 °C, wurden Glucose-Monohydrat (14.5 g, 73.2 mmol, 9.00 Äq.), NADP⁺ (316 mg, 0.41 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%), GDH (560 U) und YqjM (1800 U) in dieser Reihenfolge hinzugegeben. Innerhalb von 15 h wurde voller Umsatz *via* ¹H-NMR-Spektroskopie festgestellt. Der Ansatz wurde gemäß der beschriebenen Prozedur aufgearbeitet und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (5 % Et₂O in *n*-Pentan).

Ausbeute: 1.57 g, 5.85 mmol, 72 % (farbloserFeststoff); *ee* = 99 %; **Reinheit** (qNMR): 97 % ±0.7; [*α*]_D = -16.1 (c = 1 in CHCl₃, 20 °C); **Schmelzpunkt:** 44.2–44.9 °C.

(3R)-3-Methyl-4-[(R/S)-1-(2-nitrophenyl)ethoxy]butan-2-on [(R)-89g]



Der *Allgemeinen Vorschrift J* folgend, wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 488 mg, 16.3 mmol, 1.40 Äq.) in *rac*-1-(2-Nitrophenyl)ethan-1-ol (**206g**, 11.6 g, 69.7 mmol, 6.00 Äq.) bei 75 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 130 mg, 1.16 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) gecrackt.

Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 1.00 mL, 841 mg, 12.0 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 8 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Benzoesäure (**209**, 141 mg, 1.16 mmol, 0.10 Äq., 10 Mol%) zugesetzt wurde und der Ansatz für zusätzliche 86 h unter Rühren auf 45 °C erwärmt worden war. Anschließend wurden Kaliumphosphatpuffer (500 mL, 100 mM, pH = 7) und 2-MeTHF (6.25 mL, 1.25 vol-%) hinzugegeben. Nach Erreichen von einer Reaktionstemperatur von 37 °C, wurden Glucose-Monohydrat (20.7 g, 100 mmol, 9.00 Äq.), NADP⁺ (451 mg, 0.58 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%), GDH (500 U) und YqjM (1000 U) in dieser Reihenfolge hinzugegeben. Innerhalb von 18 h wurde voller Umsatz *via* ¹H-NMR-Spektroskopie festgestellt. Der Ansatz wurde gemäß der beschriebenen Prozedur aufgearbeitet und das Produkt säulenchromatographisch

gereinigt (10 % Et_2O in *n*-Pentan). Aufgrund der Photolabilität des Produktes wurde die Einwirkung von Strahlung auf das Produkt während des Prozesses minimiert.

Ausbeute: 2.37 g, 9.44 mmol, 81 % (gelbes Öl); *eediast1* = 99 %, *eediast2* > 99 %; **Reinheit** (qNMR): 97 % ±0.5.

6.II.4.7 ADH-Screening zur Synthese von 2-Methylbutan-1,3-diol (106)

Zu einer Lösung von 3-(Hydroxymethyl)but-3-en-2-on (**194a**, 100 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), Glucose-Monohydrat (980 mg, 10.0 mmol, 10.0 Äq.) und NADP⁺ (16 mg, 0.02 mmol, 2 mol- %) in Kaliumphosphatpuffer (20 mL, 100 mM, pH = 7.0) bei 37 °C wurden GDH (5 U) und YqjM (30 U) hinzugegeben. Der pH-Wert der Reaktion wurde mit Hilfe eines *Titrino plus* (*Metrohm*) konstant bei 7.0 gehalten. Nach 4 h wurden MgSO₄ (1 mM), *iso*-Propanol (1 mL, 5 % v/v) und eine ADH der Wahl hinzugegeben. Die Reaktion wurde im Anschluss für 16 h gerührt und danach mit (NH₄)₂SO₄ gesättigt. Alle Feststoffe wurde daraufhin über Celite[®] befindlich auf einem Filterpapier in einem (ausreichend großen!) Büchnertrichter abfiltriert. Die erhaltene wässrige Phase wurde vier- bis fünffach mit Essigsäureethylester extrahiert, mit welchem vor Einsatz in der Extraktion der zuvor genutzten Filter gespült wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Diastereomerenverhältnis des Produktes wurde aus dem Rohprodukt sowie der säulenchromatographisch gereinigten Substanz bestimmt.

Katalysator	Katalysator- beladung [U]	Umsatz (DC) / isolierte Ausbeute [%]	Diastereomeren- verhältnis
LB-ADH	600	vollständig / 77	91:9
HL-ADH	240	_/_	_
T-ADH	85	vollständig / 72	27:73
Ras-ADH	280	vollständig / 76	16:84

Tabelle 7: Umsatz, Ausbeute und Diastereomerenverhältnis der YqjM- und ADH-katalysierten Eintopfreduktion von **194a** in Abhängigkeit von der eingesetzten ADH.

- Experimentalteil 6.II -

6.II.4.8 Sequenz: 2-Methylbutan-1,3-diol (106)

(2R,3R)-2-Methylbutan-1,3-diol (syn-106)

OH 4 3 1 2' OH 2' OH 4 3 2 CH 4 3 2 CH 4 500 mL Zweihalskolben mit Gaseinlass und Glasstopfen wurden para-Formaldehyd (**p-156**, 732 mg, 24.4 mmol, 1.40 Äq.), DABCO (**130**, 97.7 mg, 0.87 mmol, 0.05 Äq., Mol%) und 2-Propanol (4.00 mL, 3.14 g, 52.3 mmol, 3.0 Äq.) unter vorsichtigem Rühren gemischt. Die erhaltene

Dispersion wurde unter Stickstoff auf 70 °C erhitzt, bis eine klare Lösung erhalten worden war. Der Ansatz wurde auf 0 °C gekühlt, bevor Methylvinylketon (195a), 1.50 mL, 1.22 g, 17.4 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben wurde. Anschließend wurde für 3 h unter Stickstoff bei RT gerührt. Nach Vervollständiung der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion (MBH-Reaktion), wurden der Gaseinlass und der Glasstopfen entfernt und Kaliumphosphatpuffer hinzugegeben (350 mL, 100 mM, pH = 7.0). Unter starkem Rühren wurde der Ansatz auf 37 °C erwärmt, gefolgt von der Zugabe von Glucose-Monohydrat (31.0 g, 157 mmol, 9.00 Äq.) und NADP⁺ (678 mg, 0.87 mmol, 0.05 Äq., 5 mol-%). Zum Start der Reaktion, wurden GDH (412 U) und YjqM (400 U) bei ca. 600 rpm hinzugegeben Der pH-Wert der Reaktion wurde mit Hilfe eines Titrino plus (Metrohm) unter Einsatz von 1 M NaOH konstant bei 7.0 gehalten. Nach vollem Umsatz des Startmaterials nach ca. 3 h wurde LB-ADH (15000 U) mit MgSO4 (43 mg) und 2-Propanol (14.5 mL) hinzugegeben. Nach weiteren 18 h, wurde (NH₄)₂SO₄ bis zum Erhalt einer gesättigten Lösung hinzugegeben. Alle Feststoffe wurde daraufhin über Celite® befindlich auf einem Filterpapier in einem (ausreichend großen!) Büchnertrichter abfiltriert. Die erhaltene wässrige Phase wurde vierfach mit Diethylether extrahiert, mit welchem vor Einsatz in der Extraktion der zuvor genutzten Filter gespült wurde. Die vereinigten organsichen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Quantitativew NMR-Messungen bestätigten den Gehalt des erhaltenen Produktes bereits als > 90 % (91 % ±0.7). Zur weiteren Aufreinigung wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (50 % EtOAc in Petrolether). Die analytischen Daten stimmen mit jenen aus der Literatur überein.^[217]

Ausbeute: 1.26 g, 12.1 mmol, 70 % (farbloses Öl); *d.r.* = 93:7 (über NMR); *ee* > 99 % (mittels GC); Reinheit (qNMR): 98 % ±0.3, ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.91 (d, ³J_{2:,2} = 7.1 Hz, 3 H, 2'-H), 1.21 (d, ³J_{4,3} = 6.5 Hz, 3 H, 4-H), 1.83 (m_c, 1 H, 2-H), 2.08 (s, 1 H, OH), 2.09 (s, 1 H, OH), 3.67–3.78 (m, 2 H, 1-H), 4.01–4.09 (m, 1 H, 3-H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.88 (C-2'), 19.84 (C-4), 40.37 (C-2), 66.92 (C-1), 71.06 (C-3), [*a*]_D = -10.8 (c = 1 in CHCl₃, 20 °C; Lit.^[217]: -10.2, c = 0.51 in CHCl₃).

(2R,3S)-2-Methylbutan-1,3-diol (anti-106)



In einem 2000 mL Dreihalskolben mit Gaseinlass und zwei Glasstopfen (am oberen Rand gefettet um Gasdichtigkeit während der organokatalysierten Reaktionen zu gewährleisten), wurde *para*-Formaldehyd (**p-156**, 829 mg, 27.6 mmol, 1.40 Äg.), DABCO (**130**, 221 mg, 1.97 mmol, 0.10 Äg., 10 mol-

%) und rac-1-Phenylethanol (14.5 g, 118 mmol, 6.00 Äq.) unter vorsichtigem Rühren gemischt (Magnetrührstäbchen 7 cm * 1.5 cm, ca. 100 rpm). Die entstandene Dispersion wurde auf 75 °C unter Stickstoff erwärmt, bis eine klare Lösung erhalten worden war. Der Batch wurde auf RT und Methylvinylketon (195a), 1.70 mL, 1.38 g, 19.7 mmol, 1.00 Äq.) hinzugefügt. Anschließend wurde die die Reaktion bei Raumtemperatur unter Stickstoff für 8 h gerührt. Nach vollständigem Ablauf Morita-Baylis-Hillman-Reaktion (MBH-Reaktion), wurde Benzoesäure (209, 241 mg, 1.97 mmol, 0.10 Äq., 10 mol-%) hinzugegeben und die Stickstoffatmosphäre reetabliert. Der Ansatz wurde nun auf 45 °C erwärmt, bis vollständiger Umsatz des MBH-Produktes per DC detektiert werden konnte (84 h). Nach Entfernung der Glasstopfen und des Gaseinlasses, wurden Kaliumphosphatpuffer (850 mL, 100 mM, pH = 7.0) und 2-MeTHF (6.3 mL, 1.25 % v/v) hinzugefügt. Unter starkem Rühren wurde der Ansatz auf 37 °C erwärmt, gefolgt von der Zugabe von Glucose-Monohydrat (31.3 g, 158 mmol, 8.0 Äq.) und NADP+ (768 mg, 0.99 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%). Zum Start der Reaktion wurden GDH (1500 U) und YqjM (1900 U) hinzugegeben und die Reaktion im Anschluss bei ca. 600 rpm gerührt. Zur Erhaltung eines pH-Werts von 7.0 wurde ein 877 Titrino plus (Metrohm) installiert und mit 1 M NaOH betrieben. Nach vollem Umsatz (5 h) wurde der Ansatz auf 30 °C gekühlt, CaCl₂ (94 mg, 0.85 mmol) hinzugegeben und der pH-Wert unter Nutzung des angeschlossenen Titrators auf 7.5 angehoben. Anschließend wurde Ras-ADH (2500 U) zugegeben und die Reaktion 20 h unter Einhaltung eines pH-Werts = 7.5 gerührt. Nach vollständiger Reduktion des Ketons (DC/GC-MS), wurde (NH₄)₂SO₄ hinzugegeben bis eine gesättigte Lösung erhalten worden war. Alle Feststoffe wurde daraufhin über Celite® befindlich auf einem Filterpapier in einem (ausreichend großen!) Büchnertrichter abfiltriert. Die erhaltene wässrige Phase wurde fünffach mit Diethylether extrahiert, mit welchem vor Einsatz in der Extraktion der zuvor genutzten Filter gespült wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Gleichzeitig wurde der Filterkuchen in einem Soxhlet-Extraktor mit Diethylether extrahiert. Die vollständige Extraktion wurde festgestellt, indem 100-200 mg des Filterkuchenmaterials mit 1 mL Essigsäureethylester geschüttelt wurde und der erhaltene Überstand in der GC-MS auf verbliebenes Produkt untersucht wurde. Nach vollständiger Extraktion des gesamten Filterkuchens wurde die erhaltene Mutterlauge am Rotationsverdampfer von allen flüchtigen Bestandteilen befreit. Zur Freisetzung der Zielverbindung wurde das gesamte Rohprodukt (ca. 138 mmol benzylische Verbindungen) in etwas Methanol aufgenommen und über wenig Celite[®] auf Watte filtriert. Das Filtrat wurde in einem 1000 mL Schlenk-Kolben auf ein Volumen von 255 mit Methanol aufgefüllt, wobei der zuvor genutzte Filter gründlich gewaschen wurde. NACH Anlegen eine Stickstoffatmosphäre wurde Pearlman's Katalysator (Pd(OH)₂/C, 7.5 % w/w, 3.70 g, 1.97 mmol, 0.014 Äq., 1.4 Mol%) hinzugegeben und die Stickstoffatmosphäre wurde durch eine Wasserstoffatmosphäre (Ballon) ersetzt. Die Reaktion wurde unter starkem Rühren auf 58 °C erwärmt bis voller Umsatz des Startmaterials erreicht worden war. [Gelegentlich wurde eine Stagnation der Reaktion beobachtet. In diesem Fall wurde zusätzlicher Katalysator hinzugegeben (740 mg, 0.39 mmol, 0.3 Mol%) und die Reaktion wie oben beschrieben fortgeführt, bis voller Umsatz des Startmaterials detektiert werden konnte. (WICHTIG: Vor Öffnung des Reaktionsgefäßes muss dieses auf RT gekühlt und mit Stickstoffgas gespült werden. Zur eventuellen anschließenden Fortführung der Reaktion wird die Wasserstoffatmosphäre wie zuvor etabliert und danach der Ansatz beheizt!)]. Alle festen Materialen wurden danach über Celite® abfiltriert und der erhaltene Filterkuchen gründlich mit Diethylether gewaschen, ohne dass dieser trocken wurde. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt. Die analytischen Daten stimmten mit jenen aus der Literatur überein.^[217]

Ausbeute: 1.60 g, 15.3 mmol, 78 % (farbloses Öl); *d.r.* = 97:3 (mit NMR); *ee* > 99 % (mit GC); **Reinheit** (qNMR): 97 % ±0.6, ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.85 (d, ${}^{3}J_{2,2}$ = 7.0 Hz, 3 H, 2'-H), 1.24 (d, ${}^{3}J_{4,3}$ = 6.3 Hz, 3 H, 4-H), 1.64–1.71 (m, 1 H, 2-H), 2.70 (s, 1 H, OH), 2.76 (s, 1 H, OH), 3.59–3.66 (m, 1 H, 1-H), 3.71–3.78 (m, 2 H, 1,3-H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.81 (C-2'), 22.22 (C-4), 41.92 (C-2), 68.30 (C-1), 73.89 (C-3), [*α*]_D = -4.1 (c = 1 in CHCl₃, 20 °C; Lit.^[219]: -4.3, c = 0.94 in CHCl₃, 28 °C).

*Derivatisationsprotokoll für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses via GC:

2 mg des entsprechenden Diols **106** wurden in 30 μ L Trifluoressigsäureanhydrid in einem 2 mL Eppendorfgefäß[®] gelöst. Nachdem die Reaktion für 15 Minuten bei 30 °C geschüttelt worden war, wurde 800 μ L gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung vorsichtig (!) hinzugegeben gefolgt von 800 μ L *n*-Heptan. Nach kurzem Schütteln, wurde die organische Phase direkt zur Bestimmung der Stereoisomerenzusammensetzung *via* GC genutzt.

- Experimentalteil 6.II -

6.II.4.9 1,4-Additionen

rac-4-(Benzyloxy)-3-[(benzylthio)methyl]butan-2-on (217)



Der Allgemeinen Vorschrift G.2 folgend, wurde para-Formaldehyd (**p-156**, 100 mg, 3.32 mmol, 1.40 Äq.) in Benzylalkohol (**206a**, 1.58 g, 15.16 mmol, 6.4 Äq.) bei 80 °C unter Nutzung von DABCO (**130**, 13.3 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) gecrackt. Anschließend wurde der Ansatz auf RT gekühlt und Methylvinylketon (**195a**), 200 μ L, 168

g, 2.37 mmol, 1.0 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt bevor Benzoeäsure (**209**, 14.5 mg, 0.12 mmol, 0.05 Äq., 5 Mol%) hinzugegeben wurde. Nachdem der Ansatz unter Rühren auf 45 °C für zusätzliche 64 h erwärmt worden war, wurde Benzylmercaptan (**216**, 529 mg, 4.26 mmol, 1.80 Äq.) zugegeben und der Ansatz unter Stickstoff für weitere 5 h bei 45 °C gerührt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (10 % Et₂O in *n*-Pentan; falls nötig: Entfernung von Restmengen an Startmaterial bei <0.1 mbar, 50 °C, >10 h).

Ausbeute: 568 mg, 1.81 mmol, 76 % (farbloses Öl). **DC** (Petrolether:Et₂O, 70:30 v/v): $R_f = 0.35$; ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.16 (s, 3 H), 2.53 (dd, J = 13.3, J = 6.7 Hz, 1 H), 2.71 (dd, J = 13.3, J = 7.4 Hz, 1 H), 2.89 (m_c, 1 H), 3.55–3.65 (m, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 4.45 (m_c, 2 H), 7.19–7.39 (m, 10 H); ¹³**C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 29.47, 30.63, 37.07, 52.63, 70.17, 73.44, 127.27, 127.74, 127.88, 128.54, 128.70, 129.02, 137.93, 138.19, **209**.39; **IR** (ATR Film): 3064, 3029, 2921, 2859, 1709, 1493, 1457, 1417, 1361, 1241, 1204, 1156, 1100, 1072, 1028, 736, 696, 595, 559 cm⁻¹; **HRMS** (*m/z*): [M+Na]⁺ ber. für C₁₉H₂₃O₂S⁺, 315.1413; gef., 315.1417; **HPLC**: Lux 5µm Amylose-2 250*4.6 mm, *n*-Heptan/2-Propanol 99:1 v/v, 0.5 mL/min, 7 °C, 207 nm, ret. time $e_1 = 45.23$ min, $e_2 = 46.83$ min.

Kontrollexperimente

Eine Lösung von 3-[(Benzyloxy)methyl]but-3-en-2-on (**205pb**, 100 mg, 0.53 mmol, 1.00 Äq.) in 1,4-Dioxan (0.53 mL) mit entweder DABCO (**130**, 2.9 mg, 30 μ mol, 5 Mol%) oder Benzoesäure (**209**, 3.2 mg, 30 μ mol, 5 Mol%) oder keinem Additiv wurde mit Benzylmercaptan (**216**, 131 mg, 1.05 mmol, 2.00 Äq.) versetzt. Nachdem die Reaktion für 3 h bei 45 °C gerührt worden war, wurde der Umsatz des Startmaterials **205pb** per DC kontrolliert. Im Falle von DABCO (**130**) als Additiv wurde das Produkt säuulenchromatographisch isoliert (10 % Et₂O in *n*-Pentan). **Ausbeute**: 156 mg, 0.50 mmol, 94 % (farbloses Öl).

Enantioselektive Varianten im analytischen Maßstab

Für die Bestimmung der asymmetrischen Induktion durch verschiedene chirale Katalysatoren unter unterschiedlichen Bedingungen wurde 3-[(Benzyloxy)methyl]but-3-en-2-one (**205pb**, 20 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq.) und ein Katalysator der Wahl (0.05 Äq., 5 Mol%) in einem Lösungsmittel der Wahl mit dem gewünschten Volumen gelöst. Nach Erreichen der gewünschten Reaktionstemperatur wurde Benzylmercaptan (**216**, 24 mg, 0.19 mmol, 1.8 Äq.) unter Rühren hinzugegeben. Nach Ablauf der gewünschten Reaktionszeit, wurde von einem Aliquot der Reaktion sämtliches Lösungsmittel bei Raumtemperatur schnell am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurden in n-Heptan gelöst und direkt in der HPLC vermessen, um Umsatz (nur "vollständig" oder "unvollständig") und Enantiomerenüberschuss zu bestimmen.

6.II.4.10 Polymere

Polymerisation von Vinylketon-Monomeren

Die freie radikalische Polymeristaion unterschiedlicher Monomere wurde lösungsmittelfrei durchgeführt. Monomer und AIBN (**218**, 2 Mol%) wurden in einem Mikrowellenröhrchen (CEM Discover Synthesis Unit) vorgelegt, welches mit einer Aluminiumkappe verschlossen wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit einem konstanten Argonstrom für 15 min begast, bevor die Polymerisation in einem Ölbad bei 70 °C gestartet wurde. Nach 5 h wurde die Polymerisation durch Eintauchen in flüssigen Stickstoff gestoppt und der Umsatz *via* ¹H-NMR kontrolliert. Das Rohprodukt wurden zur Aufreinigung zuerst in Dichlormethan (1 mL) gelöst und dann bei –20 °C in MeOH (45 mL) gegossen. Der Niederschlag wurde abzentrifugiert und der Überstand abdekantiert. Nach zweifacher Wiederholung dieser Prozedur wurde das Produkt im Vakuum getrocknet.

Monomon (Dolymon)	Monomer	AIBN	Ausbeute
Monomer (rolymer)	[mg]	[mg]	[%]
3-[(Benzyloxy)methyl]but-3-en-2-on 205pb / (P205pb)	1089	18.8	76
3-[(Cyclohexyloxy)methyl]but-3-en-2-on 205sb /	726	13.1	77
(P205sb)	720	13.1	
(<i>R</i>)-3-[(1-Phenylethoxy)methyl]but-3-en-2-on (<i>R</i>)-205sg	628	10.1	60
/ (P (<i>R</i>)-205sg)	028	10.1	
<i>rac</i> -3-[(1-Phenylethoxy)methyl]but-3-en-2-on <i>rac</i> -	753	12.1	67
205sg / (Prac-205sg)	755	12.1	
3-({[(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-			46
Tetramethyltetrahydro-5	240	2.2	
H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]pyran-5-yl]methoxy}m	240	2.3	
ethyl)but-3-en-2-on 205py / (P205py)			
Benzylmethacrylat (P219)	439	8.2	85

Tabelle 8: Polymerisationsreaktionen und Ausbeuten für Homopolymere P205 und P219.

Zur Copolymerisation wurden die entsprechenden Monomere vorsichtig vermengt und AIBN (**218**, 2 Mol%) hinzugegeben. Die Polymerisation erfolgte im Anschluss wie für die Homopolymere beschrieben. Umsatz der Copolymerisationsreaktionen wurde aus den Rohmischungen *via* ¹H-NMR bestimmt. Da keine bimodale Verteilung in der GPC beobachetet wurde, wurde die effektive Inkorporation der Comonomeree *via* ¹H-NMR der isolierten Polymere abgeschätzt. Unterscheidbare Protonen der Monomere I und II wurden integriert, je durch die Anzahl an signalgebenden Protonen dividiert und anschließend durcheinander dividiert:

Für Monomer I = **205pb** wurden Signale bei 3.05–3.63 ppm für **cP1/2/4** genutzt. Für die Comonomere Monomer II) wurden die Signale bei 5.34–5.53 ppm für **cP1** genutzt, für **cP2** die Signale bei 5.68–5.79 ppm und für **cP4** das Signal von 4.5–5.0 ppm.

Tabelle 9: Reaktionsbedingungen, Ausbeuten und effektive Inkorporation der Monomere für die Copolymerisation hin zu Copolyneren cP1-4. ¹Bestimmt via ¹H-NMR eine Rohpolymerisatprobe direkt nach erfolgter Polymerisation. ²Bestimmt via ¹H-NMR des isolierten Copolymers.

Condumor	Monomer I = 205pb	Monomer I	Ausbeute ¹	Inkorporation
Copolymer	[mg]	[mg]	[%]	monomer II ²
cP1	240	48	18	16 18 %
		(10 Mol%)	10	10-10 //
cP2.1	237	51	40	13-25 %
		(10 Mol%)	40	
cP2.2	145	71	79	22–25 %
		(20 Mol%)		
cP3	150	162	4.5	
	150	(50 Mol%)	45	n.b.
cP4	102	186	~ -	60 %
		(50 Mol%)	65	

#	Umsatz [%]ª	$\overline{M}_w [g/mol]^b /(\overline{\overline{M}_w})$	T _g [°C] ^c Onset/Midpoint
cP1	93	15 960 (1.5)	80 / 84
cP2.1	97	13 100 (1.7)	82 / 88
cP2.1	95	30 300 (2.0)	100 / 107
cP3	95	176 260 (2.1)	115/121
cP4	97	132 680 (1.8)	77 / 82

Tabelle 10: Übersicht über Umsatz, Molekulargewicht und Glastemperatur der Copolymere cP1-4. ^aBestimmt via ¹H-NMR. ^bBestimmt via DMF-GPC. ^cBestimmt via DSC.

NMR-Daten der Homo- and Copolymere

Da es sich um polymere Strukturen handelt, sind die erhaltenen Signal breit.

P205pb: ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.81 (s, -CH₃, -CH₂-), 3.37 (s, -CH₂-), 3.90– 4.50 (m, -CH₂-), 6.80–7.55 (s, -CH), aromatisch, überlappt mit H₂O-Signal); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 25.53–29.14 (m), 39.66–46.43 (m), 55.41 (d, *J* = 12.8 Hz), 67.84– 74.98 (m), 126.30–129.36 (m), 137.99 (s), 208.06–212.40 (m).

P205sb: ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.19 (s, -CH₂-), 1.50 (s, 1 H, überlappt mit H₂O-Signal), 1.67 (s, -CH₂-), 1.85 (s, -CH₂-), 2.04 (s, -CH₃), 3.08 (s, -OCH-), 3.43 (s, -OCH₂-); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.44 (s), 26.03 (s), 27.36–30.17 (m), 32.31 (s), 40.58–45.69 (m), 55.88 (d, *J* = 24.0 Hz), 66.25–72.28 (m), 78.48 (s), **209**.10–213.15 (m).

P(*R*)-205sg: ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.70–2.35 (m, -CH₂-, CH₃, überlappt mit H₂O-Signal), 2.55–3.6 (m, -OCH₂-), 3.70–4.35 (m, -OCH-), 6.75–7.40 (m, Ar-H, überlappt mit CHCl₃-Signal); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.61–25.15 (m), 26.13–29.71 (m), 38.60–46.47 (brs), 55.81 (s), 66.13–73.32 (m), 77.80–80.31 (m), 126.47 (s), 127.60 (s), 128.56 (s), 143.59 (s), 211.24 (brs).

Prac-205sg: ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.58–2.23 (m, -CH₂-, CH₃, überlappt mit H₂O-Signal), 2.50–3.60 (m, -OCH₂-), 3.73–4.40 (s, -OCH-), 6.85–7.45 (m, ArH, überlappt mit CHCl₃-Signal); ¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.36 (brs), 28.59 (brs), 43.18 (brs), 53.07–56.61 (m), 70.10 (brs), 78.71 (brs), 126.50 (s), 127.57 (s), 128.54 (s), 143.53 (brs), **209**.25–213.64 (m).

P205py: ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.00–1.80 (m, -C(CH₃)₂, -CH₂-, überlappt mit H₂O-Signal), 2.05 (s, -CH₃), 2.95–3.65 (m, -OCH₂-), 3. 86 (s, -OCH-), 4.19 (s, -OCH-), 4.52 (s, -OCH-), 5.43 (s, -OCH-).

P219: ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.55–2.10 (m, -CH₃, -CH₂-, überlappt mit H₂O-Signal), 4.71–5.02 (m, -OCH₂-), 7.09–7.44 (s, Ar-H, überlappt mit CHCl₃-Signal).

cP1: ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.70–2.40 (m, -C(CH₃)₂, -CH₂-, überlappt mit H₂O-Signal), 2.88–4.72 (m, -OCH₂-, -OCH-), 5.34–5.53 (m, -OCH-), 6.70–7.55 (m, Ar-H überlappt mit CHCl₃-Signal).

cP2.1: ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.30–2.55 (m, -CH₂-, -CH-, -CH₃- überlappt mit H₂O-Signal), 2.75–4.45 (m, -OCH₂-, -OCH-), 5.76–5.79 (s, -CH=C-, Testosterone-H), 6.76–7.60 (s, Ar-H, überlappt mit CHCl₃-Signal).

cP2.2: ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.49–2.50 (m, -CH₂-, -CH₋, -CH₃-, überlappt mit H₂O-Signal), 2.80–4.52 (m, -OCH₂-, -OCH-), 5.68–5.78 (s, -CH=C-, Testosteron-H), 6.95–7.48 (s, Ar-H, überlappt mit CHCl₃-Signal); ¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.24 (s), 17.52 (s), 20.81 (s), 23.47 (s), 25.34–30.53 (m), 31.67 (s), 32.91 (s), 34.10 (s), 35.48 (s), 35.86 (s), 37.63 (s), 38.72 (s), 40.36–46.36 (m), 50.40 (s9, 52.80–56.70 (m), 67.12–74.50 (m), 89.56 (s), 124.03 (s), 127.65 (s), 128.36 (s), 137.99 (s), 171.24 (s), 199.61 (s), 207.16–213.75 (m).

cP3: ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.25–4.44 (m, -CH₃, -CH₂-, -CH-, überlappt mit H₂O-Signal), 6.45–7.35 (m, Ar-H, überlappt mit CHCl₃-Signal); ¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.33–28.54 (m), 36.02–49.56 (m), 53.46–56.62 (m), 66.31–74.49 (m), 124.88–132.59 (m), 136.69–139.37 (m), 143.87–146.55 (m), 208.78–213.00 (m).

cP4: ¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.49–3,72 (m, -CH₃, -CH₂-, -CH-, überlappt mit H₂O-Signal), 3,37 (s, -OCH₂-), 4.09 (s, -OCH₂-), 4.45–4.96 (m, -CH₂), 6.80–7.55 (m, Ar-H, überlappt mit CHCl₃-Signal); ¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.39 (brs), 18.62 (brs), 21.10 (brs), 25.83–29.43 (m), 44.00–46.36 (m), 46.92–50.39 (m), 53.43–56.96 (m), 66.89 (s), 70.83–74.01 (m), 127.59 (s), 128.42 (s), 128.65 (s), 134.82–136.18 (m), 137.92 (brs), 175.15–178.22 (m), 208.92–212.89 (m).

7. Literatur

- World Health Organization, Vol. 2020, 14.07.2020, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332070/9789240005105-eng.pdf, 2020.
- World Health Orgnaization, Vol. 2020, 14.07.2020 https://www.who.int/gho/mortality burden disease/life tables/situation trends text/en/.
- [3] United Nations Developments Programme, Vol. 2020, 14.07.2020,
- http://hdr.undp.org/en/69206, 2013.
- [4] World Health Organization, *Vol. 2020*, 14.07.2020, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance, **2018**.
- [5] N. Vasan, J. Baselga, D. M. Hyman, *Nature* 2019, 575, 299-309; 'A view on drug resistance in cancer'.
- [6] P. Vuorela, M. Leinonen, P. Saikku, P. Tammela, J. P. Rauha, T. Wennberg, H. Vuorela, *Curr. Med. Chem.* 2004, 11, 1375-1389; 'Natural Products in the Process of Finding New Drug Candidates'.
- M. Schenone, V. Dančík, B. K. Wagner, P. A. Clemons, *Nature Chem. Bio.* 2013, *9*, 232-240;
 Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery'.
- [8] D. J. Newman, G. M. Cragg, J. Nat. Prod. 2007, 70, 461-477; 'Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years'.
- [9] M. T. Flavin, J. D. Rizzo, A. Khilevich, A. Kucherenko, A. K. Sheinkman, V. Vilaychack, L. Lin, W. Chen, E. M. Greenwood, T. Pengsuparp, J. M. Pezzuto, S. H. Hughes, T. M. Flavin, M. Cibulski, W. A. Boulanger, R. L. Shone, Z.-Q. Xu, J. Med. Chem. 1996, 39, 1303-1313; 'Synthesis, Chromatographic Resolution, and Anti-Human Immunodeficiency Virus Activity of (±)-Calanolide A and Its Enantiomers'.
- [10] R. H. Cichewicz, F. A. Valeriote, P. Crews, Org. Lett. 2004, 6, 1951-1954; 'Psymberin, A Potent Sponge-Derived Cytotoxin from Psammocinia Distantly Related to the Pederin Family'.
- [11] J. S. Sandler, P. L. Colin, M. Kelly, W. Fenical, J. Org. Chem. 2006, 71, 7245-7251; 'Cytotoxic Macrolides from a New Species of the Deep-Water Marine Sponge Leiodermatium'.
- [12] D. J. Newman, G. M. Cragg, J. Nat. Prod. 2016, 79, 629-661; 'Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014'.
- [13] K. Bodendorf, in Kurzes Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie: Auch zum Gebrauch für Mediziner (Ed.: K. Bodendorf), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1962, pp. 191-485.
- [14] M. D. Truppo, ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 476-480; 'Biocatalysis in the Pharmaceutical Industry: The Need for Speed'.
- [15] F. K. Brown, E. C. Sherer, S. A. Johnson, M. K. Holloway, B. S. Sherborne, J. Comput. Aided Mol. Des. 2017, 31, 255-266; 'The evolution of drug design at Merck Research Laboratories'.
- [16] M. D. Eastgate, M. A. Schmidt, K. R. Fandrick, *Nat. Rev. Chem.* 2017, 1, 0016; 'On the design of complex drug candidate syntheses in the pharmaceutical industry'.
- [17] P. N. Devine, R. M. Howard, R. Kumar, M. P. Thompson, M. D. Truppo, N. J. Turner, *Nat. Rev. Chem.* 2018, 2, 409-421; 'Extending the application of biocatalysis to meet the challenges of drug development'.
- [18] F. Carvajal, 1961, 11alpha-hydroxylation of steroids by glomerella
- [19] M. H. J. Zuidweg, W. F. Van der Waard, J. De Flines, *Biochim. Biophys. Acta* 1962, 58, 131-133; 'Formation of hydrocortisone by hydroxylation of Reichstein's compound S with an enzyme preparation from Curvularia lunata'.
- [20] X. Gu, J. Zhao, L. Chen, Y. Li, B. Yu, X. Tian, Z. Min, S. Xu, H. Gu, J. Sun, X. Lu, M. Chang, X. Wang, L. Zhao, S. Ye, H. Yang, Y. Tian, F. Gao, Y. Gai, G. Jia, J. Wu, Y. Wang, J. Zhang, X. Zhang, W. Liu, X. Gu, X. Luo, H. Dong, H. Wang, B. Schenkel, F. Venturoni, P. Filipponi, B. Guelat, T. Allmendinger, B. Wietfeld, P. Hoehn, N. Kovacic, L. Hermann, T.

Schlama, T. Ruch, N. Derrien, P. Piechon, F. Kleinbeck, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6844-6853; 'Application of Transition-Metal Catalysis, Biocatalysis, and Flow Chemistry as State-of-the-Art Technologies in the Synthesis of LCZ696'.

- [21] B. M. Mikhailov, Y. N. Bubnov, Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. 1964, 13, 1774-1776; 'Reaction of triallylboron with carbonyl compounds'.
- [22] D. G. Hall, *Pure. Appl. Chem.* **2008**, *80*, 913-927; 'New preparative methods for allylic boronates and their application in stereoselective catalytic allylborations'.
- [23] E. Favre, M. M. Gaudemar, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Paris* **1966**, *263*, 1543-1545; 'Sur les comportements comparês du bore et de l'aluminium en synthèse organométallique.'.
- [24] E. Favre, M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *76*, 305-313; 'Reactivite des propargyl- et allenyl-boronates de dibutyle vis-a-vis des derives carbonyles'.
- [25] E. Favre, M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *76*, 297-304; 'Reactivite des propargyl- et allenyl-boronates de dibutyle vis-a-vis des derives carbonyles'.
- [26] E. Favre, M. Gaudemar, J. Organomet. Chem. 1975, 92, 17-25; 'Reactivite des propargyl- et allenyl-boronates de dibutyle vis-a-vis des derives carbonyles III. Stereochemie de la condensation sur les aldehydes'.
- [27] T. Herold, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 822-823; 'Enantioselektive Synthese von Homoallylalkoholen über chirale Allylboronsäure-ester'.
- [28] T. Herold, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 768-769; 'Enantioselective Synthesis of Homoallyl Alcohols Via Chiral Allylboronic Esters'.
- [29] T. Herold, U. Schrott, R. W. Hoffmann, G. Schnelle, W. Ladner, K. Steinbach, *Chem. Ber.* 1981, 114, 359-374; 'Stereoselektive Synthese von Alkoholen, VII) Asymmetrische Synthesen von 4-Penten-2-ol über Allylboronsäureester chiraler Glycole'.
- [30] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923; 'The Stereochemistry of the Ivanov and Reformatsky Reactions. I'.
- [31] R. P. Short, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1892-1894; 'Asymmetric Allylboration with B-Allyl-2-(Trimethylsilyl)Borolane'.
- [32] C. H. Burgos, E. Canales, K. Matos, J. A. Soderquist, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 8044-8049; 'Asymmetric allyl- and crotylboration with the robust, versatile, and recyclable 10-TMS-9-borabicyclo[3.3.2]decanes'.
- [33] B. Soto-Cairoli, J. A. Soderquist, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 401-404; 'Strict reagent control in the asymmetric allylboration of N-TIPS-alpha-amino aldehydes with the B-allyl-10-TMS-9-borabicyclo[3.3.2]decanes';.
- [34] J. G. Roman, J. A. Soderquist, J. Org. Chem. 2007, 72, 9772-9775; 'Asymmetric synthesis of 2 degrees- and 3 degrees-Carbinols via B-methallyl-10-(TMS and Ph)-9borabicyclo[3.3.2]decanes'.
- [35] A. Z. Gonzalez, E. Canales, J. A. Soderquist, Org. Lett. 2006, 8, 3331-3334; 'N-propargylamides via the asymmetric michael addition of B-alkynyl-10-TMS-9-borabicyclo[3.3.2]decanes to N-acylimines'.
- [36] E. Hernandez, J. A. Soderquist, Org. Lett. 2005, 7, 5397-5400; 'Nonracemic alpha-allenyl carbinols from asymmetric propargylation with the 10-trimethylsilyl-9borabicyclo[3.3.2]decanes'.
- [37] R. J. Mears, H. De Silva, A. Whiting, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17395-17406; 'Synthesis of a new C2-symmetric chiral diol: Application to asymmetric allylboration'.
- [38] W. R. Roush, A. E. Walts, L. K. Hoong, J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 8186-8190; 'Diastereoand enantioselective aldehyde addition reactions of 2-allyl-1,3,2-dioxaborolane-4,5dicarboxylic esters, a useful class of tartrate ester modified allylboronates'.
- [39] W. R. Roush, L. Banfi, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3979-3982; 'N,N'-Dibenzyl-N,N'-Ethylenetartramide - a Rationally Designed Chiral Auxiliary for the Allylboration Reaction'.
- [40] W. R. Roush, P. T. Grover, J. Org. Chem. 1995, 60, 3806-3813; 'N,N'-Bis(2,2,2trifluoroethyl)-N,N'-ethylenetartramide: An Improved Chiral Auxiliary for the Asymmetric Allylboration Reaction'.
- [41] T. Herold, U. Schrott, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1980**, *114*, 359-374; 'Asymmetrische Synthesen von 4-Penten-2-ol über Allylboronsaureester chiraler Glycole'.

- [42] I. Chataigner, F. Zammattio, J. Lebreton, J. Villiéras, *Synlett* 1998, 275-276; 'Enantioselective Synthesis of α-Methylene-γ-Lactams. Nucleophilic Addition of a Chirally Modified β-Functionalized Allylboronate Reagent to Imines'.
- [43] H. Lachance, X. Lu, M. Gravel, D. G. Hall, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 10160-10161; 'Scandium-catalyzed allylboration of aldehydes as a practical method for highly diastereo- and enantioselective construction of homoallylic alcohols'.
- [44] S. Itsuno, K. Watanabe, T. Matsumoto, S. Kuroda, A. Yokoi, A. El-Shehawy, J. Chem. Soc. Perk. T 1 1999, 2011-2016; 'Enantioselective synthesis of optically active homoallylamines by nucleophilic addition of chirally modified allylboranes to N-silylimines'.
- [45] E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 5493-5495; 'Practical Enantioselective Diels-Alder and Aldol Reactions Using a New Chiral Controller System'.
- [46] D. R. Williams, A. A. Kiryanov, U. Emde, M. P. Clark, M. A. Berliner, J. T. Reeves, Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 1258-1262; 'Total synthesis of phorboxazole A'.
- [47] D. R. Williams, B. A. Atwater, S. A. Bawel, P. Ke, O. Gutierrez, D. J. Tantillo, *Org. Lett.* 2014, *16*, 468-471; 'Stereocontrol in asymmetric S(E)' reactions of gamma-substituted alpha,beta-unsaturated aldehydes'.
- [48] T. R. Wu, L. Shen, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701-2704; 'Asymmetric allylboration of aldehydes and ketones using 3,3'-disubstitutedbinaphthol-modified boronates'.
- [49] B. W. Gung, X. W. Xue, W. R. Roush, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 10692-10697; 'The origin of diastereofacial control in allylboration reactions using tartrate ester derived allylboronates: Attractive interactions between the Lewis acid coordinated aldehyde carbonyl group and an ester carbonyl oxygen'.
- [50] D. R. Williams, S. V. Plummer, S. Patnaik, Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 3934-3938; 'Formal synthesis of leucascandrolide A'.
- [51] R. W. Hoffmann, H.-J. Zei
 ß, Angew. Chem. 1979, 91, 329-329; 'Diastereoselektive Synthese von β-Methyl-homoallylalkoholen'.
- [52] R. W. Hoffmann, H. J. Zeiss, J. Org. Chem. 1981, 46, 1309-1314; 'Stereoselective Synthesis of Alcohols .8. Diastereoselective Synthesis of Beta-Methylhomoallyl Alcohols Via Crotylboronates'.
- [53] R. W. Hoffmann, W. Ladner, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4653-4656; 'On the absolute stereochemistry of C-2 and C-3 in stegobinone'.
- [54] R. W. Hoffmann, W. Ladner, K. Steinbach, W. Massa, R. Schmidt, G. Snatzke, *Chem. Ber.* 1981, 114, 2786-2801; 'Stereoselektive Synthese von Alkoholen, IX. Absolute Konfiguration von Stegobinon'.
- [55] W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, A. D. Palkowitz, R. L. Halterman, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 6339-6348; 'Asymmetric-Synthesis Using Diisopropyl Tartrate Modified (E)-Crotylboronates and (Z)-Crotylboronates - Preparation of the Chiral Crotylboronates and Reactions with Achiral Aldehydes'.
- [56] G. C. Micalizio, W. R. Roush, Org. Lett. 2001, 3, 1949-1952; 'Studies on the synthesis of pectenotoxin II: synthesis of a C(11)-C(26) fragment precursor via [3 + 2]-annulation reactions of chiral allylsilanes'.
- [57] J. B. Morgan, J. P. Morken, Org. Lett. 2003, 5, 2573-2575; 'Platinum-catalyzed tandem diboration/asymmetric allylboration: access to nonracemic functionalized 1,3-diols'.
- [58] Y. P. Chen, L. Eltepu, P. Wentworth, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8285-8288; 'Diastereo- and enantio-selective crotylation of alpha-ketoesters using crotyl boronic acid ester complexes'.
- [59] D. R. Li, D. H. Zhang, C. Y. Sun, J. W. Zhang, L. Yang, J. Chen, B. Liu, C. Su, W. S. Zhou, G. Q. Lin, *Chemistry* 2006, 12, 1185-1204; 'Total synthesis of phorboxazole B'.
- [60] C. H. Kim, H. J. An, W. K. Shin, W. Yu, S. K. Woo, S. K. Jung, E. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 8019-8021; 'Total synthesis of (-)-amphidinolide E'.
- [61] R. Furst, U. Rinner, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8748-8758; 'Synthesis of an advanced intermediate of the jatrophane diterpene Pl-4: a dibromide coupling approach'.
- [62] Y. Masuda, J. Suzuki, Y. Onda, Y. Fujino, M. Yoshida, T. Doi, J. Org. Chem. 2014, 79, 8000-8009; 'Total synthesis and conformational analysis of apratoxin C'.
- [63] R. W. Hoffmann, H.-J. Zeiß, W. Ladner, S. Tabche, *Chem. Ber.* 1982, *115*, 2357-2370;
 'Stereoselektive Synthese von Alkoholen, XI. Doppelte Stereodifferenzierung bei der Addition von Crotylboronsäureestern an Aldehyde:Prelog-Djerassi-Lacton'.
- [64] M. Gravel, H. Lachance, X. S. Lu, D. G. Hall, *Synthesis-Stuttgart* 2004, 1290-1302; 'Scope and limitations of the scandium-catalyzed enantioselective addition of chiral allylboronates to aldehydes'.
- [65] J. W. Kennedy, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4412-4428; 'Lewis acid catalyzed allylboration: discovery, optimization, and application to the formation of stereogenic quaternary carbon centers'.
- [66] P. V. Ramachandran, A. Tafelska-Kaczmarek, K. Sakavuyi, Org. Lett. 2011, 13, 4044-4047; 'Asymmetric fluoroallylboration of aldehydes'.
- [67] J. Kister, P. Nuhant, R. Lira, A. Sorg, W. R. Roush, Org. Lett. 2011, 13, 1868-1871; 'Enantioand diastereoselective synthesis of (E)-1,5-syn-diols: application to the synthesis of the C(23)-C(40) fragment of tetrafibricin'.
- [68] J. Garcia, B. M. Kim, S. Masamune, J. Org. Chem. 1987, 52, 4831-4832; 'Asymmetric Addition of (E)-Crotyl-Trans-2,5-Dimethylborolanes and (Z)-Crotyl-Trans-2,5-Dimethylborolanes to Aldehydes'.
- [69] R. W. Hoffmann, Pure Appl. Chem. 1988, 60, 123-130; 'α-Chiral allylboronates: reagents for asymmetric synsthesis'.
- [70] R. W. Hoffmann, G. Niel, A. Schlapbach, *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 1993-1998;
 'Stereocontrol in Allylboration Reactions'.
- [71] M. W. Andersen, B. Hildebrandt, G. Köster, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* 1989, *122*, 1777-1782; 'Stereoselective synthesis of alcohols, XXX:E- andZ-pentenylboronates, reagents for simple diastereoselection on addition to aldehydes'.
- [72] K. Ditrich, T. Bube, R. Sturmer, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1986, 25, 1028-1030; 'Total Synthesis of Mycinolide-V, the Aglycone of a Macrolide Antibiotic of the Mycinamycin Series'.
- [73] R. W. Hoffmann, K. Ditrich, G. Köster, R. Stürmer, *Chem. Ber.* 1989, *122*, 1783-1789;
 'Stereoselective synthesis of alcohols, XXXI: Stereoselective C bond formation using chiralZ-pentenylboronates'.
- [74] R. W. Hoffmann, W. Ladner, K. Ditrich, *Liebigs Ann.* 1989, 1989, 883-889; 'Stereoselective Synthesis of Alcohols, XXXII. Synthesis of the Prelog-Djerassi Aldehyde and of a C-1/C-9 Segment of 6-Deoxyerythronolide'.
- [75] R. Sturmer, R. W. Hoffmann, Synlett 1990, 12, 759-761; 'Enantioselective Allylboration of Aldehydes with (4r,5r)-2-((S)-1-Chloro-2-Propenyl)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-Dioxaborolane'.
- [76] M. W. Andersen, B. Hildebrandt, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* 1991, 103, 90-92;
 'Effiziente stereoselektive Totalsynthese der Denticulatine A und B'.
- [77] M. W. Andersen, B. Hildebrandt, G. Dahmann, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* 1991, 124, 2127-2139; 'Stereoselective Synthesis of Alcohols, XXXVIII Stereoselective Total Synthesis of the Denticulatins'.
- [78] R. Stürmer, K. Ritter, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 112-114; 'Eine Kurze, lineare Synthese von (9S)-Dihydroerythronolid A'.
- [79] R. W. Hoffmann, R. Stürmer, *Chem. Ber.* 1994, 127, 2511-2518; 'Stereoselective Synthesis of Alcohols, XLVII[1] Application of ChiralZ-Pentenylboronates to the Synthesis of Erythronolide Building Blocks'.
- [80] R. W. Hoffmann, U. Rolle, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 4751-4754; 'Synthesis of a C-15 C-27 Segment of Venturicidine'.
- [81] R. W. Hoffmann, A. Schlapbach, *Tetrahedron* 1992, 48, 1959-1968; 'Allylboration-reactions, the key to a short synthesis of benzoyl-pedamide'.
- [82] F. Peng, D. G. Hall, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 3070-3071; 'Simple, Stable, and Versatile Double-Allylation Reagents for the Stereoselective Preparation of Skeletally Diverse Compounds'.
- [83] U. S. a. D. G. Hall, *Heterocycles* 2009, 80, 1449-1456; 'Stereoselective Preparation of Oxygenated Heterocycles Using Stereocontrolled Tandem Double-Allylation of Carbonyl Compounds with a Boron-Silicon Reagent'.

- [84] M. Chen, W. R. Roush, Org. Lett. 2010, 12, 2706-2709; 'Highly (E)-selective BF(3).Et(2)O-promoted allylboration of chiral nonracemic alpha-substituted allylboronates and analysis of the origin of stereocontrol'.
- [85] M. Bischop, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Universitäts und Landesbibliothek Düsseldorf), **2010**.
- [86] C. A. Berg, N. C. Eichenauer, J. Pietruszka, *Pure. Appl. Chem.* 2012, 84, 2339-2416; '(2R,3R)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutane-2,3-diol: Valuable reagent in the asymmetric synthesis of organoboronates'.
- [87] J. Pietruszka, N. Schöne, Angew. Chem. 2003, 115, 5796-5799; '[3,3]-Sigmatrope Umlagerungen von Bor-haltigen Allylalkoholen: Synthese von Allyladditionsreagentien'.
- [88] M. Brauns, F. Muller, D. Gulden, D. Bose, W. Frey, M. Breugst, J. Pietruszka, Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 1548-1552; 'Enantioselective Catalysts for the Synthesis of alpha-Substituted Allylboronates--An Accelerated Approach towards Isomerically Pure Homoallylic Alcohols'.
- [89] M. Brauns, M. Mantel, J. Schmauck, M. Guder, M. Breugst, J. Pietruszka, *Chem. Eur. J.* 2017, 85, 1894-1905; 'Highly Enantioselective Allylation of Ketones - An Efficient Approach to all Stereoisomers of Tertiary Homoallylic Alcohols'.
- [90] E. Fernández, J. Pietruszka, *Synlett* **2009**, 1474-1476; 'Palladium-Catalyzed Carbonyl Allylation: Synthesis of Enantiomerically Pure α-Substituted Allylboronic Esters'.
- [91] L. Carosi, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5913-5915; 'Catalytic enantioselective preparation of alpha-substituted allylboronates: one-pot addition to functionalized aldehydes and a route to chiral allylic trifluoroborate reagents'.
- [92] Y. Luo, I. D. Roy, A. G. E. Madec, H. W. Lam, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 4186-4190; 'Enantioselective Synthesis of Allylboronates and Allylic Alcohols by Copper-Catalyzed 1,6-Boration'.
- [93] A. Guzman-Martinez, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 10634-10637;
 'Enantioselective Synthesis of Allylboronates Bearing a Tertiary or Quaternary B-Substituted Stereogenic Carbon by NHC-Cu-Catalyzed Substitution Reactions'.
- [94] K. Hayama, R. Kojima, K. Kubota, H. Ito, *Org. Lett.* 2020, 22, 739-744; 'Synthesis of Chiral N-Heterocyclic Allylboronates via the Enantioselective Borylative Dearomatization of Pyrroles'.
- [95] P. Renard, J. Lallemand, *Tetrahedron Asymmetry* 1996, 7, 2523-2524; '1,3-Dienylboronates in Diels-Alder reactions: Part II'.
- [96] X. B. Wang, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1991, 1515-1517; 'Lewis Base-Catalyzed Asymmetric Diels-Alder Reaction'.
- [97] D. S. Matteson, J. O. Waldbill, J. Org. Chem. 1963, 28, 366-&; 'Norborneneboronates'.
- J. D. Bonk, M. A. Avery, *Tetrahedron-Asymm.* 1997, 8, 1149-1152; '4S,5S-[bis(carbethoxy)]-2-ethenyl-1,3,2-dioxaborolane: A novel enantioselective dienophile'.
- [99] A. Zhang, Y. Kan, B. Jiang, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2305-2309; 'Asymmetric hetero-Diels-Alder reaction of chiral pinanediol 1,3-dienylboronates with azo-compounds'.
- [100] W. Clegg, T. R. F. Johann, T. B. Marder, N. C. Norman, A. Guy Orpen, T. M. Peakman, M. J. Quayle, C. R. Rice, A. J. Scott, *J. Chem. Soc., Dal. Trans.* 1998, 1431-1438; 'Platinum-catalysed 1,4-diboration of 1,3-dienes'.
- [101] V. J. Olsson, K. J. Szabó, J. Org. Chem. 2009, 74, 7715-7723; 'Functionalization of Unactivated Alkenes through Iridium-Catalyzed Borylation of Carbon–Hydrogen Bonds. Mechanism and Synthetic Applications'.
- [102] D. S. Matteson, D. Majumdar, J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7588-7590; 'Alpha-Chloro Boronic Esters from Homologation of Boronic Esters'.
- [103] D. S. Matteson, R. Ray, J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7590-7591; 'Directed Chiral Synthesis with Pinanediol Boronic Esters'.
- [104] D. S. Matteson, K. M. Sadhu, J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 2077-2078; 'Boronic ester homologation with 99% chiral selectivity and its use in syntheses of the insect pheromones (3S,4S)-4-methyl-3-heptanol and exo-brevicomin'.

- [105] P. B. Tripathy, D. S. Matteson, *Synthesis* 1990, 200-206; 'Asymmetric Synthesis of the Four Stereoisomers of 4-Methyl-3-heptanol via Boronic Esters: Sequential Double Stereodifferentiation Leads to Very High Purity'.
- [106] D. S. Matteson, R. P. Singh, B. Schafman, J. J. Yang, J. Org. Chem. 1998, 63, 4466-4469; 'Asymmetric synthesis of serricornin via boronic esters'.
- [107] D. S. Matteson, H. W. Man, O. C. Ho, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 4560-4566; 'Asymmetric synthesis of stegobinone via boronic ester chemistry'.
- [108] B. J. Kim, J. Zhang, S. Tan, D. S. Matteson, W. H. Prusoff, Y. C. Cheng, *Org. Biomol. Chem.* 2012, 10, 9349-9358; 'Synthesis and properties of 1-(3'-dihydroxyboryl-2',3'dideoxyribosyl)pyrimidines'.
- [109] D. S. Matteson, P. B. Tripathy, A. Sarkar, K. M. Sadhu, J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 4399-4402; 'A stereospecific convergent coupling of nucleophilic and electrophilic chiral carbons'.
- [110] D. S. Matteson, T. J. Michnick, *Organometallics* 1990, 9, 3171-3177; 'Stereoselective Reaction of an Enolate with Chiral Alpha-Halo Boronic Acid-Esters'.
- [111] R. P. Singh, B. Twamley, L. Fabry-Asztalos, D. S. Matteson, J. M. Shreeve, J. Org. Chem. 2000, 65, 8123-8125; 'Efficient syntheses of fluorinated aryl alcohols of high enantiomeric purity via boronic esters'.
- [112] R. P. Singh, D. S. Matteson, J. Org. Chem. 2000, 65, 6650-6653; 'Asymmetric homologation of boronic esters bearing azido and silyloxy substituents'; (The Journal of organic chemistry).
- [113] D. S. Matteson, D. Maliakal, L. Fabry-Asztalos, J. Organomet. Chem. 2008, 693, 2258-2262; 'Synthesis of a (β-acetamido-α-acetoxyethyl)boronic ester via azido boronic esters'.
- [114] D. S. Matteson, E. C. Beedle, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4499-4502; 'A directed chiral synthesis of amino acids from boronic esters'.
- [115] D. S. Matteson, M. L. Peterson, J. Org. Chem. 1987, 52, 5116-5121; 'Synthesis of L-(+)ribose via (S)-pinanediol (.alpha.S)-.alpha.-bromoboronic esters'.
- [116] B. Peric Simov, F. Wuggenig, K. Mereiter, H. Andres, J. France, P. Schnelli, F. Hammerschmidt, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 13934-13940; 'Direct chemical synthesis of chiral methanol of 98% ee and its conversion to [(2)H1,(3)H]methyl tosylate and [(2)H1,(3)H-methyl]methionine'.
- [117] A. Schweifer, F. Hammerschmidt, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7605-7610; 'Formal and improved synthesis of enantiopure chiral methanol'.
- [118] D. S. Matteson, A. A. Kandil, R. Soundararajan, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 3964-3969; 'Synthesis of Asymmetrically Deuterated Glycerol and Dibenzylglyceraldehyde Via Boronic Esters'.
- [119] J. Wityak, R. A. Earl, M. M. Abelman, Y. B. Bethel, B. N. Fisher, G. S. Kauffman, C. A. Kettner, P. Ma, J. L. Mcmillan, L. J. Mersinger, J. Pesti, M. E. Pierce, F. W. Rankin, R. J. Chorvat, P. N. Confalone, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3717-3722; 'Synthesis of Thrombin Inhibitor Dup-714'.
- [120] H. Nakamura, M. Watanabe, H. S. Ban, W. Nabeyama, A. Asai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 3220-3224; 'Synthesis and biological evaluation of boron peptide analogues of Belactosin C as proteasome inhibitors'.
- [121] E. Caselli, C. Romagnoli, R. Vahabi, M. A. Taracila, R. A. Bonomo, F. Prati, J. Med. Chem. 2015, 58, 5445-5458; 'Click Chemistry in Lead Optimization of Boronic Acids as β-Lactamase Inhibitors'.
- [122] K. R. Shreder, M. S. Wong, S. Corral, Z. Yu, D. T. Winn, M. Wu, Y. Hu, T. Nomanbhoy, S. Alemayehu, S. R. Fuller, J. S. Rosenblum, J. W. Kozarich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 4256-4260; 'Boro-norleucine as a P1 residue for the design of selective and potent DPP7 inhibitors'.
- [123] P. Mantri, D. E. Duffy, C. A. Kettner, J. Org. Chem. 1996, 61, 5690-5692; 'New asymmetric synthesis of alpha-aminoboronic acids containing functionalized side chains'.
- [124] K. M. Sadhu, D. S. Matteson, Organometallics 1985, 4, 1687-1689; '(Chloromethyl)Lithium -Efficient Generation and Capture by Boronic Esters and a Simple Preparation of Diisopropyl (Chloromethyl)Boronate';.

- [125] Y. Tamaru, J. Organomet. Chem. **1999**, 576, 215-231; 'Novel catalytic reactions involving π allylpalladium and -nickel as the key intermediates: umpolung and β -decarbopalladation of π allylpalladium and nickel-catalyzed homoallylation of carbonyl compounds with 1,3-dienes'.
- [126] Y. Tamaru, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 2647-2656; 'Activation of allyl alcohols as allyl cations, allyl anions, and amphiphilic allylic species by palladium'.
- [127] G. Zanoni, A. Pontiroli, A. Marchetti, G. Vidari, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 3599-3611; 'Stereoselective carbonyl allylation by umpolung of Allylpalladium(II) complexes'.
- [128] J. P. Takahara, Y. Masuyama, Y. Kurusu, J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 2577-2586; 'Palladium-Catalyzed Carbonyl Allylation by Allylic Alcohols with SnCl2'.
- [129] Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* 1993, 93, 2207-2293; 'Selective Reactions Using Allylic Metals'.
- [130] Y. Masuyama, J. P. Takahara, Y. Kurusu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4473-4474; 'Allylic alcohols as synthons of allylic carbanions. Palladium-catalyzed carbonyl allylation by allylic alcohols with tin dichloride'.
- [131] Y. Masuyama, R. Hayashi, K. Otaka, Y. Kurusu, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1988, 44-45; 'Charge Reversal of Electrophilic π-Allylpalladium Intermediates; Carbonyl Allylation by Allylic Acetates with PdCI₂(PhCN)₂SnCl₂'.
- [132] Y. Masuyama, A. Ito, Y. Kurusu, *Chem. Commun.* 1998, 315-316; 'Either γ-syn- or γ-anti-selective palladium-catalysed carbonyl allylation by mixed (E)- and (Z)-1,3-dichloropropene with tin(ii) halides'.
- [133] Y. Masuyama, J. P. Takahara, Y. Kurusu, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 3437-3440; 'Palladium-Catalyzed Carbonyl Allylation by Allylic Alcohols with Sncl2 a Solvation-Controlled Diastereoselection'.
- [134] J. Pietruszka, E. Fernández, Synlett 2009, 1474-1476; 'Palladium-Catalyzed Carbonyl Allylation: Synthesis of Enantiomerically Pure α-Substituted Allylboronic Esters'.
- [135] E. Fernandez, J. Pietruszka, W. Frey, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5580-5589; 'Palladium-catalyzed synthesis of enantiomerically pure alpha-substituted allylboronic esters and their addition to aldehydes'.
- [136] M. Raducan, R. Alam, K. J. Szabo, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* 2012, *51*, 13050-13053; 'Palladium-catalyzed synthesis and isolation of functionalized allylboronic acids: selective, direct allylboration of ketones'.
- [137] D. Bose, P. Niesobski, M. Lubcke, J. Pietruszka, J. Org. Chem. 2014, 79, 4699-4703; 'A diastereoselective one-pot, three-step cascade toward alpha-substituted allylboronic esters'.
- [138] A. Musco, R. Pontellini, M. Grassi, A. Sironi, S. V. Meille, H. Ruegger, C. Ammann, P. S. Pregosin, *Organometallics* 1988, 7, 2130-2137; 'Crystallographic and NMR studies of platinum(II) and palladium(II) .eta.3-methallyl trichlorostannate olefin complexes'.
- [139] P. R. Jenkins, R. Gut, H. Wetter, A. Eschenmoser, *Hel. Chim. Acta* 1979, 62, 1922-1931;
 'Notiz über einen Zugang zu β, γ-ungesättigten Carbonsäurederivaten mit Hilfe der Amidacetal-Claisenumlagerung. Über synthetische methoden, 17. Mitteilung'.
- [140] G. Procter, A. T. Russell, P. J. Murphy, T. S. Tan, A. N. Mather, *Tetrahedron* 1988, 44, 3953-3973; 'Epoxy-Silanes in Organic-Synthesis'.
- J. S. Panek, R. Beresis, F. Xu, M. Yang, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 7341-7344;
 'Diastereoselective electrophilic addition reactions to chiral .beta.-dimethylphenylsilyl ester enolates. Synthesis of 2,3-anti-.alpha.-substituted-.beta.-silyl-(E)-hex-4-enoates'.
- [142] R. T. Beresis, J. S. Salomon, M. G. Yang, N. F. Jain, J. S. Panek, Org. Synth. 1998, 75, 78-88; 'Synthesis of chiral (E)-crotylsilanes: [3R and 3S] (4E)-methyl 3-(dimethylphenylsilyl)-4hexenoate'.
- [143] K. Ritter, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 869-872; 'Claisen Rearrangement of Organotin Compounds'.
- [144] J. C. Anderson, C. A. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 159-162; 'The tri-n-butyltin group as a novel stereocontrol element and synthetic handle in the aza-[2,3]-Wittig sigmatropic rearrangement'.
- [145] U. Kazmaier, D. Schauss, S. Raddatz, M. Pohlman, *Chemistry* **2001**, *7*, 456-464; 'Preparation and reactions of stannylated amino acids'.

- [146] J. Pietruszka, N. Schone, *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2004, 5011-5019; 'New 1,3-disubstituted enantiomerically pure allylboronic esters by Johnson rearrangement of boron-substituted allyl alcohols'.
- [147] J. Pietruszka, N. Schone, *Synthesis-Stuttgart* **2006**, 24-30; 'New enantiomerically pure allylboronic esters in allyl additions: Synthesis and NMR investigation of intermediates'.
- [148] V. Cmrecki, N. C. Eichenauer, W. Frey, J. Pietruszka, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6550-6564; 'Microwave assisted synthesis of enantiomerically pure allylboronates'.
- [149] R. Vahabi, W. Frey, J. Pietruszka, J. Org. Chem. 2013, 78, 11549-11559; 'Synthesis of Highly-Substituted Enantiomerically Pure Allylboronic Esters and Investigation of Their Stereoselective Addition to Aldehydes'.
- [150] Y. Gehrke, C. A. Berg, R. Vahabi, J. Pietruszka, *Eur. J. Org. Chem.* 2016, 2016, 2413-2420; 'Synthesis of Alkenylboronic Esters: An Alternative Route to Trisubstituted Homoallylic Alcohols'.
- [151] A. Alexakis, J. E. Backvall, N. Krause, O. Pamies, M. Dieguez, *Chem. Rev.* 2008, 108, 2796-2823; 'Enantioselective copper-catalyzed conjugate addition and allylic substitution reactions'.
- [152] A. Alexakis, Karine Croset, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4147-4149; 'Tandem Copper-Catalyzed Enantioselective Allylation-Metathesis'.
- [153] K. Tissot-Croset, D. Polet, A. Alexakis, Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 2426-2428; 'A highly effective phosphoramidite ligand for asymmetric allylic substitution'.
- [154] H. Malda, A. W. van Zijl, L. A. Arnold, B. L. Feringa, *Org. Lett.* 2001, *3*, 1169-1171; 'Enantioselective copper-catalyzed allylic alkylation with dialkylzincs using phosphoramidite ligands'.
- [155] H. Ito, C. Kawakami, M. Sawamura, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 16034-16035; 'Coppercatalyzed gamma-selective and stereospecific substitution reaction of allylic carbonates with diboron: efficient route to chiral allylboron compounds'.
- [156] H. Ito, S. Ito, Y. Sasaki, K. Matsuura, M. Sawamura, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 14856-14857; 'Copper-catalyzed enantioselective substitution of allylic carbonates with diboron: an efficient route to optically active alpha-chiral allylboronates'.
- [157] M. Brauns, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Universitäts und Landesbibliothek Düsseldorf), **2017**.
- [158] K. Nakayama, J. D. Rainier, *Tetrahedron* 1990, 46, 4165-4170; 'Synthesis of (2R, 3R)-1,4dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenyl-2,3-butanediol: A new C2-symmetric vicinal diol from dimethyl L-tartrate'.
- [159] M. Bischop, V. Cmrecki, V. Ophoven, J. Pietruszka, *Synthesis* 2008, 2488-2490; 'Synthesis of (2R,3R)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutane-2,3-diol'.
- [160] E. F. Iglesias, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Universitäts und Landesbibliothek Düsseldorf) 2010.
- [161] P. Ullrich, J. Schmauck, M. Brauns, M. Mantel, M. Breugst, J. Pietruszka, J. Org. Chem. 2020, 85, 1894-1905; 'Enantioselective Allylation of Indoles: A Surprising Diastereoselectivity'.
- [162] S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* 2003, 103, 2763-2794; 'Catalytic Enantioselective Addition of Allylic Organometallic Reagents to Aldehydes and Ketones'.
- [163] M. Yus, J. C. Gonzalez-Gomez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* 2013, *113*, 5595-5698;
 'Diastereoselective allylation of carbonyl compounds and imines: application to the synthesis of natural products'.
- [164] M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* 2011, 111, 7774-7854; 'Catalytic Enantioselective Allylation of Carbonyl Compounds and Imines'.
- [165] *Heterocyclic Scaffolds II: Reactions and Applications of Indoles*, Topics in Heterocyclic Chemistry, **2010**.
- [166] F. Nowrouzi, R. A. Batey, 2013, 52, 892-895; 'Regio- and Stereoselective Allylation and Crotylation of Indoles at C2 Through the Use of Potassium Organotrifluoroborate Salts'.
- [167] D. S. C. Black, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon: Oxford, United Kingdom, **1996**, pp. 39-117.
- [168] R. J. Sundberg, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon: Oxford, United Kingdom, **1996**, pp. 119-206.

- [169] G. W. Gribble, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon: Oxford, United Kingdom, **1996**, pp. 207-257.
- [170] R. Appel, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8240-8251; 'Quantification of the Electrophilic Reactivities of Aldehydes, Imines, and Enones'.
- [171] Z. Li, H. Jangra, Q. Chen, P. Mayer, A. R. Ofial, H. Zipse, H. Mayr, J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 5500-5515; 'Kinetics and Mechanism of Oxirane Formation by Darzens Condensation of Ketones: Quantification of the Electrophilicities of Ketones'.
- [172] C. Diner, K. J. Szabo, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2-14; 'Recent Advances in the Preparation and Application of Allylboron Species in Organic Synthesis'.
- [173] S. Lou, P. N. Moquist, S. E. Schaus, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 12660-12661; 'Asymmetric Allylboration of Ketones Catalyzed by Chiral Diols'.
- [174] D. S. Barnett, P. N. Moquist, S. E. Schaus, **2009**, *48*, 8679-8682; 'The Mechanism and an Improved Asymmetric Allylboration of Ketones Catalyzed by Chiral Biphenols'.
- [175] R. Alam, M. Raducan, L. Ériksson, K. J. Szabó, Org. Lett. 2013, 15, 2546-2549; 'Selective Formation of Adjacent Stereocenters by Allylboration of Ketones under Mild Neutral Conditions'.
- [176] A. Das, R. Alam, L. Eriksson, K. J. Szabó, Org. Lett. 2014, 16, 3808-3811; 'Stereocontrol in Synthesis of Homoallylic Amines. Syn Selective Direct Allylation of Hydrazones with Allylboronic Acids'.
- [177] R. Alam, T. Vollgraff, L. Eriksson, K. J. Szabó, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 11262-11265; 'Synthesis of Adjacent Quaternary Stereocenters by Catalytic Asymmetric Allylboration'.
- [178] L. Mao, K. J. Szabó, T. B. Marder, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1204-1207; 'Synthesis of Benzyl-, Allyl-, and Allenyl-boronates via Copper-Catalyzed Borylation of Alcohols'.
- [179] J. Zhao, S. J. T. Jonker, D. N. Meyer, G. Schulz, C. D. Tran, L. Eriksson, K. J. Szabó, *Chem. Sci.* 2018, 9, 3305-3312; 'Copper-catalyzed synthesis of allenylboronic acids. Access to sterically encumbered homopropargylic alcohols and amines by propargylboration'.
- [180] S. J. T. Jonker, C. Diner, G. Schulz, H. Iwamoto, L. Eriksson, K. J. Szabó, *Chem. Comm.* 2018, 54, 12852-12855; 'Catalytic asymmetric propargyl- and allylboration of hydrazonoesters: a metal-free approach to sterically encumbered chiral α-amino acid derivatives'.
- [181] D. L. Silverio, S. Torker, T. Pilyugina, E. M. Vieira, M. L. Snapper, F. Haeffner, A. H. Hoveyda, *Nature* 2013, 494, 216-221; 'Simple organic molecules as catalysts for enantioselective synthesis of amines and alcohols'.
- [182] R. W. Hoffmann, T. Sander, *Chem. Ber.* 1990, 123, 145-152; 'Stereoselective Syntheses of Alcohols, XXXIII1 Addition of E- and Z-Pentenylboronates to Ketones'.
- [183] J. L.-Y. Chen, V. K. Aggarwal, Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 10992-10996; 'Highly Diastereoselective and Enantiospecific Allylation of Ketones and Imines Using Borinic Esters: Contiguous Quaternary Stereogenic Centers'.
- [184] M. Althaus, A. Mahmood, J. R. Suarez, S. P. Thomas, V. K. Aggarwal, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 4025-4028; 'Application of the lithiation-borylation reaction to the preparation of enantioenriched allylic boron reagents and subsequent in situ conversion into 1,2,4trisubstituted homoallylic alcohols with complete control over all elements of stereochemistry'.
- [185] Yury N. Bubnov, Ilya V. Zhun', Elena V. Klimkina, Anatoly V. Ignatenko, Zoya A. Starikova, *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 3323-3327; 'Reductive 1,2-Allylboration of Indoles by Triallyl- and Triprenylborane – Synthesis of 2-Allylated Indolines'.
- [186] J. A. Forni, S.-H. Lau, J.-S. Poh, C. Battilocchio, S. V. Ley, J. C. Pastre, *Synlett* 2018, 29, 825-829; 'Diastereoselective Synthesis of Functionalized Indolines Using in situ Generated Allyl Boronic Species'.
- [187] R. Alam, C. Diner, S. Jonker, L. Eriksson, K. J. Szabó, Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 14417-14421; 'Catalytic Asymmetric Allylboration of Indoles and Dihydroisoquinolines with Allylboronic Acids: Stereodivergent Synthesis of up to Three Contiguous Stereocenters'.
- [188] G. Huang, C. Diner, K. J. Szabó, F. Himo, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5904-5907; 'Mechanism and Stereoselectivity of the BINOL-Catalyzed Allylboration of Skatoles'.

- [189] R. Alam, A. Das, G. Huang, L. Eriksson, F. Himo, K. J. Szabó, *Chem. Sci.* 2014, 5, 2732-2738; 'Stereoselective allylboration of imines and indoles under mild conditions. An in situ E/Z isomerization of imines by allylboroxines'.
- [190] P. R. McGuirk, D. B. Collum, J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 4496-4497; 'Total synthesis of (+)-phyllanthocin'.
- [191] P. R. McGuirk, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 843-852; 'Total synthesis and stereochemistry of (+)-phyllanthocindiol'.
- [192] J. D. White, G. N. Reddy, G. O. Spessard, J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 1624-1626; Total synthesis of (-)-botryococcene'.
- [193] D. A. Evans, D. H. B. Ripin, D. P. Halstead, K. R. Campos, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6816-6826; 'Synthesis and Absolute Stereochemical Assignment of (+)-Miyakolide'.
- [194] I. Paterson, V. A. Doughty, M. D. McLeod, T. Trieselmann, Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 1308-1312; 'Total Synthesis of (+)-Concanamycin F'.
- [195] I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 377-380; 'Total Synthesis of the Antimicrotubule Agent (+)-Discodermolide Using Boron-Mediated Aldol Reactions of Chiral Ketones'.
- [196] D. Enders, J. L. Vicario, A. Job, M. Wolberg, M. Müller, *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 4272-4284; 'Asymmetric Total Synthesis of (-)-Callystatin A and (-)-20-epi-Callystatin A Employing Chemical and Biological Methods'.
- [197] J. L. Hubbs, C. H. Heathcock, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12836-12843; 'A Second-Generation Synthesis of the C1–C28 Portion of the Altohyrtins (Spongistatins)'.
- [198] P. T. O'Sullivan, W. Buhr, M. A. M. Fuhry, J. R. Harrison, J. E. Davies, N. Feeder, D. R. Marshall, J. W. Burton, A. B. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, *126*, 2194-2207; 'A Concise Synthesis of the Octalactins'.
- [199] I. Paterson, A. D. Findlay, E. A. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 6699-6702; 'Synthesis of an Advanced C10–C32 Spiroacetal Fragment and Assignment of the Absolute Configuration of Spirangien A'.
- [200] K. Prantz, J. Mulzer, Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 5030-5033; 'Decarboxylative Grob-Type Fragmentations in the Synthesis of Trisubstituted Z Olefins: Application to Peloruside A, Discodermolide, and Epothilone D'.
- [201] S. V. Pronin, S. A. Kozmin, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14394-14396; 'Synthesis of Streptolydigin, a Potent Bacterial RNA Polymerase Inhibitor'.
- [202] S. V. Pronin, A. Martinez, K. Kuznedelov, K. Severinov, H. A. Shuman, S. A. Kozmin, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 12172-12184; 'Chemical Synthesis Enables Biochemical and Antibacterial Evaluation of Streptolydigin Antibiotics'.
- [203] B. Wang, T. M. Hansen, T. Wang, D. Wu, L. Weyer, L. Ying, M. M. Engler, M. Sanville, C. Leitheiser, M. Christmann, Y. Lu, J. Chen, N. Zunker, R. D. Cink, F. Ahmed, C.-S. Lee, C. J. Forsyth, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 1484-1505; 'Total Synthesis of Phorboxazole A via de Novo Oxazole Formation: Strategy and Component Assembly'.
- [204] M. Dieckmann, M. Kretschmer, P. Li, S. Rudolph, D. Herkommer, D. Menche, Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 5667-5670; 'Total Synthesis of Rhizopodin'.
- [205] S. Williams, J. Jin, S. B. J. Kan, M. Li, L. J. Gibson, I. Paterson, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 645-649; 'An Expedient Total Synthesis of Chivosazole F: an Actin-Binding Antimitotic Macrolide from the Myxobacterium Sorangium Cellulosum'.
- [206] B. Y. Han, N. Y. S. Lam, C. I. MacGregor, J. M. Goodman, I. Paterson, *Chem. Comm.* 2018, 54, 3247-3250; 'A synthesis-enabled relative stereochemical assignment of the C1–C28 region of hemicalide'.
- [207] T. R. Pettigrew, R. J. Porter, S. J. Walsh, M. P. Housden, N. Y. S. Lam, J. S. Carroll, J. S. Parker, D. R. Spring, I. Paterson, *Chem. Comm.* 2020, 56, 1529-1532; 'Total synthesis and biological evaluation of simplified aplyronine analogues as synthetically tractable anticancer agents'.
- [208] I. Paterson, R. D. Tillyer, G. R. Ryan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4389-4392; 'Studies in biomimetic polyether synthesis: Synthesis of an A-ring subunit of etheromycin'.
- [209] I. Paterson, E. A. Arnott, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7185-7188; 'Towards the total synthesis of phorboxazoles A and B: Stereocontrolled synthesis of a C20-C32 subunit'.

- [210] I. Paterson, M. Anne Lister, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 585-588; 'Aldol condensations of chiral ethylketones: Control by chiral boron reagents'.
- [211] I. Paterson, J. M. Goodman, M. Isaka, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7121-7124; 'Aldol reactions in polypropionate synthesis: High π -face selectivity of enol borinates from α -chiral methyl and ethyl ketones under substrate control'.
- [212] R. A. Pilli, M. A. Böckelmann, A. D. Corso, J. Chem. Ecol. 1999, 25, 355-368; 'Relative Configuration of a δ-Lactone Isolated from Mandibular Gland Secretion of Calomyrmex sp. Males'.
- [213] W. R. Roush, T. D. Bannister, M. D. Wendt, J. A. Jablonowski, K. A. Scheidt, J. Org. Chem. 2002, 67, 4275-4283; 'Studies on the Synthesis of Bafilomycin A1: Stereochemical Aspects of the Fragment Assembly Aldol Reaction for Construction of the C(13)–C(25) Segment'.
- [214] W. R. Roush, J. S. Newcom, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4739-4742; 'Studies on the Synthesis of Tedanolide. 2. Stereoselective Synthesis of a Protected C(1)–C(12) Fragment'.
- [215] Z.-Q. Xu, H. Yuan, J. Crabb, R. Samy, A. Li, H. Cao, 2002, Methods for preparing antiviral calanolide compounds, US6369241 (B1) 2002-04-09
- [216] P.-Q. Huang, H.-Q. Lan, X. Zheng, Y.-P. Ruan, J. Org. Chem. 2004, 69, 3964-3967; 'A Concise Asymmetric Synthesis of (2S,3S,7S)-3,7-Dimethylpentadecan-2-yl Acetate and Propionate, the Sex Pheromones of Pine Sawflies'.
- [217] S. Dandapani, M. Jeske, D. P. Curran, J. Org. Chem. 2005, 70, 9447-9462; 'Synthesis of All 16 Stereoisomers of Pinesaw Fly Sex Pheromones – Tools and Tactics for Solving Problems in Fluorous Mixture Synthesis'.
- [218] J. R. Dunetz, L. D. Julian, J. S. Newcom, W. R. Roush, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 16407-16416; 'Total Syntheses of (+)-Tedanolide and (+)-13-Deoxytedanolide'.
- [219] A. M. Szpilman, D. M. Cereghetti, J. M. Manthorpe, N. R. Wurtz, E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.* 2009, 15, 7117-7128; 'Synthesis and Biophysical Studies on 35-Deoxy Amphotericin B Methyl Ester'.
- [220] D. Gallenkamp, A. Fürstner, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 9232-9235; 'Stereoselective Synthesis of E,Z-Configured 1,3-Dienes by Ring-Closing Metathesis. Application to the Total Synthesis of Lactimidomycin'.
- [221] V. Morozova, J. Skotnitzki, K. Moriya, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, *57*, 5516-5519; 'Preparation of Optically Enriched Secondary Alkyllithium and Alkylcopper Reagents—Synthesis of (–)-Lardolure and Siphonarienal'.
- [222] N. A. McGrath, M. Brichacek, J. T. Njardarson, J. Chem. Ed. 2010 (2019), 87, 1348-1349; 'A Graphical Journey of Innovative Organic Architectures That Have Improved Our Lives '.
- [223] R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5856-5858; 'Asymmetric hydrogenation of .beta.-keto carboxylic esters. A practical, purely chemical access to .beta.-hydroxy esters in high enantiomeric purity'.
- [224] G. Fráter, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1269-1277; 'The stereoselective α -alkylation of chiral β -hydroxy esters and some applications thereof'.
- [225] J. A. Dieter Seebach, Daniel Wasmuth, *Org. Synth.* **1985**, *63*; 'Diastereoselective α -alkylation of β -hydroxycarbocyclic esters through alkoxide enolates: Diethyl (2S, 3R)-(+)-3-allyl-2-hydroxysuccinate from diethyl (S)-(-)-malate'.
- [226] Sigma-Aldrich, Vol. 2020, 08.08.2020, https://www.merckmillipore.com/DE/de/product/msds/MDA_CHEM-818875?Origin=PDP, 2020.
- [227] Sigma-Aldrich, Vol. 2020, 08.08.2020, https://www.merckmillipore.com/DE/de/product/msds/MDA_CHEM-806064?Origin=SERP, 2020.
- [228] Sigma-Aldrich, Vol. 2020, 08.08.2020, https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=DE&language =de&productNumber=H11602&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=https%3A%2F%2Fw ww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3DHMPT%26interface%3DAll%26N %3D0%26mode%3Dpartialmax%26lang%3Dde%26region%3DDE%26focus%3Dproduct, 2020.

- [229] W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Walther, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 2767-2772; 'Bornane sultam-directed asymmetric synthesis of crystalline, enantiomerically pure syn aldols'.
- [230] K. H. Ahn, S. Lee, A. Lim, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5065-5066; 'Asymmetric aldol reactions employing a camphor-derived chiral oxazinone auxiliary'.
- [231] K.-i. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815-2815; 'A Tertiary Phosphine-catalyzed Reaction of Acrylic Compounds with Aldehydes'.
- [232] A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, 1972, Offenlegungsschrift DE 2155113, Offenlegungsschrift DE 2155113,
- [233] A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, 1973, U.S. Patent 3,743,669 U.S. Patent 3,743,669
- [234] D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68-78; 'The Baylis-Hillman reaction: a novel concept for creativity in chemistry'.
- [235] S. Bhowmik, S. Batra, *Curr. Org. Chem.* 2014, 18, 3078-3119; 'Applications of Morita-Baylis-Hillman Reaction to the Synthesis of Natural Products and Drug Molecules'.
- [236] D. Basavaiah, G. C. Reddy, *Arkivoc* **2016**, *ii*, 172-205; 'Intramolecular Baylis-Hillman reaction: synthesis of heterocyclic molecules'.
- [237] K. Chandra Bharadwaj, *RSC Adv.* 2015, 5, 75923-75946; 'Intramolecular Morita-Baylis-Hillman and Rauhut-Currier reactions. A catalytic and atom economic route for carbocycles and heterocycles'.
- [238] S. S. Marilia, C. Fernando, G. L.-J. Cláudio, L. A. A. V. Mário, *Curr. Org. Synth.* 2015, 12, 830-852; 'The Morita-Baylis-Hillman Reaction: Advances and Contributions from Brazilian Chemistry'.
- [239] V. Carrasco-Sanchez, M. Simirgiotis, L. Santos, *Molecules* 2009, 14, 3989; 'The Morita-Baylis-Hillman Reaction: Insights into Asymmetry and Reaction Mechanisms by Electrospray Ionization Mass Spectrometry'.
- [240] Y. Wei, M. Shi, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659-6690; 'Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Morita–Baylis–Hillman/aza-Morita–Baylis–Hillman Reactions'.
- [241] R. O. M. A. de Souza, L. S. M. Miranda, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 212-220; 'Recent Advances in the Morita-Baylis-Hillman Reaction Under Microwave Irradiation'.
- [242] M. Ueda, M. Yamaura, Y. Ikeda, Y. Suzuki, K. Yoshizato, I. Hayakawa, H. Kigoshi, J. Org. Chem. 2009, 74, 3370-3377; 'Total Synthesis and Cytotoxicity of Haterumalides NA and B and Their Artificial Analogues'.
- [243] D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* 2003, 103, 811-892; 'Recent Advances in the Baylis–Hillman Reaction and Applications'.
- [244] V. K. Aggarwal, A. Mereu, *Chem. Comm.* **1999**, 2311-2312; 'Superior amine catalysts for the Baylis–Hillman reaction: the use of DBU and its implications'.
- [245] F. Rezgui, M. M. El Gaied, *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 5965-5966; 'DMAP-catalyzed hydroxymethylation of 2-cyclohexenones in aqueous medium through Baylis-Hillman reaction'.
- [246] S. Zhao, Z. Chen, *Synth. Comm.* **2005**, *36*; 'The N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamine Mediated Baylis—Hillman Reaction'.
- [247] Z. He, X. Tang, Y. Chen, Z. He, Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 413-417; 'The First Air-Stable and Efficient Nucleophilic Trialkylphosphine Organocatalyst for the Baylis–Hillman Reaction'.
- [248] J. S. Rao, J.-F. Brière, P. Metzner, D. Basavaiah, *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 3553-3556; 'An efficient and rapid chalcogenide-Morita–Baylis–Hillman process promoted by TBDMSOTf and a thiolane'.
- [249] J. J. Lacharity, A. K. Mailyan, K. Y. Chen, A. Zakarian Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59, 11364-11368; 'Concise Synthesis of (+)-[13C4]-Anatoxin-a by Dynamic Kinetic Resolution of a Cyclic Iminium Ion'.
- [250] C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *Tetrahedron* 2009, 65, 4069-4084; 'The Rauhut– Currier reaction: a history and its synthetic application'.
- [251] J. S. Hill, N. S. Isaacs *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285-288; Mechanism of α-substitution reactions of acrylic derivatives'.

- [252] K. E. Price, S. J. Broadwater, H. M. Jung, D. T. McQuade, Org. Lett. 2005, 7, 147-150; 'Baylis-Hillman Mechanism: A New Interpretation in Aprotic Solvents'.
- [253] R. Robiette, V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 15513-15525; 'Mechanism of the Morita–Baylis–Hillman Reaction: A Computational Investigation'.
- [254] V. K. Aggarwal, S. Y. Fulford, G. C. Lloyd-Jones Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 1706-1708; 'Reevaluation of the Mechanism of the Baylis–Hillman Reaction: Implications for Asymmetric Catalysis'.
- [255] R. E. Plata, D. A. Singleton, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 3811-3826; 'A Case Study of the Mechanism of Alcohol-Mediated Morita Baylis–Hillman Reactions. The Importance of Experimental Observations'.
- [256] V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty, Chem. Rev. 2009, 109, 1-48; 'aza-Baylis-Hillman Reaction'.
- [257] K. V. R. D. Basavaiah, R. J. Reddy, *Chem. Soc. Rev.* 2007, *36*, 1581-1588; 'The Baylis– Hillman reaction: a novel source of attraction, opportunities, and challenges in synthetic chemistry'.
- [258] A. O. Kress, L. J. Mathias, G. Cei, *Macromolecules* 1989, 22, 537-546; 'Copolymers of styrene and methyl .alpha.-(hydroxymethyl)acrylate: reactivity ratios, physical behavior, and spectral properties'.
- [259] T. Tsuda, L. J. Mathias, *Polymer* 1994, 35, 3317-3328; 'Cyclopolymerization of ether dimers of α-(hydroxymethyl)acrylic acid and its alkyl esters: substituent effect on cyclization efficiency and microstructures'.
- [260] R. Işeri, S. H. Küsefoğlu, J. Appl. Pol. Sci. 2000, 77, 509-516; 'New monomers and polymers derived from α-hydroxymethyl methyl vinyl ketone'.
- [261] S. Jeulin, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genêt, *Synfacts* 2007, 1077-1077; 'Enantioselective Synthesis of Roche Ester Derivatives'.
- [262] C. Stueckler, C. K. Winkler, M. Bonnekessel, K. Faber, Adv. Synth. Catal. 2010, 352, 2663-2666; 'Asymmetric Synthesis of (R)-3-Hydroxy-2-methylpropanoate ('Roche Ester') and Derivatives via Biocatalytic C-C-Bond Reduction'.
- [263] C. Peng, A. Joy, *Macromolecules* 2014, 47, 1258-1268; 'Baylis–Hillman Reaction as a Versatile Platform for the Synthesis of Diverse Functionalized Polymers by Chain and Step Polymerization'.
- [264] W. Erb, J.-M. Grassot, D. Linder, L. Neuville, J. Zhu, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 1929-1932; 'Enantioselective Synthesis of Putative Lipiarmycin Aglycon Related to Fidaxomicin/Tiacumicin B'.
- [265] A. F. G. Goldberg, R. A. Craig, N. R. O'Connor, B. M. Stoltz, *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 2983-2990; 'Highly functionalized donor–acceptor cyclopropanes applied toward the synthesis of the Melodinus alkaloids'.
- [266] T. Sato, S. Hara, M. Sato, K. Ogawa, M. Adams, T. Usuki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015, 25, 5504-5507; 'Synthesis of cynaropicrin-d4'.
- [267] S. E. Drewes, G. Loizou, G. H. P. Roos, *Synth. Comm.* 1987, 17, 291-297; 'A Facile, Efficient Route to Methyl α-Hydroxymethylacrylate and Methyl α-Halomethylacrylates'.
- [268] L. J. Mathias, S. H. Kusefoglu, *Macromolecules* 1987, 20, 2039-2041; 'New difunctional methacrylate ethers and acetals: readily available derivatives of .alpha.-hydroxymethyl acrylates'.
- [269] S. Besecke, A. Deckers, H. Lauke, 1994, U.S. Patent 5,354,895, 'Oxadimethacrylics and Preparation thereof'
- [270] L. S. Boffa, B. M. Novak, *Tetrahedron* 1997, 53, 15367-15396; 'Bimetallic samarium(III) catalysts via electron transfer initiation: The facile synthesis of well-defined (meth)acrylate triblock copolymers'.
- [271] S. Challenger, A. Derrick, C. P. Mason, T. V. Silk, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2187-2190; 'Stereoselective synthesis of a candoxatril intermediate via asymmetric hydrogenation'.
- [272] M. Bulliard, B. Laboue, J. Lastennet, S. Roussiasse, Org. Process Res. Dev. 2001, 5, 438-441; 'Large-Scale Candoxatril Asymmetric Hydrogenation'.

- Literatur -

- [273] P. M. Rose, A. A. Clifford, C. M. Rayner, *Chem. Comm.* 2002, 968-969; 'The Baylis-Hillman reaction in supercritical carbon dioxide: enhanced reaction rates, unprecedented ether formation, and a novel phase-dependent 3-component coupling'.
- [274] V. K. Aggarwal, I. Emme, S. Y. Fulford, J. Org. Chem. 2003, 68, 692-700; 'Correlation between pKa and Reactivity of Quinuclidine-Based Catalysts in the Baylis–Hillman Reaction: Discovery of Quinuclidine as Optimum Catalyst Leading to Substantial Enhancement of Scope'.
- [275] H. M. Jung, K. E. Price, D. T. McQuade, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5351-5355; 'Synthesis and Characterization of Cross-Linked Reverse Micelles'.
- [276] J. E. Klee, U. Lehmann, *Beilstein J. Org. Chem.* 2010, 6, 766-772; 'Novel 2-(ω-phosphonooxy-2-oxaalkyl)acrylate monomers for self-etching self-priming one part adhesive'.
- [277] H. Tas, L. J. Mathias, *J. Polym. Sci. Pol. Chem.***2010**, *48*, 2302-2310; 'Poly(methyl methacrylate) copolymers containing multiple, pendent plasticizing groups'.
- [278] B. Akgun, E. Savci, D. Avci, *J. Polym. Sci. Pol. Chem.***2012**, *50*, 801-810; 'Synthesis and polymerizations of phosphonated-bis(methacrylamide)s for dental applications'.
- [279] M. Saito, H. Izumi, T. Moriguchi, T. Kaneko, A. Tachibana, M. Makino, Y. Mimura, 2012, European Patent 2415751A1, European Patent 2415751A1,
- [280] S. Lühr, J. Holz, O. Zayas, O. Seidelmann, L. Domke, A. Börner, *Tetrahedron: Asymmetry* 2013, 24, 395-401; 'Synthesis of enantiopure β2-homoalanine derivatives via rhodium catalyzed asymmetric hydrogenation'.
- [281] T. Uemura, R. Nakanishi, T. Kaseda, N. Uchida, S. Kitagawa, *Macromolecules* 2014, 47, 7321-7326; 'Controlled Cyclopolymerization of Difunctional Vinyl Monomers in Coordination Nanochannels'.
- [282] L. J. Mathias, R. F. Colletti, A. Bielecki, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 1550-1553; 'Characterization of methyl .alpha.-hydroxymethylacrylate ether cyclopolymer using nutation NMR spectroscopy'.
- [283] R. F. Colletti, R. J. Halley, L. J. Mathias, *Macromolecules* 1991, 24, 2043-2047; 'Mechanism study of the base-catalyzed ether formation involving α-(hydroxymethyl)acrylates'.
- [284] P. M. Rose, A. A. Clifford, C. M. Rayner, *Chem. Comm.* 2002, 968-969; 'The Baylis–Hillman reaction in supercritical carbon dioxide: enhanced reaction rates, unprecedented ether formation, and a novel phase-dependent 3-component coupling'.
- [285] W. Grimme, J. Wöllner, 1956, Patentschrift DE952894, Patentschrift DE952894,
- [286] W. Grimme, J. Wöllner, 1956, U.S. Patent 2760952 US2760952
- [287] R. C. Fuson, W. E. Ross, C. H. McKeever, J. Am. Chem. Soc. 1939, 61, 414-417; 'The Condensation of Paraformaldehyde with Aromatic Ketones. II.1 Mesityl Ketones'.
- [288] R. C. Fuson, C. H. McKeever, J. Am. Chem. Soc. 1940, 62, 999-1001; 'The Condensation of Paraformaldehyde with Acetomesitylene'.
- [289] K. Faber, W.-D. Fessner, N. J. Turner, Adv. Synth. Catal. 2019, 361, 2373-2376; 'Biocatalysis: Ready to Master Increasing Complexity'.
- [290] M. Hönig, P. Sondermann, N. J. Turner, E. M. Carreira, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 8942-8973; 'Enantioselective Chemo- and Biocatalysis: Partners in Retrosynthesis'.
- [291] J. H. Schrittwieser, S. Velikogne, M. Hall, W. Kroutil, *Chem. Rev.* 2018, 118, 270-348; 'Artificial Biocatalytic Linear Cascades for Preparation of Organic Molecules'.
- [292] O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Rev.* 2003, 103, 3247-3262; 'Combination of Enzymes and Metal Catalysts. A Powerful Approach in Asymmetric Catalysis'.
- [293] H. Gröger, W. Hummel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2014, 19, 171-179; 'Combining the 'two worlds' of chemocatalysis and biocatalysis towards multi-step one-pot processes in aqueous media'.
- [294] E. García-Junceda, I. Lavandera, D. Rother, J. H. Schrittwieser, J. Mol. Catal. 2015, 114, 1-6; '(Chemo)enzymatic cascades—Nature's synthetic strategy transferred to the laboratory'.
- [295] F. Rudroff, M. D. Mihovilovic, H. Gröger, R. Snajdrova, H. Iding, U. T. Bornscheuer, *Nature Catal.* 2018, 1, 12-22; 'Opportunities and challenges for combining chemo- and biocatalysis'.
- [296] S. F. Mayer, W. Kroutil, K. Faber, *Chem. Soc. Rev.* 2001, 30, 332-339; 'Enzyme-initiated domino (cascade) reactions'.
- [297] W. H. Harald Gröger, in *Cascade Biocatalysis* (Ed.: W.-D. F. Sergi Riva), 2014, pp. 427-456.

- [298] F. R. Bisogno, M. G. López-Vidal, G. de Gonzalo, Adv. Synth. Catal. 2017, 359, 2026-2049; 'Organocatalysis and Biocatalysis Hand in Hand: Combining Catalysts in One-Pot Procedures'.
- [299] in Industrial Biotransformations, 2006, pp. 37-62.
- [300] R. A. Sheldon, D. Brady, M. L. Bode, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 2587-2605; 'The Hitchhiker's guide to biocatalysis: recent advances in the use of enzymes in organic synthesis'.
- [301] M. Yoshimura, S. Tanaka, M. Kitamura, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3635-3640; 'Recent topics in catalytic asymmetric hydrogenation of ketones'.
- [302] J. F. Teichert, Homogeneous Hydrogenation with Non-Precious Catalysts, Wiley-VCH, 2019.
- [303] J. An, Y. Nie, Y. Xu, *Crit. Rev. Biotech.* **2019**, *39*, 366-379; 'Structural insights into alcohol dehydrogenases catalyzing asymmetric reductions'.
- [304] W. Kroutil, H. Mang, K. Edegger, K. Faber, *Curr. Opin. Chem. Biol.***2004**, *8*, 120-126; 'Recent advances in the biocatalytic reduction of ketones and oxidation of sec-alcohols'.
- [305] C. Holec, K. Neufeld, J. Pietruszka, Adv. Synth. Catal. 2016, 358, 1810-1819; 'P450 BM3 Monooxygenase as an Efficient NAD(P)H-Oxidase for Regeneration of Nicotinamide Cofactors in ADH-Catalysed Preparative Scale Biotransformations'.
- [306] C. Bisterfeld, C. Holec, D. Böse, P. Marx, J. Pietruszka, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1563-1574; 'Chemoenzymatic Total Synthesis of the Proposed Structures of Putaminoxins B and D'.
- [307] C. Kumru, T. Classen, J. Pietruszka, *ChemCatChem* 2018, 10, 4917-4926; 'Enantioselective, Catalytic One-Pot Synthesis of γ-Butyrolactone-Based Fragrances'.
- [308] T. Classen, M. Korpak, M. Schölzel, J. Pietruszka, ACS Catalysis 2014, 4, 1321-1331; 'Stereoselective Enzyme Cascades: An Efficient Synthesis of Chiral γ-Butyrolactones'.
- [309] M. Korpak, J. Pietruszka, Adv. Synth. Catal. 2011, 353, 1420-1424; 'Chemoenzymatic One-Pot Synthesis of γ-Butyrolactones'.
- [310] C. Holec, D. Sandkuhl, D. Rother, W. Kroutil, J. Pietruszka, *ChemCatChem* 2015, 7, 3125-3130; 'Chemoenzymatic Synthesis towards the Active Agent Travoprost'.
- [311] J. Liang, J. Lalonde, B. Borup, V. Mitchell, E. Mundorff, N. Trinh, D. A. Kochrekar, R. Nair Cherat, G. G. Pai, *Org. Process Res. Dev.* 2010, 14, 193-198; 'Development of a Biocatalytic Process as an Alternative to the (-)-DIP-Cl-Mediated Asymmetric Reduction of a Key Intermediate of Montelukast'.
- [312] H. S. Toogood, N. S. Scrutton, *Curr. Opin. Chem. Biol.*2014, 19, 107-115; 'New developments in 'ene'-reductase catalysed biological hydrogenations'.
- [313] in Green Biocatalysis, 2016, pp. 473-488.
- [314] C. K. Winkler, K. Faber, M. Hall, *Curr. Opin. Chem. Biol.***2018**, *43*, 97-105; 'Biocatalytic reduction of activated CC-bonds and beyond: emerging trends'.
- [315] C. K. Winkler, G. Tasnádi, D. Clay, M. Hall, K. Faber, J. Biotech. 2012, 162, 381-389; 'Asymmetric bioreduction of activated alkenes to industrially relevant optically active compounds'.
- [316] C. Stueckler, T. C. Reiter, N. Baudendistel, K. Faber, *Tetrahedron* 2010, 66, 663-667; 'Nicotinamide-independent asymmetric bioreduction of CC-bonds via disproportionation of enones catalyzed by enoate reductases'.
- [317] J. M. Vrtis, A. K. White, W. W. Metcalf, W. A. van der Donk *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3257-3259; 'Phosphite Dehydrogenase: A Versatile Cofactor-Regeneration Enzyme'.
- [318] E. Rüthlein, T. Classen, L. Dobnikar, M. Schölzel, J. Pietruszka, Adv. Synth. Catal. 2015, 357, 1775-1786; 'Finding the Selectivity Switch – A Rational Approach towards Stereocomplementary Variants of the Ene Reductase YqjM'.
- [319] J. Pietruszka, M. Schölzel, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 751-756; 'Ene Reductase-Catalysed Synthesis of (R)-Profen Derivatives'.
- [320] T. Classen, J. Pietruszka, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 1285-1303; 'Complex molecules, clever solutions Enzymatic approaches towards natural product and active agent syntheses'.
- [321] H. S. Toogood, N. S. Scrutton, ACS Catalysis 2018, 8, 3532-3549; 'Discovery, Characterization, Engineering, and Applications of Ene-Reductases for Industrial Biocatalysis'.
- [322] G. Brown, T. S. Moody, M. Smyth, S. J. C. Taylor, in *Biocatalysis: An Industrial Perspective*, The Royal Society of Chemistry, **2018**, pp. 229-256.

- [323] D. Mangan, I. Miskelly, T. S. Moody Adv. Synth. Catal. 2012, 354, 2185-2190; 'A Three-Enzyme System Involving an Ene-Reductase for Generating Valuable Chiral Building Blocks'.
- [324] M. Date, Y. Tamai, T. Hattori, H. Takayama, Y. Kamikubo, S. Miyano, J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1 2001, 645-653; 'Efficient 1,8- and 1,9-asymmetric inductions in the Grignard reaction of δ- and ε-keto esters of 1,1'-binaphthalen-2-ols with an oligoether tether as the 2'substituent: application to the synthesis of (-)-malyngolide'.
- [325] M. E. Krafft, W. J. Crooks, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 432-434; 'Deoxygenation of tertiary alcohols using Raney nickel'.
- [326] M. Tramontini, L. Angiolini, C. Fouquey, J. Jacques, *Tetrahedron* 1973, 29, 4183-4187;
 'Stereochemistry of amino-carbonyl compounds—VII: Absolute and ralative configuration of some diastereometric 1,3-amino-alcohols'.
- [327] H. Ishibashi, M. Maeki, J. Yagi, M. Ohba, T. Kanai, *Tetrahedron* 1999, 55, 6075-6080; 'A modification of the asymmetric dihydroxylation approach to the synthesis of (S)-2-arylpropanoic acids'.
- [328] M. Brauns, M. Mantel, J. Schmauck, M. Guder, M. Breugst, J. Pietruszka, *Chem. Eur. J.* 2017, 23, 12136-12140; 'Highly Enantioselective Allylation of Ketones: An Efficient Approach to All Stereoisomers of Tertiary Homoallylic Alcohols'.
- [329] M. Smith, D. H. Rammler, I. H. Goldberg, H. G. Khorana, J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 430-440; 'Studies on Polynucleotides. XIV.1 Specific Synthesis of the C3"-C5" Interribonucleotide Linkage. Syntheses of Uridylyl-(3"5")-Uridine and Uridylyl-(3"5")-Adenosine2'.
- [330] in Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 2006, pp. 16-366.
- [331] N. C. Eichenauer, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Universitäts und Landesbibliothek Düsseldorf) **2013**.
- [332] D. Melisi, A. Secondo, P. Montoro, S. Piacente, M. G. Rimoli, M. Minale, P. de Caprariis, L. Annunziato, J. Med. Chem. 2006, 49, 4826-4833; 'Galactosyl Derivatives of l-Arginine and d-Arginine: Synthesis, Stability, Cell Permeation, and Nitric Oxide Production in Pituitary GH3 Cells'.
- [333] V. I. Betaneli, M. V. Ovchinnikov, L. V. Backinowsky, N. K. Kochetkov, *Carbohyd. Res.* 1982, 107, 285-291; 'A convenient synthesis of 1,2-O-benzylidene and 1,2-O-ethylidene derivatives of carbohydrates'.
- [334] P. I. Abronina, K. I. Galkin, L. V. Backinowsky, A. A. Grachev, *Russ. Chem. Bull.* 2009, 58, 457-467; 'Synthesis of a derivative of a pentasaccharide repeating unit of the O-antigenic polysaccharide of the bacterium Klebsiella pneumoniae O3 as a benzoylated 2-methoxycarbonylethyl thioglycoside'.
- [335] Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5393-5396; 'DMPM (3,4-dimethoxybenzyl) protecting group for hydroxy function more readily removable than MPM (P-methoxybenzyl) protecting group by DDQ oxidation'.
- [336] I. Paterson, A. D. Findlay, G. J. Florence, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2131-2134; 'Total Synthesis and Stereochemical Reassignment of (+)-Dolastatin 19'.
- [337] I. Paterson, R. D. M. Davies, A. C. Heimann, R. Marquez, A. Meyer, Org. Lett. 2003, 5, 4477-4480; 'Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Callipeltoside A'.
- [338] L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 96-103; 'The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives'.
- [339] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195; 'A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters'.
- [340] Q. Lin, D. Meloni, Y. Pan, M. Xia, J. Rodgers, S. Shepard, M. Li, L. Galya, B. Metcalf, T.-Y. Yue, P. Liu, J. Zhou, *Org. Lett.* 2009, *11*, 1999-2002; 'Enantioselective Synthesis of Janus Kinase Inhibitor INCB018424 via an Organocatalytic Aza-Michael Reaction'.
- [341] D. Parker, Chem. Rev. 1991, 91, 1441-1457; 'NMR determination of enantiomeric purity'.
- [342] S. Niyomchon, D. Audisio, M. Luparia, N. Maulide, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2318-2321; 'Regioand Enantioselective Cyclobutene Allylations'.
- [343] K. R. Fandrick, D. R. Fandrick, J. J. Gao, J. T. Reeves, Z. Tan, W. Li, J. J. Song, B. Lu, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* 2010, *12*, 3748-3751; 'Mild and General Zinc-Alkoxide-Catalyzed Allylations of Ketones with Allyl Pinacol Boronates'.

- [344] P. Deslongchamps, R. Chênevert, R. J. Taillefer, C. Moreau, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* 1975, 53, 1601-1615; 'The Hydrolysis of Cyclic Orthoesters. Stereoelectronic Control in the Cleavage of Hemiorthoester Tetrahedral Intermediates'.
- [345] R. R. Yadav, N. Battini, R. Mudududdla, J. B. Bharate, N. Muparappu, S. B. Bharate, R. A. Vishwakarma, 2012, 43; 'ChemInform Abstract: Deformylation of Indole and Azaindole-3-carboxaldehydes Using Anthranilamide and Solid Acid Heterogeneous Catalyst via Quinazolinone Intermediate'.
- [346] R. M. G. Roberts, A. R. Sadri, *Tetrahedron* 1983, 39, 137-142; 'Studies in trifluoromethanesulphonic acid—IV: Kinetics and mechanism of acylation of aromatic compounds'.
- [347] J.-P. Malval, I. Leray, B. Valeur, *New J. Chem.* 2005, 29, 1089-1094; 'A highly selective fluorescent molecular sensor for potassium based on a calix[4]bisazacrown bearing borondipyrromethene fluorophores'.
- [348] E. Rüthlein, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Universitäts und Landesbibliothek Düsseldorf) **2016**.
- [349] B. Gerwick, P. Graupner, S. Fields, P. Schmitzer, W. Brewster, 2006, U.S. Patent 20060111241, U.S. Patent 20060111241,
- [350] R. M. Aranha, A. M. Bowser, J. S. Madalengoitia, Org. Lett. 2009, 11, 575-578; 'Facile 1,3diaza-Claisen Rearrangements of Tertiary Allylic Amines Bearing an Electron-Deficient Alkene'.
- [351] I. E. Markó, F. T. Schevenels, *Beilstein J. Org. Chem.* 2013, 9, 1319-1325; 'Anionic cascade reactions. One-pot assembly of (Z)-chloro-exo-methylenetetrahydrofurans from βhydroxyketones'.
- [352] J. B. Kraiem, H. Amri, Synth. Comm. 2013, 43, 110-117; 'Concise synthesis of a-(hydroxymehtyl) alkyl and aryl vinyl ketones'.
- [353] J. B. Kraïem, T. B. Ayed, H. Amri, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7077-7079; 'A direct synthesis of α -(hydroxymethyl) and α -alkyl-vinyl alkyl ketones'.
- [354] J. Villieras, M. R. Et, B. Kirschleger, *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements* 1983, 14, 385-391; 'La reaction de Wittig-Horner en milieu heterogene IV: Performances comparees de bases faibles telles que K2CO3 et KHCO3 dans l'eau ou des solvants anhydres.
- [355] J. Villieras, M. Rambaud, Synthesis 1983, 300-303; 'Wittig-Horner Reactions in Heterogeneous Media; 21. A Convenient Synthesis of α,β-Unsaturated Esters and Ketones using Weak Bases in Water'.
- [356] A. Ho, K. Cyrus, K.-B. Kim, Eur. J. Org. Chem. 2005, 2005, 4829-4834; 'Towards Immunoproteasome-Specific Inhibitors: An Improved Synthesis of Dihydroeponemycin'.
- [357] S. J. Ryan, C. D. Thompson, D. W. Lupton, *Aust. J. Chem.* 2009, 62, 720-727; 'A Synthetic and Computational Investigation into the Direct Synthesis of Hydroxymethylated Enones from -Keto Phosphonates'.
- [358] C. Yu, B. Liu, L. Hu, J. Org. Chem. 2001, 66, 5413-5418; 'Efficient Baylis-Hillman Reaction Using Stoichiometric Base Catalyst and an Aqueous Medium'.
- [359] Y. Kita, N. Shibata, T. Miki, Y. Takemura, O. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 40, 12-20; 'Chemistry of O-Silylated Ketene Acetals: A Stereoselective Synthesis of Optically Active Carbapenem Antibiotics, (+)-Thienamycin and (+)-PS-5'.
- [360] E. R. Ishmiyarov, D. R. Latypova, L. V. Spirikhin, E. G. Galkin, S. P. Kuleshov, V. A. Dokichev, *Russ. J. Gen. Chem.* 2015, 85, 837-840; 'Effect of aliphatic alcohols on the reaction of acetoacetic ester with formaldehyde and primary amines'.
- [361] A. Bugarin, K. D. Jones, B. T. Connell, *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 1715-1717; 'Efficient, direct α-methylenation of carbonyls mediated by diisopropylammonium trifluoroacetate'.
- B. Scheiper, M. Bonnekessel, H. Krause, A. Fürstner, J. Org. Chem. 2004, 69, 3943-3949;
 'Selective Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Grignard Reagents with Enol Triflates, Acid Chlorides, and Dichloroarenes'.
- [363] U. Widmer, Synthesis 1987, 568-570; 'A Convenient Benzylation Procedure for β-Hydroxy Esters'.
- [364] S. Czemecki, C. Georgoulis, C. Provelenghiou, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3535-3536; 'Nouvelle methode de benzylation d'hydroxyles glucidiques encombres'.

- Literatur -

- [365] K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, N. D. Miller, G. Yang, Angew. Chem. Int. Ed. 1997, 36, 2821-2823; 'A Novel Approach to the CP-225,917 and CP-263,114 Core'.
- [366] H. Yu, X. Chen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2393-2396; 'Aldolase-Catalyzed Synthesis of β -d-Galp-(1 \rightarrow 9)-d-KDN: A Novel Acceptor for Sialyltransferases'.
- [367] M. Goličnik, L. F. Olguin, G. Feng, N. J. Baxter, J. P. Waltho, N. H. Williams, F. Hollfelder, J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 1575-1588; 'Kinetic Analysis of β-Phosphoglucomutase and Its Inhibition by Magnesium Fluoride'.
- [368] D. D. Roberts, E. W. Hall, J. Org. Chem. 1988, 53, 2573-2579; 'Solvent effects on the rates of solvolysis of pinacolyl derivatives'.
- [369] M. Su, J. Wang, X. Tang, *Chem. Eur. J.* 2012, *18*, 9628-9637; 'Photocaging Strategy for Functionalisation of Oligonucleotides and Its Applications for Oligonucleotide Labelling and Cyclisation'.
- [370] T. Drennhaus, L. Öhler, S. Djalali, S. Höfmann, C. Müller, J. Pietruszka, D. Worgull, Adv. Synth. Catal., n/a; 'Enantioselective Ammonium Ylide Mediated One-Pot Synthesis of Highly Substituted γ-Butyrolactones'.
- [371] R. P. Bell, R. R. Robinson, *Transactions of the Faraday Society* **1961**, *57*, 965-970; 'The ionization constants of some acids in dioxan+water mixtures'.
- [372] C. Crescenzi, A. Di Corcia, S. Marchese, R. Samperi, Anal. Chem. 1995, 67, 1968-1975; 'Determination of Acidic Pesticides in Water by a Benchtop Electrospray Liquid Chromatography Mass Spectrometer'.
- [373] E. F. G. Herington, J. C. Craig, E. R. Ward, B. D. Pearson, R. J. Ferrier, W. G. Overend, M. Malnar, D. Grdenić, C. Eaborn, R. C. Moore, J. D. Dickinson, M. Frankel, Y. Knobler, T. Sheradsky, N. N. Greenwood, A. Thompson, T. E. Peacock, D. J. Brown, P. Sims, R. F. Curtis, D. W. Mathieson, V. S. Gandhi, F. K. Drayson, N. Polgar, J. M. Birchall, R. N. Haszeldine, W. S. Metcalf, J. Chem. Soc. (Resumed) 1959, 3633-3654; 'Notes'.
- [374] M. Baidya, G. Y. Remennikov, P. Mayer, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 1365-1371; 'SN2' versus SN2 Reactivity: Control of Regioselectivity in Conversions of Baylis–Hillman Adducts'.
- [375] A. Patra, A. K. Roy, S. Batra, A. P. Bhaduri, *Synlett* 2002, 1819-1822; 'Baylis-Hillman Chemistry in Aqueous Media: A Fast and Practical Approach to the Azides of Baylis-Hillman Adducts in Solution and on Solid Phase'.
- [376] D. A. Pisanenko, I. S. Pogrebova, *Russ. J. Appl. Chem.* 2002, 75, 1248-1251; 'Synthesis and Corrosion-Protecting Power of Quaternary Ammonium Salts Based on 2-Acetylallyl Chloride'.
- [377] D. Enders, K. Lüttgen, A. A. Narine, Synthesis 2007, 2007, 959-980; 'Asymmetric Sulfa-Michael Additions'.
- [378] M. Formica, G. Sorin, A. J. M. Farley, J. Díaz, R. S. Paton, D. J. Dixon, *Chem. Sci.* 2018, 9, 6969-6974; 'Bifunctional iminophosphorane catalysed enantioselective sulfa-Michael addition of alkyl thiols to alkenyl benzimidazoles'.
- [379] J. Yang, A. J. M. Farley, D. J. Dixon, *Chem. Sci.* 2017, 8, 606-610; 'Enantioselective bifunctional iminophosphorane catalyzed sulfa-Michael addition of alkyl thiols to unactivated β-substituted-α,β-unsaturated esters'.
- [380] J. E. Guillet, R. G. W. Norrish, *Nature* **1954**, *173*, 625-627; 'Photolysis of Poly Methyl Vinyl Ketone: Formation of Block Polymers'.
- [381] C. Cheng, G. Sun, E. Khoshdel, K. L. Wooley, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 10086-10087; 'Well-Defined Vinyl Ketone-Based Polymers by Reversible Addition–Fragmentation Chain Transfer Polymerization'.
- [382] R. Guo, P. Mei, Q. Zhong, Y. Yao, Q. Su, J. Zhang, *RSC Adv.* 2015, *5*, 31365-31374; 'Well-defined triblock copolymers with a photolabile middle block of poly(phenyl vinyl ketone): facile synthesis, chain-scission mechanism and controllable photocleavability'.
- [383] K. Godula, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15732-15742; 'Density Variant Glycan Microarray for Evaluating Cross-Linking of Mucin-like Glycoconjugates by Lectins'.
- [384] J. W. Krumpfer, E. Giebel, E. Frank, A. Müller, L.-M. Ackermann, C. N. Tironi, G. Mourgas, J. Unold, M. Klapper, M. R. Buchmeiser, K. Müllen, *Chem. Mat.* 2017, 29, 780-788; 'Poly(Methyl Vinyl Ketone) as a Potential Carbon Fiber Precursor'.

- [385] H. Wang, Y. Wang, X. Ye, H. Hayama, H. Sugino, H. Nakano, T. Nakano, *Poly.Chem.* 2017, 8, 708-714; 'π-Stacked poly(vinyl ketone)s with accumulated push–pull triphenylamine moieties in the side chain'.
- [386] I.-H. Lee, E. H. Discekici, A. Anastasaki, J. R. de Alaniz, C. J. Hawker, *Poly. Chem.* 2017, 8, 3351-3356; 'Controlled radical polymerization of vinyl ketones using visible light'.
- [387] C. S. Marvel, C. L. Levesque, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 280-284; 'The Structure of Vinyl Polymers: the Polymer from Methyl Vinyl Ketone'.
- [388] C. S. Marvel, E. H. Riddle, J. O. Comer, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 92-94; 'Structure of Vinyl Polymers. XII.1 The Polymer of Methyl Isopropenyl Ketone'.
- [389] N. Grassie, J. N. Hay, *Die Makromolekulare Chemie* **1963**, *64*, 82-94; 'The thermal degradation of poly(methyl vinyl ketone) and its copolymers with acrylonitrile'.
- [390] H. Tanaka, T. Otsu, *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.* **1977**, *11*, 1685-1695; 'Thermal Degradation Behavior of Vinyl Ketone Polymers and Copolymers with Styrene'.
- [391] R. Časalini, M. Labardi, C. M. Roland, J. Chem. Phys. 2017, 146, 203315; 'Dynamics of poly(vinyl methyl ketone) thin films studied by local dielectric spectroscopy'.
- [392] T. Uno, S. Habaue, Y. Okamoto, *Chirality* 1998, 10, 711-716; 'Stereospecific anionic polymerization of chiral benzyl α-[(1-phenylethoxy)methyl]acrylate'.
- [393] J. Rieger, J. Therm. Anal. 1996, 46, 965-972; 'The glass transition temperature of polystyrene'.
- [394] in Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials, 2012.
- [395] K. Stalinski, D. P. Curran, J. Org. Chem. 2002, 67, 2982-2988; 'Stereocontrol at the Steady State in Radical Cyclizations of Acyclic Dihalides'.
- [396] B. Baumer, T. Classen, M. Pohl, J. Pietruszka, Adv. Synth. Catal., n/a; 'Efficient Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate [NADP(H)] Recycling in Closed-Loop Continuous Flow Biocatalysis'.
- [397] P. Bongen, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Universitäts und Landesbibliothek Düsseldorf) **2014**.
- [398] D. Pereira de Sant'Ana, C. de Oliveira Rezende Júnior, J.-M. Campagne, L. C. Dias, R. Marcia de Figueiredo, J. Org. Chem. 2019, 84, 12344-12357; 'Synthetic Studies toward the Total Synthesis of Tautomycetin'.
- [399] S. AnkiReddy, P. AnkiReddy, G. Sabitha, *Synthesis* 2015, 47, 2860-2868; 'Studies toward the Total Synthesis of Tianchimycins A and B: Construction of the Complete C1–C16 Framework'.
- [400] J. Kulig, A. Frese, W. Kroutil, M. Pohl, D. Rother, *Biotechnol. Bioeng.* 2013, 110, 1838-1848; 'Biochemical characterization of an alcohol dehydrogenase from Ralstonia sp'.
- [401] E. Reichmanis, R. Gooden, C. W. Wilkins Jr., H. Schonhorn, J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed. 1983, 21, 1075-1083; 'A study of the photochemical response of o-nitrobenzyl cholate derivatives in P(MMA-MAA) matrices'.
- [402] E. Reichmanis, B. C. Smith, R. Gooden, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* **1985**, *23*, 1-8; 'Onitrobenzyl photochemistry: Solution vs. solid-state behavior'.
- [403] R. Innocenti, G. Menchi, A. Trabocchi, Synlett 2018, 29, 820-824; 'Dual Iminium- and Lewis Base Catalyzed Morita–Baylis–Hillman Reaction on Cyclopent-2-enone'.
- [404] J. N. Kim, H. J. Lee, K. Y. Lee, J. H. Gong, *Synlett* 2002, 0173-0175; 'Regioselective Allylic Amination of the Baylis-Hillman Adducts: An Easy and Practical Access to the Baylis-Hillman Adducts of N-Tosylimines'.
- [405] A. Ofial & Herbert Mayr, Vol. 2020, 2015, `Reactivity Scales`, 22.10.2020, https://www.cup.lmu.de/oc/mayr/ReactScalesPoster.pdf
- [406] I. P. Bezhan, K. N. Zelenin, L. A. Sviridova, I. A. Motorina, A. Y. Ershov, G. A. Golubeva, Y. G. Bundel, *Chem. Heterocycl. Comp.* **1989**, *25*, 684-687; 'Synthesis of isoxazolidine derivatives from N-substituted hydroxylamines and α,B-unsaturated ketones'.
- [407] K. N. Zelenin, I. A. Motorina, L. A. Sviridova, I. P. Bezhan, A. Y. Ershov, G. A. Golubeva, Y. G. Bundel, *Chem. Heterocycl. Comp.* **1987**, *23*, 1018-1024; 'Synthesis and structure of hydroxyisoxazolidines and derivatives of hydroxylamine and alkenals'.
- [408] K. N. Zelenin, A. V. Dovgilevich, I. P. Bezhan, G. A. Golubeva, L. A. Sviridova, L. V. Pastushenkov, É. G. Gromova, T. A. Gatchina, S. V. Pomogaibo, *Chem. Heterocycl. Comp.*

1984, 20, 529-536; 'Synthesis of 5-hydroxy- and 5-acylhydrazinopyrazolidines by the reaction of β -substituted hydrazides with α , β -unsaturated aldehydes and their biological activity'.

- [409] S. V. Usachev, G. A. Nikiforov, Y. A. Strelenko, I. I. Chervin, K. A. Lyssenko, R. G. Kostyanovsky, *Mendeleev Communications* 2003, 13, 136-139; 'Nitrogen chirality via the sterical veto of N inversion'.
- [410] N. Shi, J. Tan, X. Wan, Y. Guan, J. Zhang, *Chem. Comm.* 2017, 53, 4390-4393; 'Induced salt-responsive circularly polarized luminescence of hybrid assemblies based on achiral Eucontaining polyoxometalates'.
- [411] L. Soria-Martinez, S. Bauer, M. Giesler, S. Schelhaas, J. Materlik, K. Janus, P. Pierzyna, M. Becker, N. L. Snyder, L. Hartmann, M. Schelhaas, J. Am. Chem. Soc. 2020, 142, 5252-5265; 'Prophylactic Antiviral Activity of Sulfated Glycomimetic Oligomers and Polymers'.
- [412] J. P. Larkin, 1986, Patent No. 0216625 A2.
- [413] K. Heckenbichler, A. Schweiger, L. A. Brandner, A. Binter, M. Toplak, P. Macheroux, K. Gruber, R. Breinbauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 7240-7244; 'Asymmetric Reductive Carbocyclization Using Engineered Ene Reductases'.
- [414] S. Chandrasekhar, C. Rambabu, S. J. Prakash, *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1213-1215; Total synthesis of 6-epiprelactone-V via a syn-selective oxygen tethered intramolecular Michael reaction'.
- [415] L. A. Paquette, M. Duan, I. Konetzki, C. Kempmann, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 4257-4270; 'A Convergent Three-Component Total Synthesis of the Powerful Immunosuppressant (-)-Sanglifehrin A'.
- [416] I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, N. Sereinig, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 9535-9544; 'A Practical Synthesis of (+)-Discodermolide and Analogues: Fragment Union by Complex Aldol Reactions'.
- [417] K. Matsui, B.-Z. Zheng, S.-i. Kusaka, M. Kuroda, K. Yoshimoto, H. Yamada, O. Yonemitsu, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 3615-3624; 'Stereoselective Synthesis of the C(1)–C(12) Fragments of Tedanolides – Application of a syn-Selective Tin(II)-Mediated Aldol Reaction and a Convertible Methoxybenzyl Protecting Group'.
- [418] N. Gantasala, S. Borra, S. Pabbaraja, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1230-1240; 'Stereoselective Total Synthesis of the Non-Contiguous Polyketide Natural Product (–)-Dolabriferol'.
- [419] M. Mantel, M. Guder, J. Pietruszka, *Tetrahedron* 2018, 74, 5442-5450; 'Simple organocatalysts in multi-step reactions: An efficient one-pot Morita-Baylis-Hillman-type αhydroxymethylation of vinyl ketones followed by the convenient, temperature-controlled onepot etherification using alcohols'.
- [420] P. Wu, M. Jia, W. Lin, S. Ma, Org. Lett. 2018, 20, 554-557; 'Matched Coupling of Propargylic Carbonates with Cyclopropanols'.
- [421] M. Gavel, T. Courant, A. Y. P. Joosten, T. Lecourt, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1948-1952; 'Regioand Chemoselective Deprotection of Primary Acetates by Zirconium Hydrides'.
- [422] S. Kawamorita, G. Hamasaka, H. Ohmiya, K. Hara, A. Fukuoka, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4697-4700; 'Hydrogenation of Hindered Ketones Catalyzed by a Silica-Supported Compact Phosphine–Rh System'.
- [423] T. Kuga, Y. Sasano, Y. Iwabuchi, *Chem. Comm.* **2018**, *54*, 798-801; 'IBX as a catalyst for dehydration of hydroperoxides: green entry to α ,β-unsaturated ketones via oxygenative allylic transposition'.
- [424] I. Paterson, V. A. Steadman neé Doughty, M. D. McLeod, T. Trieselmann, *Tetrahedron* 2011, 67, 10119-10128; 'Stereocontrolled total synthesis of (+)-concanamycin F: the strategic use of boron-mediated aldol reactions of chiral ketones'.
- [425] A. B. Smith, V. A. Doughty, C. Sfouggatakis, C. S. Bennett, J. Koyanagi, M. Takeuchi, *Org. Lett.* 2002, *4*, 783-786; 'Spongistatin Synthetic Studies. An Efficient, Second-Generation Construction of an Advanced ABCD Intermediate'.
- [426] J. Kim, K. A. De Castro, M. Lim, H. Rhee, *Tetrahedron* 2010, 66, 3995-4001; 'Reduction of aromatic and aliphatic keto esters using sodium borohydride/MeOH at room temperature: a thorough investigation'.

8. Danksagung

Zuallererst gilt mein herzlichster Dank *Prof. Dr. Jörg Pietruszka*. Jörg, du hast mir nicht nur ermöglicht meine Doktorarbeit in deinem Institut flexibel und kreativ zu dem auszugestalten, was diesen Worten vorangestellt ist, sondern warst und bist wirklich immer ein Pol der fachlichen und persönlichen Verlässlichkeit. Ich habe gute fünf Jahre erleben dürfen, wie du dein Institut nahbar, sozial, lehrreich und erfolgreich führst. Nicht alles bewegt sich dabei in dem allzu oft priorisierten und anerkannten Bereich des "Sichtbaren", trotzdem gehört eben das zum Gesamtbild. Danke!

Mein ebenfalls aufrichtigster Dank richtet sich weiterhin an *Prof. Dr. Thomas J. J. Müller*. Herr Müller, Sie begleiten mich seit meinem zweiten Semester bei Vorlesungen, Auslandsplanungen und Kongressen und mussten jetzt nach über einer Dekade zum Abschluss ein paar hundert Seiten lesen und auch noch kommentieren. Herzlichst danke ich Ihnen nicht nur für die hierbei investierte Zeit, sondern insbesondere für Ihre Rolle als Mentor der organischen Chemie. Denn: bereits im zweiten Semester wurde meine Begeisterung für diese bis heute anhaltend entfacht.

Von der akademischen Spitze zum akademischen Nachwuchs wechselnd, freue ich mich *Marian Guderich* und *Dennis J. Schröder* meinen aufrichtigen Dank aussprechen zu können; auch mehrere Jahre nach Abschluss der Bachelorarbeiten bin ich froh, noch den freundschaftlichen Kontakt zu euch halten zu können. Die Betreuung eurer Abschlussarbeiten war – fachlich und menschlich – mehr als angenehm. Und in diesem Atemzug muss auch *Till Drennhaus* mit genannt werden. Hier wurde zwar keine Bachelorarbeit betreut, aber beidseitige Korrektur von Publikationen etc. etc. etc. sind wohl mehr als gleichwertig anzusehen. Die Gruppe der Bacheloranden wäre letztlich nicht komplett ohne Dank an *Sven Barucker* und *Waldemar Klaus*, welche zu Beginn und zum Ende meiner Arbeiten das Team unterstützten.

Einen Abschluss weiter war es mir eine große Freude die Masterarbeiten von *Pätrick Ullrich* und *Gowshiga Sivalignam* betreuen zu dürfen. Danke für eure Begeisterung am Borthema, ohne die heute nicht die Ergebnisse stünden, die die aktuellste Generation im Traditionsthema des Arbeitskreises ausmachen.

Als studentische goldene Mitte meinen herzlichen Dank zuletzt an *Till El Harrar, Tuan Pham, Max Hasenbeck* und *Victoria Pfennig,* welche ich zwar kürzer, aber nicht weniger interessiert, engagiert und produktiv als Forschungspraktikanten begrüßen durfte. Zum weiteren Rahmen dieser Arbeit wechselnd darf die Gruppe der Leute, die sie Korrektur gelesen haben, nicht fehlen. Meinen herzlichsten Dank möchte ich deshalb für die entscheidende Hilfe auch in der letzten Phase an *Hannah Brass, Teresa Friedrichs, Fabian Hogenkamp* und *Pätrick Ullrich* richten, die sich direkt durch dieses Werk gekämpft haben, sowie *Till Drennhaus, Julian Greb, Marian Guderich, Elisabeth Rüthlein* und *Marc Hayes* welche durch Publikationskorrektur nicht minder beteiligt waren.

In puncto Gelingen der Arbeit gilt mein ausgesprochener Dank auch *Birgit Henßen*, *Beatrix Paschold* und *Monika Gehsing*. Ihr habt die ganzen Routine- und Organisationsaufgaben übernommen, durch die ich bei alleiniger Bewältigung vermutlich eine weitere Doktorarbeit hätte investieren müssen. Danke für eure immer verlässliche Hilfsbereitschaft und die andauernde Unterstützung!

Die Unterstützung endete jedoch nicht mit den Institusgrenzen. Vielmehr gilt an dieser Stelle mein nicht minder herzlicher Dank einer Vielzahl an Kooperationspartnern, durch welche viele Projekte schön komplementiert oder erst zu dem wurden, was sie heute sind. Namentlich ein großes Dankeschön an *Markus Giesler* und *Prof. Dr. Lauran Hartmann* für die Polymerkooperative, *Dr. Peter Tommes* und *Gabi Zerta* für die HRMS- und Elementaranalyse, *Dr. Wolfgang Frey* für die Vermessung diverser Kristallstrukturen, *PD Dr. Martin Breugst & Team* für die Berechnung der verschiedenen "Borthemen" sowie *Kevin Bochinsky* und *Dr. Rudolf Hartmann* für die Antworten und Hilfen rund ums NMR.

Das Menschliche darf im Arbeitsumfeld nicht zu kurz kommen und es gab wirklich viele Menschen, denen ich hier danken muss. Ich habe in meiner gesamten Zeit eine durchweg positive Arbeitsatmosphäre erlebt, durch welche es mir immer eine Freude war im IBOC zu arbeiten. Der Besetzung von Labor 204 gilt als "Nahfeld" natürlich ein besonderer Dank; ein so unkompliziertes und kooperatives Miteinander ist wirklich mehr als wünschenswert. Als direkten Büronachbarn möchte ich an dieser Stelle in chronologischer Reihenfolge auch *Dennis Worgull, Ceyda Kumru* und *Hannah Brass* danken, welche bereit waren mich im Institut sogar abseits vom Labor tagtäglich zu ertragen.

Schlussendlich wäre meine Dissertation im gegebenen Umfang nicht ohne monetäre Unterstützung möglich gewesen: Der Studienstiftung des Deutschen Volkes möchte ich daher herzlich für den großzügigen Finanzierungsbeitrag sowie die Möglichkeit zur Teilnahme an zahlreichen außerfachlichen Veranstaltungen danken. Alle eröffneten Möglichkeiten habe ich als persönlich sehr bereichernd empfunden und ich möchte die gemachten Erfahrungen nicht missen.

Und dann gab es da noch weitere Menschen. Beginnend gemäß der guten Sitte "Ladies first":

Markus Braun. Dass ich meine Zeit als dein Labornachbar heile überstanden habe, mag überraschen. Dennoch war es die Gefahr wert, denn für gute Freunde muss man auch mal was riskieren. Hier alles abzuhandeln sprengt glaube ich mehr den Rahmen, als du das Labor. Darum: bis die Tage ©

Anja Ullrich Weber. MoBiCa hat es geschafft uns zusammen zu bringen. Und daraus geworden ist eine mir sehr an Herz gewachsene Freundschaft ganz abseits der Chemie. Liebe Anja: Ich freue mich, in dir einen mir sehr lieben, krabitzigen Menschen zu wissen, der doch weich ist, wenn man ihn nur drückt ⁽²⁾

Aus meiner Arbeit in Jülich werde ich nicht nur eine fachlich exzellente Zeit erinnern, sondern auch eine Vielzahl von anhaltenden Freundschaften mitnehmen. Um diese Danksagung – trotz Kürzung auf das universitäre Umfeld – nicht noch weiter ausufern zu lassen, kann ich glaube ich an dieser Stelle mit gutem Gewissen sagen: Danke euch allen ⁽²⁾

J.: Guck mal, ich hab hier einen echt spannenden Artikel wo die die absolute Konfiguration über neune Verfahren exemplarisch bestimmt haben.

M.: Mhm. Was hat das mit Biarylen zu tun?

J.:ja aber das ist interessant!

9. Erklärung

Ich versichere an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der "Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf" erstellt worden ist. Die vorliegende Dissertation wurde ausschließlich an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorgelegt. Es wurde zuvor kein Promotionsversuch unternommen.

Marvin Rafael Mantel

10. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
BINOL	1,1´-Bi-2-naphthol
Сь	Carbamat
DABCO	1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DiBAlH	Diisobutylaluminiumhydird
DIPA	Diisopropylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
(DMF-)GPC	(DMF-)Gelpermeationschromatographie
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSC	Differential Scanning Calorimetry
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
kPi-Puffer	Kaliumphosphatpuffer
LDA	Lithiumdiisopropylamid
NADP+/NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
PFA	para-Formaldehyd
РМВ	para-Methoxybenzyl
РМР	para-Methoxyphenyl
PNB	para-Nitrobenzoxy
PPTSA	Pyridinium-para-toloylsulfonat
PTSA	para-Toluolsulfonsäure
TEA-Puffer	Triethanoloamin-Puffer
TFA	Trifluoressigsäure

- Abkürzungsverzeichnis -

TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TIB	Triisopropylbenzoat
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
Tris-Puffer	Tris(hydroxymethyl)aminomethan-Puffer

11. Formelregister













A. Anhang

A.I NMR-Spektren

Die Darstellung der NMR-Spektren erfolgt mit aufsteigender Nummerierung getrennt nach den Kapiteln.

6.I Neue Bororganyle für die asymmetrische Allylierung von Carbonylverbindungen und Analoga

gefolgt von

6.II Neue bio- und organokatalytische Eintopfverfahren.





 $\label{eq:absolution} Abbildung~21:^{1}H^{-}, ^{13}C^{-} und~^{19}F^{-}NMR~Spektrum~(600~MHz,~151~MHz~und~282~MHz,~CDCl_3)~(600~MHz,~151~MHz~und~282~MHz,~CDCl_3)~von~(4R,5R)^{-}4,5^{-}Bis[bis(4-fluorophenyl)(methoxy)methyl]^{-}2^{-}[(E)^{-}3^{-}chloroprop^{-}1^{-}en^{-}1^{-}yl]^{-}1,3,2^{-}dioxaborolan~(42b).$



Abbildung 22: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃) von (4R,5R)-4,5-Bis[bis(4-fluorophenyl)(methoxy)methyl]-2-[(E)-3-chloroprop-1-en-1-yl]-1,3,2-dioxaborolan (**42c**).





- Anhang -

Abbildung 23: ¹H-, ¹³C- und ¹⁹F-NMR Spektrum (600 MHz, 151 MHz und 282 MHz, CDCl₃) (600 MHz, 151 MHz und 282 MHz, CDCl₃) von (4R,5R)-4,5-Bis{bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl](methoxy)methyl]-2-[(E)-3-chloroprop-1-en-1-yl]-1,3,2-dioxaborolan (42d).






Abbildung 24: ¹H-, ¹³C- und ¹⁹F-NMR Spektrum (600 MHz, 151 MHz und 282 MHz, CDCl₃) (600 MHz, 151 MHz und 282 MHz, CDCl₃) von (4R,5R)-4,5-Bis[bis(4-fluorophenyl)(methoxy)methyl]-2-[(S)-pent-1-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (**45b**).



 $\label{eq:abbildung 25: 1H- und $^{19}F-NMR$ Spektrum (600 MHz und 282 MHz, CDCl_3) von (4R,5R)-4,5-Bis[bis(4-fluorophenyl)(methoxy)methyl]-2-[(R)-pent-1-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (dia-45b).$



 $\label{eq:abbildung 26: $1H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl_3) von (4R,5R)-4,5-Bis{bis[4-(trifluoromethyl)phenyl](methoxy)methyl}-2-[(R)-pent-1-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan ($ **45c**).



Abbildung 27: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von (4R,5R)-4,5-Bis{bis{3,5-(bistrifluoromethyl)phenyl](methoxy)methyl}-2-[(R)-pent-1-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (**45d**).





Abbildung 28: ¹H-, ¹³C- und ¹⁹F-NMR Spektrum (600 MHz, 151 MHz und 282 MHz, CDCl₃) von 1,1,4,4-Tetrakis(4-fluorophenyl)-1,4-dimethoxybutane-2,3-diol (**46b**).



Abbildung 29: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃) von 1,1,4,4-Tetrakis[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,4-dimethoxybutane-2,3-diol (46c).



Abbildung 30: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von $(2R_3R)$ -1,1,4,4-Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1,4-dimethoxybutane-2,3-diol (**46d**).



Abbildung 31: ¹H- und ¹⁹F-NMR Spektrum (600 MHz und 282 MHz, CDCl₃) von (2S,3S)-1,1,4,4-Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1,4-dimethoxybutane-2,3-diol (ent-46d).



Abbildung 32: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von (4R,5R)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,3dioxolane-4,5-dicarbonsäure-methyl¬ester (48b).



Abbildung 33: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von (4R,5R)-2-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-1,3dioxolane-4,5-dicarbonsäure-methyl¬ester (48c).



Abbildung 34: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von (4S,5S)-2-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-1,3dioxolane-4,5-dicarbonsäure-methyl¬ester (ent-48c).



Abbildung 35: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von (4R,5R)-2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1,3dioxolane-4,5-dicarbonsäure-methyl¬ester (48d).





 $Abbildung \ 36: \ ^{1}H-, \ ^{13}C- \ und \ ^{19}F-NMR \ Spektrum \ (600 \ MHz, \ 151 \ MHz \ und \ 282 \ MHz, \ CDCl_3) \ von \ (4R,5R)-4,5-Bis[bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl](methoxy)methyl]-2-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3-dioxolan \ (50e).$





Abbildung 37: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von (R)-1-Phenylheptan-2-on (182).



Abbildung 38: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-2-(Pent-2-enyl)-indolin (183).



bis(trifluoromethyl)phenyl](methoxy)methyl]-1,3-dioxolan-2-ol (191).

Weitere analytische Daten können der Masterarbeit von Gowshiga Sivalingam entnommen werden.



Abbildung 40: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von (R)-4-(Benzyloxy)-3-methylbutan-2-on (R)-89a).



Abbildung 41: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von (R)-4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-methylbutan-2-on (R)-89c).



Abbildung 42: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-3-methylbutan-2-on (rac-89c).



Abbildung 43: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von (R)-3-Methyl-4-[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]butan-2-on (R)-89d).



Abbildung 44: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-3-Methyl-4-[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]butan-2-on (rac-89d).





80 70

60 50

30 20

10 0

40

20 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 f1 (ppm)

- 0

-10



Abbildung 46: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-3-Methyl-4-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]butan-2-on (rac-89e).

 $<_{1.05}^{1.06}$ - 5.27 3.43 - 2.83 - 2.14 - 26000 - 24000 - 22000 ſ - 20000 ſ ſſ Г - 18000 - 16000 - 14000 0 - 12000 - 10000 - 8000 89f - 6000 4000 - 2000 - 0 H 00: 0.49 0.4 10 00 60.3 3.5 4.5 f1 (ppm) 9.0 8.5 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.0 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 8.0 - 142.14 128.53 128.49 127.65 127.60 127.09 F 2400 - 211.27 - 13.58 - 84.19 - 71.15 47.48 - 29.22 - 2300 2200 - 2100 - 2000 - 1900 1800 1700 - 1600 - 1500 - 1400 - 1300 - 1200 - 1100 - 1000 900 800 700 600 500 400 - 300 - 200 - 100 0 L-100 20 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 f1 (ppm) 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10

– Anhang –

Abbildung 47: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von (\mathbb{R})-4-(Benzhydryloxy)-3-methylbutan-2-on (\mathbb{R})-89f).



Abbildung 48: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-4-(Benzhydryloxy)-3-methylbutan-2-on (rac-89f).



- Anhang -

Abbildung 49: 1 H- und 13 C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von (R)-3-Methyl-4-[1-(2-nitrophenyl)ethoxy]butan-2-on (R)-89g).



– Anhang –

Abbildung 50: 1 H- und 13 C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-3-Methyl-4-[1-(2-nitrophenyl)ethoxy]butan-2-on (rac-**89g**)



Abbildung 51:¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von (R)-1-(Benzyloxy)-2-methylpentan-3-on (R)-96a).



Abbildung 52: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-1-(Benzyloxy)-2-methylpentan-3-on (rac-96a).



Abbildung 53: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von (R,S)-2-Methylbutan-1,3-diol (R,S)-106).



Abbildung 54: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von (R,R)-2-Methylbutan-1,3-diol (R,R)-106).



Abbildung 55: Bestimmung des Diastereomerenverhältnis der Verbindungen **106**. Die Daten stimmen mit den GC-basierten Erkenntnissen überein.



Abbildung 56: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von Phenylvinylketon (195c).



Abbildung 57: 1H- und 13C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl3) von 1-(4-Methylphenyl)prop-2-en-1-on (195d).


Abbildung 58: 1H- und 13C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl3) von 1-(4-Methoxyphenyl)prop-2-en-1-on (195e).



Abbildung 59: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 1-Cyclohexylprop-2-en-1-on (195f).



Abbildung 60: 1H- und 13C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl3) von 1-(4-Bromphenyl)prop-2-en-1-on (195g).



Abbildung 61: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 1-(4-Nitrophenyl)prop-2-en-1-on (195h).



Abbildung 62: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 1-(2-Nitrophenyl)prop-2-en-1-on (195i).



Abbildung 63: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von Benzylvinylketon (195j).



Abbildung 64: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-(Hydroxymethyl)but-3-en-2-on (194a).



Abbildung 65: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 2-(Hydroxymethyl)pent-1-en-3-on (194b).



Abbildung 66: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 2-(Hydroxymethyl)-1-phenylprop-2-en-1-on (**194c**).



Abbildung 67: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 2-(Hydroxymethyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on (**194d**).



Abbildung 68: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-[(Benzyloxy)methyl]but-3-en-2-on (205pb).



Abbildung 69: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-{[(4-Methylbenzyl)oxy]methyl]but-3-en-2-on (**205pc**).



Abbildung 70: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-{[(4-Methoxybenzyl)oxy]methyl]but-3-en-2-on (**205pd**).



Abbildung 71: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-{[(2-Nitrobenzyl)oxy]methyl]but-3-en-2on (**205pe**).





Abbildung 72: ¹H-, ¹³C- und ¹⁹F-NMR Spektrum (600 MHz, 151 MHz und 282 MHz, CDCl₃) (600 MHz, 151 MHz und 282 MHz, CDCl₃) von 3-{[(4-Fluorbenzyl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (**205pf**).



Abbildung 73: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-{[(3,4-Dimethoxybenzyl)oxy]methyl]but-3-en-2-on (**205pg**).

- Anhang -



Abbildung 74: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl3) von 3-[(Allyloxy)methyl]but-3-en-2-on (205ph).



Abbildung 75: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-{[(3-Methylbut-2-en-1-yl)oxy]methyl}but-3-en-2-on (**205pi**).



Abbildung 76: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl3) von 3-[(Prop-2-yn-1-yloxy)methyl]but-3-en-2-on (205pj).

- Anhang -



Abbildung 77: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-[(But-3-en-1-yloxy)methyl]but-3-en-2-on (205pk).



Abbildung 78: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-[(Cinnamyloxy)methyl]but-3-en-2-on (205pl).

— 6.12 — 6.00 4.17 4.00 4.00 2.74 2.73 2.71 2.71 / 1.74 L109 - 30000 - 25000 ſſ 20000 0 - 15000 205pm - 10000 - 5000 - 0 1.00 1.00 1.00 TT 2007 3.00-1 3.00--96-0 2.00 4.0 f1 (ppm) 8.5 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 3.5 2.5 2.0 1.0 0.0 8.0 3.0 1.5 0.5 - 124.20 - 121.09 - 145.22 - 137.27 $< \frac{67.90}{67.47}$ - 31.27 - 25.90 - 18.15 - 8.26 7000 - 6500 - 6000 - 5500 - 5000 4500 4000 - 3500 - 3000 2500 - 2000 - 1500 - 1000 - 500 - 0 20 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 f1 (ppm) 30 20 10 ò -10

Abbildung 79: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 2-{[(3-Methylbut-2-en-1-yl)oxy]methyl]pent-1-en-3-on (**205pm**).



Abbildung 80:1H- und 13C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl3) von 2-[(Benzyloxy)methyl]pent-1-en-3-on (205pn).



Abbildung 81: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 2-[(Benzyloxy)methyl]-1-(4- methoxyphenyl)prop-2-en-1-on (**205po**).



Abbildung 82: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 1-(4-Methoxyphenyl)-2-{[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]methyl]prop-2-en-1-on (**205pp**).



Abbildung 83: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-[(Furan-2-ylmethoxy)methyl]but-3-en-2on (205pq).

⊢ 40000 €^{4.24} 4.24 4.24 65.7 7.22 7.22 6.97 6.99 - 4.73 - 2.35 38000 36000 34000 - 32000 30000 - 28000 - 26000 - 24000 - 22000 0 - 20000 - 18000 - 16000 - 14000 205pr - 12000 - 10000 - 8000 - 6000 4000 - 2000 - 0 -00-0.93 2.03 2.03 2.02 2:00-2.01H 100.5 - -2000 7.0 5.0 4.5 f1 (ppm) 9.5 6.0 2.5 9.0 8.5 8.0 7.5 6.5 5.5 4.0 3.5 3.0 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5 L 126.75 126.58 125.97 125.84 - 198.90 $<_{67.48}^{67.49}$ - 26.05 - 12000 - 11000 - 10000 - 9000 - 8000 - 7000 6000 - 5000 4000 - 3000 - 2000 - 1000 - 0 110 100 f1 (ppm) 210 200 190 120 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 20 180 170 160 150 140 130

Abbildung 84: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-[(Furan-2-ylmethoxy)methyl]but-3-en-2on (205pr).



Abbildung 85: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-[[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]but-3-en-2-on (205ps).



Abbildung 86: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, d₆-DMSO) von Benzyl-[2-(2-methylene-3-oxobutoxy)ethyl]carbamat (**205pt**).

 $\left\{ {}^{6.82}_{6.81} \\ 6.81 \\ 6.80 \\ \end{array} \right\}$ - 6.23 - 4.08 - 2.30 - 1.37 - 34000 3.09 32000 - 30000 - 28000 - 26000 ſ ſſ ſſ ſ 24000 22000 20000 - 18000 0 - 16000 - 14000 || 0 205pu - 12000 - 10000 - 8000 6000 4000 - 2000 - 0 0.84 ۳0. Т 0. <u>1</u>66: P-0.6 Т. 2.96-- -2000 4.5 4.0 f1 (ppm) 7.0 6.0 2.5 1.5 8.5 8.0 7.5 5.5 3.5 3.0 0.5 6.5 5.0 2.0 1.0 0.0 — 198.74 - 155.58 - 144.63 - 125.89 - 77.55 < 69.04 < 67.77 - 7500 - 7000 - 6500 - 6000 - 5500 - 5000 4500 4000 - 3500 - 3000 - 2500 - 2000 - 1500 - 1000 - 500 - 0 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 f1 (ppm) 70 40 30 90 80 60 50 20 10 0

- Anhang -

Abbildung 87: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, d₆-DMSO) von tert-Butyl-[2-(2-methylen-3-oxobutoxy)ethyl]carbamat (**205pu**).



Abbildung 88: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-{[2-(2-Ethoxyethoxy)ethoxy]methyl]but-3-en-2-on (205pv).



Abbildung 89: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-[(2-Phenoxyethoxy)methyl]but-3-en-2-on (205pw).



Abbildung 90: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von (E)-3-{[(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy]methyl]but-3-en-2-on (**205px**).

× 6.13 $< \frac{5.53}{5.52}$ - 12000 - 11000 - 10000 ſ ſ ſ 9000 8000 7000 0 - 6000 C \cap - 5000 4000 205py 3000 - 2000 - 1000 - 0 Lee.o 1-96-0 Ъ. -76. T. 00.4 -76.0 5.0 4.5 f1 (ppm) 4.0 1.5 5.5 9.5 9.0 7.5 7.0 6.5 6.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.0 0.5 0.0 8.5 8.0 $< \frac{109.40}{108.69}$ - 199.06 - 145.13 - 125.72 26.20 26.14 26.11 26.11 - 96.48 70.71 69.70 68.96 66.83 3400 3200 - 3000 - 2800 - 2600 2400 - 2200 - 2000 - 1800 - 1600 - 1400 - 1200 - 1000 800 - 600 400 - 200 - 0 20 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 f1 (ppm) 80 70 50 40 30 20 90 60 10 0

- Anhang -

Abbildung 91: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-{[(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-Tetramethyltetrahydro-5 H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]pyran-5-yl)methoxy]methyl]but-3-en-2-on (**205py**).



Abbildung 92: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-[[(4-Nitrobenzyl)oxy]methyl]but-3-en-2on (205pz).


– Anhang –

Abbildung 93:¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-3-[(Hexan-2-yloxy)methyl]but-3-en-2-on (205sa).



Abbildung 94: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-[(Cyclohexyloxy)methyl]but-3-en-2-on (205sb).





Abbildung 95:¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-3-[(Pent-4-en-2-yloxy)methyl]but-3-en-2-on (**205sc**).



Abbildung 96: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-3-[(Hex-1-en-3-yloxy)methyl]but-3-en-2-on (**205sd**).



Abbildung 97: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-3-[(Oct-1-in-3-yloxy)methyl]but-3-en-2on (205se).



Abbildung 98: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-Ethyl 3-(2-methylen-3-oxobutoxy)butanoat (205sf).



Abbildung 99: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-3-[(1-Phenylethoxy)methyl]but-3-en-2on (rac-205sg).



Abbildung 100: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃) von (R)-3-[(1-Phenylethoxy)methyl]but-3-en-2-on (R)-205sg).

6.24 6.24 6.18 6.18 $\left\{ {}^{4.23}_{4.23} \\ {}^{4.23}_{4.23} \\ \right.$ - 5.44 - 2.34 - 14000 - 13000 - 12000 - 11000 ſ 1 - 10000 ____ 9000 8000 - 7000 - 6000 - 5000 205sh 4000 - 3000 2000 1000 - 0 F 101 - 66.0 ::00 T L0.01 8 5.5 7.5 6.5 4.5 f1 (ppm) 9.0 8.5 8.0 7.0 6.0 5.0 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 £ 128.53 £ 127.64 127.03 125.58 - 83.81 - 26.09 - 25000 20000 - 15000 - 10000 5000 0 110 100 f1 (ppm) 20 210 90 70 60 40 200 190 180 170 160 150 140 130 120 80 50 30 20 10 0

Abbildung 101: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-[(Benzhydryloxy)methyl]but-3-en-2-on (205sh).



Abbildung 102: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-3-{[1-(2-Nitrophenyl)ethoxy]methyl]but-3-en-2-on (**205si**).



Abbildung 103: H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-3-(Menthyl)but-3-en-2-on (205sj).



Abbildung 104: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-(Pregnenolyl)but-3-en-2-on (205sk).



Abbildung 105: H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl3) von 3-(Cholesteryl)but-3-en-2-on (205sl).



Abbildung 106: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-(Testosteryl)but-3-en-2-on (205sm)



Abbildung 107: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-2-[(1-Phenylethoxy)methyl]pent-1-en-3-on (**205sn**).



Abbildung 108: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-1-(4-Methoxyphenyl)-2-[(1-phenylethoxy)methyl]prop-2-en-1-on (**205so**).



Abbildung 109: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-{[(2-Phenylpropan-2-yl)oxy]methyl]but-3-en-2-on (**205ta**).



Abbildung 110: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-{[(3,7-Dimethylocta-1,6-dien-3-yl)oxy]methyl]but-3-en-2-on (**205tb**).



Abbildung 111: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 1,2,3,4-Tetraacetyglucose (206c).



Abbildung 112: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von Di-tert-Butylcarbinol (206e).



Abbildung 113: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-tert-Butyl-iso-propylcarbinol (206f).



Abbildung 114: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-1-(2-Nitrophenyl)ethan-1-ol (206g).



- Anhang -

Abbildung 115: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-3-{[(Hexan-2-yloxy)methoxy]methyl]but-3-en-2-on (207a).



Abbildung 116: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3-{[(Benzyloxy)methoxy]methyl]but-3-en-2-on (**207b**).



Abbildung 117: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 3,3'-[Oxybis(methylen)]bis(but-3-en-2-on) (208).



Abbildung 118: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 1,2,3,4-Tetraacetyl-6-tritylglucose (211).



Abbildung 119: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von 2-Methylen-3-oxobutylbenzoat (215).



Abbildung 120: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-4-(Benzyloxy)-3-[(benzylthio)methyl]butan-2-on (217).



Abbildung 121: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-3-[(Benzyloxy)methyl]but-3-en-2-ol (223).



Abbildung 122: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 151 MHz, CDCl₃) von rac-2-Methylbutan-1,3-diylbis(2,2,2-trifluoroacetat) (225).



Abbildung 123: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 75 MHz, CDCl₃) von P205pb.



Abbildung 124: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃) von P205py.



Abbildung 125: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 75 MHz, CDCl₃) von P205sb.



- 413 -



Abbildung 127: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 75 MHz, CDCl₃) von Prac-205sg.








Abbildung 131: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 75 MHz, CDCl₃) von cP2.2.



Abbildung 132: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 75 MHz, CDCl₃) von cP3.



Abbildung 133: ¹H- und ¹³C-NMR Spektrum (600 MHz und 75 MHz, CDCl₃) von cP4.

A.II Chromatogramme

Tabelle 11: HPLC-Chromatogramme von rac-89a und (R)-89a. (Chiralcel OD-H,250 * 4.6 mm (Daicel), n-heptan/2-Propanol 98:2 v/v, 0.5 mL/min, 10 °C, 209 nm)



Tabelle 12: HPLC-Chromatogramme von rac-89c und (R)-89c. (Chiralpak OD-H 250*4.6 mm (Daicel), n-Heptan/2-Propanol 99:1 v/v, 0.5 mL/min, 10 °C, 275 nm)



Tabelle 13: GC-Chromatogramme von rac-**89d** und (R)-**89d**. (FS-Hydrodex- β 3P (Macherey & Nagel) 25 m * 0.25 mm, carrier gas: H₂; temperature: hold 60 °C für 70 min, then with 4.0 °C/min to 150 °C, hold 150 °C für 5.0 min).



Tabelle 14: GC-Chromatogramme von rac-89e und (R)-89e. (CP-Chirasil-DEX CB (Agilent Technologies) 25 m * 0.25 mm, carrier gas: H₂; temperature: hold 60 °C für 20 min, then with 3.0 °C/min to 150 °C, hold 150 °C für 5.0 min.)



Tabelle 15: HPLC-Chromatogramme von rac-89f und (R)-89f. (Chiralpak OD-H 250*4.6 mm (Daicel), n-Heptan/2-Propanol 99.8:0.2 v/v, 0.5 mL/min, 10 °C, 225 nm)



Tabelle 16: HPLC-Chromatogramme von rac-89g und (3R)-89g. (Chiralpak IC 250*4.6 mm (Daicel), n-Heptan/2-Propanol 99:1 v/v, 0.5 mL/min, 25 °C, 251 nm).



Tabelle 17: HPLC-Chromatogramme von rac-96a und (R)-96a. (Chiralpak OD-H 250*4.6 mm (Daicel), n-Heptan/2-Propanol 99.8:0.2 v/v, 0.5 mL/min, 10 °C, 207 nm).



Tabelle 18: HPLC-Chromatogramme von rac-205sg und (R)-205sg. (Chiralpak IC 250*4.6 mm (Daicel), n-Heptan/2-Propanol 90:10 v/v, 0.5 mL/min, 10 °C, 210 nm)



Tabelle 19: GC-Chromatogramme von rac-225 and (2R,3R)-225 / (2R,3S)-225. (CP-Chirasil-DEX CB (Agilent Technologies) 25 m * 0.25 mm, carrier gas: H₂; temperature: hold 52 °C für 0.5 min, then with 0.2 °C/min to 56 °C, hold 56 °C für 1.0 min, then with 10 °C/min to 150 °C, hold 150 °C für 1.0 min).



Zeit	[min]

		Retentionszeit [min]	Fläche [%]
	(2S, 3R)	11.18	28.23
	(2R, 3S)	11.52	28.29
rac-225	(2S, 3S)	12.45	21.83
	(2R, 3R)	15.18	21.66
	(2S, 3R)	11.33	1.49
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-225	(2R, 3S)	11.66	4.24
	(2S, 3S)	-	-
	(2R, 3R)	15.07	94.27
	(2S, 3R)	-	-
(A.B. 26) 225	(2R, 3S)	11.48	96.78
(2K, 55)-225	(2S, 3S)	12.54	0.30
	(2R, 3R)	15.35	2.92



A.III DSC-Diagramme



P205pi

Abbildung 134: DSC-Diagramm von P205pb.



Abbildung 135: DSC-Diagramm von P205py.





P205py

Abbildung 136: DSC-Diagramm von P205sb.

٦٢					Glass Onset Midpo	Transition 76.89 int ISO 81.31	°C °C	1			
6	Seg.: 1 Heating Rate:	15.0 K/min	1		Glass Onset Midpol	Transition 76.86 int ISO 81.30	°C °C	1			
	Seg.: 3 Heating Rate:	15.0 K/min	4		Glass Onset Midpol	Transition 77.78 nt ISO 81.93	°C	1			
w	Seg.: 5 Heating Rate: 1	5.0 K/min	4					Method dt 1.00 [1] 25.0 [2] 250	25°C-250°C;1 s 250.0 °C, 15.0 025.0 °C, -15.	5K/min.7Seg. 00 K/min, N2 .00 K/min, N2	30.0 ml/min 30.0 ml/min
+	Seg.: 7 Heating Rate: 1 Seg.: 2	5.0 K/min						[3] 25.0 [4] 250 [5] 25.0 [6] 250	0250.0 °C, 15.0 0250.0 °C, -15.0 0250.0 °C, 15.0 0250.0 °C, -15.0	00 K/min, N2 .00 K/min, N2 .00 K/min, N2 .00 K/min, N2	30.0 ml/mir 30.0 ml/mir 30.0 ml/mir 30.0 ml/mir
E	Heating Rate: - Seg.: 4 Heating Rate: -	15.0 K/min						(7) 25.0 Synchro	250.0 °C, 15.0 nization enable	00 K/min, N2 d	30.0 ml/min
	Seg.: 6 Heating Rate: -:	L5.0 K/min									
1	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240



Prac-205sg

Abbildung 137: DSC-Diagramm von Prac-205sg.





P*(R)*-205sg

P219

Abbildung 138: DSC-Diagramm von P(R)-205sg.



Abbildung 139: DSC-Diagramm von P219.







cP2.

Abbildung 140: DSC-Diagramm von cP1.



Abbildung 141: DSC-Diagramm von cP2.





Abbildung 142: Abbildung 143: DSC-Diagramm von cP3.





Abbildung 144: DSC-Diagramm von cP4.



A.IV Röntgenkristallstrukturen

Abbildung 145: Kristallstrukturdaten des Acetals 48b.

Tabelle 20: Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung für 48b.

Identification code	48b
Empirical formula	C15 H18 O8
Formula weight	326.29
Temperature	135(2) K
Wavelength	1.54178 A
Crystal system, space group	Triclinic, P 1
Unit cell dimensions	a = 7.4039(3) A alpha = 100.675(2)°
	$b = 8.6138(3) \text{ A beta} = 96.4170(10)^{\circ}$
	$c = 13.4084(5) A \text{ gamma} = 109.3870(10)^{\circ}$
Volume	778.71(5) A^3
Z, Calculated density	2, 1.392 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.974 mm^-1
F(000)	344
Crystal size	0.56 x 0.46 x 0.43
Theta range for data collection	3.41 to 65.49 deg.
Limiting indices	-6<=h<=8, -9<=k<=10, -15<=l<=15
Reflections collected / unique	17758 / 4642 [R(int) = 0.0295]
Completeness to theta = 65.49	97.3 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8642 and 0.7698
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameter	s 4642 / 3 / 424
Goodness-of-fit on F^2	1.034
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0231, $wR2 = 0.0627$
R indices (all data)	R1 = 0.0232, wR2 = 0.0627
Absolute structure parameter	0.02(9)
Extinction coefficient	0.0121(7)
Largest diff. peak and hole	0.170 and -0.129 e.A^-3

Tabelle 21: Atomkoordinaten (x 10 ^ 4) und äquivalente isotrop	e Verschiebungsparameter	$(A \wedge 2x)$	10 ^ 3) für 4	8b. U (e	eq) ist
als ein Drittel der Spur des orthogonalisierte Uij Tensor definie	rt.				

	X	у	Z	U(eq)
O(1A)	9920(2)	6112(1)	1620(1)	24(1)
C(1A)	10492(2)	5706(2)	2561(1)	24(1)
O(2A)	8842(2)	5431(1)	3053(1)	26(1)
C(2A)	8345(2)	6681(2)	1717(1)	22(1)
O(3A)	6233(2)	4020(1)	549(1)	35(1)
C(3A)	8018(2)	6616(2)	2829(1)	25(1)
O(4A)	5271(2)	6258(1)	839(1)	31(1)
C(4A)	6517(2)	5462(2)	952(1)	24(1)
O(5A)	10328(2)	8710(2)	4278(1)	43(1)
C(5A)	3410(3)	5252(2)	148(1)	38(1)
O(6A)	8139(2)	9397(1)	3325(1)	34(1)
C(6A)	9004(2)	8349(2)	3575(1)	27(1)
O(7A)	9345(2)	-57(1)	556(1)	29(1)
C(7A)	8969(3)	11130(2)	3941(1)	37(1)
C(8A)	11031(2)	4175(2)	2345(1)	24(1)
O(8A)	12444(2)	-116(1)	1596(1)	34(1)
C(9A)	9855(2)	2774(2)	1549(1)	24(1)
C(10A)	10366(2)	1365(2)	1318(1)	24(1)
C(11A)	12073(2)	1337(2)	1890(1)	27(1)
C(12A)	13218(2)	2716(2)	2677(1)	29(1)
C(13A)	12696(2)	4142(2)	2902(1)	26(1)
C(14A)	7627(2)	-57(2)	-58(1)	32(1)
C(15A)	14150(3)	-203(2)	2158(2)	40(1)
O(1B)	8587(1)	1029(1)	6423(1)	25(1)
C(1B)	6510(2)	371(2)	6341(1)	24(1)
O(2B)	6146(2)	-806(1)	6976(1)	26(1)
C(2B)	9378(2)	-86(2)	6793(1)	23(1)
O(3B)	10774(2)	2055(1)	8399(1)	36(1)
C(3B)	7567(2)	-1564(2)	6893(1)	24(1)
O(4B)	11755(2)	-155(1)	8038(1)	33(1)
C(4B)	10709(2)	780(2)	7838(1)	25(1)
O(5B)	5840(2)	-3303(2)	5192(1)	41(1)

13135(3)	468(2)	9005(1)	42(1)
8163(2)	-3916(1)	6084(1)	28(1)
7031(2)	-3023(2)	5947(1)	25(1)
7239(2)	5842(1)	8615(1)	28(1)
7906(3)	-5341(2)	5247(1)	34(1)
4070(2)	5845(1)	7605(1)	30(1)
5783(2)	1765(2)	6693(1)	25(1)
6858(2)	3095(2)	7544(1)	24(1)
6250(2)	4436(2)	7833(1)	24(1)
4517(2)	4444(2)	7277(1)	25(1)
3448(2)	3110(2)	6448(1)	28(1)
4090(2)	1770(2)	6150(1)	28(1)
9122(2)	5975(2)	9104(1)	30(1)
2399(3)	5946(2)	7012(1)	34(1)
	13135(3) 8163(2) 7031(2) 7239(2) 7906(3) 4070(2) 5783(2) 6858(2) 6250(2) 4517(2) 3448(2) 4090(2) 9122(2) 2399(3)	13135(3)468(2)8163(2)-3916(1)7031(2)-3023(2)7239(2)5842(1)7906(3)-5341(2)4070(2)5845(1)5783(2)1765(2)6858(2)3095(2)6250(2)4436(2)4517(2)4444(2)3448(2)3110(2)4090(2)1770(2)9122(2)5975(2)2399(3)5946(2)	13135(3)468(2)9005(1)8163(2)-3916(1)6084(1)7031(2)-3023(2)5947(1)7239(2)5842(1)8615(1)7906(3)-5341(2)5247(1)4070(2)5845(1)7605(1)5783(2)1765(2)6693(1)6858(2)3095(2)7544(1)6250(2)4436(2)7833(1)4517(2)4444(2)7277(1)3448(2)3110(2)6448(1)4090(2)1770(2)6150(1)9122(2)5975(2)9104(1)2399(3)5946(2)7012(1)

Tabelle 22: Bindungslängen [A] und Winkel [deg] für 48b.

O(1A)-C(2A)	1.4169(17)
O(1A)-C(1A)	1.4275(17)
C(1A)-O(2A)	1.4253(19)
C(1A)-C(8A)	1.489(2)
C(1A)-H(1A)	1.000
O(2A)-C(3A)	1.4111(18)
C(2A)-C(4A)	1.5275(19)
C(2A)-C(3A)	1.544(2)
C(2A)-H(2A)	1.000
O(3A)-C(4A)	1.1966(18)
C(3A)-C(6A)	1.524(2)
C(3A)-H(3A)	1.000
O(4A)-C(4A)	1.3310(19)
O(4A)-C(5A)	1.4599(19)
O(5A)-C(6A)	1.1953(19)
C(5A)-H(5A1)	0.9800
C(5A)-H(5A2)	0.9800
C(5A)-H(5A3)	0.9800
O(6A)-C(6A)	1.336(2)

4525(19)
3659(18)
436(2)
9800
9800
9800
380(2)
404(2)
3661(19)
428(2)
380(2)
9500
413(2)
382(2)
398(2)
9500
9500
9800
9800
9800
9800
9800
9800
4129(17)
4347(18)
4191(18)
493(2)
000
4141(18)
519(2)
552(2)
000
1944(19)
521(2)
000
3297(19)

O(4B)-C(5B)	1.448(2)
O(5B)-C(6B)	1.1955(18)
C(5B)-H(5B1)	0.9800
C(5B)-H(5B2)	0.9800
C(5B)-H(5B3)	0.9800
O(6B)-C(6B)	1.3318(19)
O(6B)-C(7B)	1.4448(18)
O(7B)-C(10B)	1.3676(18)
O(7B)-C(14B)	1.4311(19)
C(7B)-H(7B1)	0.9800
C(7B)-H(7B2)	0.9800
C(7B)-H(7B3)	0.9800
O(8B)-C(11B)	1.3643(19)
O(8B)-C(15B)	1.431(2)
C(8B)-C(13B)	1.380(2)
C(8B)-C(9B)	1.398(2)
C(9B)-C(10B)	1.381(2)
C(9B)-H(9B)	0.9500
C(10B)-C(11B)	1.413(2)
C(11B)-C(12B)	1.382(2)
C(12B)-C(13B)	1.397(2)
C(12B)-H(12B)	0.9500
C(13B)-H(13B)	0.9500
C(14B)-H(14D)	0.9800
C(14B)-H(14E)	0.9800
C(14B)-H(14F)	0.9800
C(15B)-H(15D)	0.9800
C(15B)-H(15E)	0.9800
C(15B)-H(15F)	0.9800
C(2A)-O(1A)-C(1A)	108.82(11)
O(2A)-C(1A)-O(1A)	105.08(12)
O(2A)-C(1A)-C(8A)	111.88(12)
O(1A)-C(1A)-C(8A)	110.49(12)
O(2A)-C(1A)-H(1A)	109.8
O(1A)-C(1A)-H(1A)	109.8

C(8A)-C(1A)-H(1A)	109.8
C(3A)-O(2A)-C(1A)	105.47(10)
O(1A)-C(2A)-C(4A)	110.20(11)
O(1A)-C(2A)-C(3A)	104.05(11)
C(4A)-C(2A)-C(3A)	109.21(12)
O(1A)-C(2A)-H(2A)	111.1
C(4A)-C(2A)-H(2A)	111.1
C(3A)-C(2A)-H(2A)	111.1
O(2A)-C(3A)-C(6A)	112.40(12)
O(2A)-C(3A)-C(2A)	102.70(11)
C(6A)-C(3A)-C(2A)	111.66(12)
O(2A)-C(3A)-H(3A)	110.0
C(6A)-C(3A)-H(3A)	110.0
C(2A)-C(3A)-H(3A)	110.0
C(4A)-O(4A)-C(5A)	115.62(12)
O(3A)-C(4A)-O(4A)	125.89(14)
O(3A)-C(4A)-C(2A)	125.67(14)
O(4A)-C(4A)-C(2A)	108.40(12)
O(4A)-C(5A)-H(5A1)	109.5
O(4A)-C(5A)-H(5A2)	109.5
H(5A1)-C(5A)-H(5A2)	109.5
O(4A)-C(5A)-H(5A3)	109.5
H(5A1)-C(5A)-H(5A3)	109.5
H(5A2)-C(5A)-H(5A3)	109.5
C(6A)-O(6A)-C(7A)	115.91(13)
O(5A)-C(6A)-O(6A)	125.40(14)
O(5A)-C(6A)-C(3A)	125.47(14)
O(6A)-C(6A)-C(3A)	109.12(12)
C(10A)-O(7A)-C(14A)	116.83(12)
O(6A)-C(7A)-H(7A1)	109.5
O(6A)-C(7A)-H(7A2)	109.5
H(7A1)-C(7A)-H(7A2)	109.5
O(6A)-C(7A)-H(7A3)	109.5
H(7A1)-C(7A)-H(7A3)	109.5
H(7A2)-C(7A)-H(7A3)	109.5
C(13A)-C(8A)-C(9A)	120.05(14)

C(13A)-C(8A)-C(1A)	120.55(13)
C(9A)-C(8A)-C(1A)	119.38(13)
C(11A)-O(8A)-C(15A)	116.69(13)
C(10A)-C(9A)-C(8A)	120.09(14)
C(10A)-C(9A)-H(9A)	120.0
C(8A)-C(9A)-H(9A)	120.0
O(7A)-C(10A)-C(9A)	125.06(14)
O(7A)-C(10A)-C(11A)	115.27(13)
C(9A)-C(10A)-C(11A)	119.67(13)
O(8A)-C(11A)-C(12A)	125.25(14)
O(8A)-C(11A)-C(10A)	114.81(13)
C(12A)-C(11A)-C(10A)	119.94(14)
C(11A)-C(12A)-C(13A)	120.03(14)
C(11A)-C(12A)-H(12A)	120.0
C(13A)-C(12A)-H(12A)	120.0
C(8A)-C(13A)-C(12A)	120.21(14)
C(8A)-C(13A)-H(13A)	119.9
C(12A)-C(13A)-H(13A)	119.9
O(7A)-C(14A)-H(14A)	109.5
O(7A)-C(14A)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14A)-H(14B)	109.5
O(7A)-C(14A)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14A)-H(14C)	109.5
H(14B)-C(14A)-H(14C)	109.5
O(8A)-C(15A)-H(15A)	109.5
O(8A)-C(15A)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15A)-H(15B)	109.5
O(8A)-C(15A)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15A)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15A)-H(15C)	109.5
C(2B)-O(1B)-C(1B)	109.19(10)
O(2B)-C(1B)-O(1B)	105.34(12)
O(2B)-C(1B)-C(8B)	111.57(12)
O(1B)-C(1B)-C(8B)	110.63(12)
O(2B)-C(1B)-H(1B)	109.7
O(1B)-C(1B)-H(1B)	109.7

C(8B)-C(1B)-H(1B)	109.7
C(3B)-O(2B)-C(1B)	106.17(11)
O(1B)-C(2B)-C(4B)	110.75(11)
O(1B)-C(2B)-C(3B)	103.99(11)
C(4B)-C(2B)-C(3B)	110.52(11)
O(1B)-C(2B)-H(2B)	110.5
C(4B)-C(2B)-H(2B)	110.5
C(3B)-C(2B)-H(2B)	110.5
O(2B)-C(3B)-C(6B)	113.63(12)
O(2B)-C(3B)-C(2B)	102.70(11)
C(6B)-C(3B)-C(2B)	109.36(12)
O(2B)-C(3B)-H(3B)	110.3
C(6B)-C(3B)-H(3B)	110.3
C(2B)-C(3B)-H(3B)	110.3
C(4B)-O(4B)-C(5B)	116.75(13)
O(3B)-C(4B)-O(4B)	125.60(14)
O(3B)-C(4B)-C(2B)	126.13(14)
O(4B)-C(4B)-C(2B)	108.24(12)
O(4B)-C(5B)-H(5B1)	109.5
O(4B)-C(5B)-H(5B2)	109.5
H(5B1)-C(5B)-H(5B2)	109.5
O(4B)-C(5B)-H(5B3)	109.5
H(5B1)-C(5B)-H(5B3)	109.5
H(5B2)-C(5B)-H(5B3)	109.5
C(6B)-O(6B)-C(7B)	116.63(13)
O(5B)-C(6B)-O(6B)	125.35(14)
O(5B)-C(6B)-C(3B)	126.21(14)
O(6B)-C(6B)-C(3B)	108.40(12)
C(10B)-O(7B)-C(14B)	116.45(12)
O(6B)-C(7B)-H(7B1)	109.5
O(6B)-C(7B)-H(7B2)	109.5
H(7B1)-C(7B)-H(7B2)	109.5
O(6B)-C(7B)-H(7B3)	109.5
H(7B1)-C(7B)-H(7B3)	109.5
H(7B2)-C(7B)-H(7B3)	109.5
C(11B)-O(8B)-C(15B)	116.52(12)

C(13B)-C(8B)-C(9B)	120.15(14)
C(13B)-C(8B)-C(1B)	119.70(13)
C(9B)-C(8B)-C(1B)	120.10(13)
C(10B)-C(9B)-C(8B)	120.21(14)
C(10B)-C(9B)-H(9B)	119.9
C(8B)-C(9B)-H(9B)	119.9
O(7B)-C(10B)-C(9B)	125.12(14)
O(7B)-C(10B)-C(11B)	115.16(13)
C(9B)-C(10B)-C(11B)	119.67(14)
O(8B)-C(11B)-C(12B)	125.06(14)
O(8B)-C(11B)-C(10B)	115.20(13)
C(12B)-C(11B)-C(10B)	119.71(14)
C(11B)-C(12B)-C(13B)	120.26(15)
C(11B)-C(12B)-H(12B)	119.9
C(13B)-C(12B)-H(12B)	119.9
C(8B)-C(13B)-C(12B)	119.99(14)
C(8B)-C(13B)-H(13B)	120.0
C(12B)-C(13B)-H(13B)	120.0
O(7B)-C(14B)-H(14D)	109.5
O(7B)-C(14B)-H(14E)	109.5
H(14D)-C(14B)-H(14E)	109.5
O(7B)-C(14B)-H(14F)	109.5
H(14D)-C(14B)-H(14F)	109.5
H(14E)-C(14B)-H(14F)	109.5
O(8B)-C(15B)-H(15D)	109.5
O(8B)-C(15B)-H(15E)	109.5
H(15D)-C(15B)-H(15E)	109.5
O(8B)-C(15B)-H(15F)	109.5
H(15D)-C(15B)-H(15F)	109.5
H(15E)-C(15B)-H(15F)	109.5

Tabelle 23: Anisotroper Verschiebungsparameter ($A \land 2 x 10 \land 3$) für **48b**. Der anisotrope Verschiebungsfaktor Exponent hatdie Form: -2 pi $\land 2$ [$h \land 2 a \ast \land 2$ U11 + ... + 2 h k a $\ast b \ast$ U12].

	U11	U22	U33	U23	U13	U12	
O(1A)	26(1)	26(1)	24(1)	9(1)	6(1)	12(1)	
C(1A)	23(1)	23(1)	22(1)	4(1)	2(1)	6(1)	

O(2A)	29(1)	27(1)	25(1)	9(1)	7(1)	11(1)
C(2A)	21(1)	20(1)	26(1)	4(1)	3(1)	8(1)
O(3A)	35(1)	23(1)	37(1)	-2(1)	-4(1)	8(1)
C(3A)	25(1)	23(1)	25(1)	4(1)	4(1)	9(1)
O(4A)	24(1)	33(1)	30(1)	-2(1)	-4(1)	12(1)
C(4A)	24(1)	24(1)	21(1)	4(1)	3(1)	7(1)
O(5A)	43(1)	40(1)	37(1)	-9(1)	-10(1)	20(1)
C(5A)	25(1)	50(1)	30(1)	-1(1)	-6(1)	11(1)
O(6A)	44(1)	25(1)	30(1)	-1(1)	-2(1)	16(1)
C(6A)	26(1)	28(1)	24(1)	2(1)	4(1)	9(1)
O(7A)	30(1)	23(1)	32(1)	1(1)	-3(1)	10(1)
C(7A)	53(1)	26(1)	30(1)	-1(1)	9(1)	14(1)
C(8A)	24(1)	24(1)	26(1)	8(1)	4(1)	8(1)
O(8A)	32(1)	26(1)	44(1)	4(1)	-1(1)	16(1)
C(9A)	23(1)	23(1)	25(1)	7(1)	3(1)	8(1)
C(10A)	24(1)	21(1)	25(1)	5(1)	3(1)	5(1)
C(11A)	25(1)	24(1)	33(1)	8(1)	5(1)	11(1)
C(12A)	22(1)	31(1)	32(1)	8(1)	-1(1)	9(1)
C(13A)	25(1)	25(1)	27(1)	4(1)	2(1)	7(1)
C(14A)	30(1)	30(1)	29(1)	1(1)	-4(1)	10(1)
C(15A)	36(1)	39(1)	48(1)	8(1)	0(1)	23(1)
O(1B)	21(1)	24(1)	31(1)	9(1)	5(1)	7(1)
C(1B)	21(1)	24(1)	25(1)	6(1)	1(1)	5(1)
O(2B)	24(1)	21(1)	33(1)	9(1)	8(1)	7(1)
C(2B)	23(1)	23(1)	26(1)	6(1)	4(1)	11(1)
O(3B)	34(1)	32(1)	34(1)	-7(1)	-2(1)	12(1)
C(3B)	21(1)	23(1)	26(1)	5(1)	2(1)	8(1)
O(4B)	29(1)	31(1)	33(1)	1(1)	-6(1)	12(1)
C(4B)	20(1)	23(1)	28(1)	4(1)	4(1)	5(1)
O(5B)	45(1)	33(1)	35(1)	-3(1)	-13(1)	16(1)
C(5B)	35(1)	46(1)	37(1)	4(1)	-10(1)	13(1)
O(6B)	33(1)	23(1)	25(1)	2(1)	3(1)	11(1)
C(6B)	24(1)	22(1)	27(1)	6(1)	2(1)	4(1)
O(7B)	28(1)	26(1)	27(1)	2(1)	-1(1)	11(1)
C(7B)	48(1)	27(1)	26(1)	2(1)	9(1)	15(1)
O(8B)	27(1)	28(1)	38(1)	9(1)	4(1)	14(1)

C(8B)	22(1)	24(1)	27(1)	9(1)	5(1)	6(1)
C(9B)	22(1)	26(1)	26(1)	10(1)	4(1)	8(1)
C(10B)	25(1)	24(1)	23(1)	7(1)	5(1)	7(1)
C(11B)	22(1)	27(1)	31(1)	12(1)	8(1)	10(1)
C(12B)	20(1)	32(1)	33(1)	10(1)	4(1)	9(1)
C(13B)	23(1)	27(1)	29(1)	7(1)	1(1)	5(1)
C(14B)	26(1)	34(1)	26(1)	1(1)	-1(1)	10(1)
C(15B)	26(1)	37(1)	44(1)	11(1)	5(1)	17(1)

 Tabelle 24: Wasserstoff-Koordinaten (x 10 ^ 4) und isotropen Verschiebungsparameter (A ^ 2 x 10 ^ 3) für 48b.

	X	у	Z	U(eq)
H(1A)	11624	6685	3003	29
H(2A)	8681	7860	1618	27
H(3A)	6591	6181	2839	30
H(5A1)	3609	5088	-569	57
H(5A2)	2495	5846	234	57
H(5A3)	2879	4147	315	57
H(7A1)	8835	11144	4661	56
H(7A2)	8278	11805	3673	56
H(7A3)	10352	11612	3903	56
H(9A)	8705	2796	1169	28
H(12A)	14361	2694	3065	35
H(13A)	13490	5091	3440	32
H(14A)	6711	100	389	47
H(14B)	7013	-1140	-571	47
H(14C)	7986	869	-413	47
H(15A)	15305	700	2074	60
H(15B)	14247	-1306	1893	60
H(15C)	14068	-62	2891	60
H(1B)	5874	-227	5608	29
H(2B)	10100	-508	6285	28
H(3B)	7841	-1945	7535	28
H(5B1)	14012	1626	9048	63
H(5B2)	13898	-265	9041	63
H(5B3)	12430	463	9582	63

H(7B1)	6515	-5923	4952	50
H(7B2)	8421	-6129	5510	50
H(7B3)	8607	-4938	4712	50
H(9B)	8009	3076	7924	29
H(12B)	2272	3103	6079	34
H(13B)	3360	864	5573	33
H(14D)	8996	4993	9398	45
H(14E)	9684	7015	9655	45
H(14F)	9974	6010	8592	45
H(15D)	2596	5940	6301	51
H(15E)	2215	6995	7317	51
H(15F)	1242	4972	7011	51

Tabelle 25: Torsionswinkel [deg] für 48b.

C(2A)-O(1A)-C(1A)-O(2A)	21.07(14)
C(2A)-O(1A)-C(1A)-C(8A)	141.92(12)
O(1A)-C(1A)-O(2A)-C(3A)	-36.44(13)
C(8A)-C(1A)-O(2A)-C(3A)	-156.37(12)
C(1A)-O(1A)-C(2A)-C(4A)	-115.98(12)
C(1A)-O(1A)-C(2A)-C(3A)	0.99(14)
C(1A)-O(2A)-C(3A)-C(6A)	-84.11(14)
C(1A)-O(2A)-C(3A)-C(2A)	36.03(13)
O(1A)-C(2A)-C(3A)-O(2A)	-22.70(13)
C(4A)-C(2A)-C(3A)-O(2A)	94.95(13)
O(1A)-C(2A)-C(3A)-C(6A)	97.95(13)
C(4A)-C(2A)-C(3A)-C(6A)	-144.40(12)
C(5A)-O(4A)-C(4A)-O(3A)	-0.7(2)
C(5A)-O(4A)-C(4A)-C(2A)	-178.51(13)
O(1A)-C(2A)-C(4A)-O(3A)	20.6(2)
C(3A)-C(2A)-C(4A)-O(3A)	-93.08(17)
O(1A)-C(2A)-C(4A)-O(4A)	-161.59(11)
C(3A)-C(2A)-C(4A)-O(4A)	84.70(14)
C(7A)-O(6A)-C(6A)-O(5A)	3.2(2)
C(7A)-O(6A)-C(6A)-C(3A)	-177.48(13)
O(2A)-C(3A)-C(6A)-O(5A)	0.0(2)

C(2A)-C(3A)-C(6A)-O(5A)	-114.77(18)
O(2A)-C(3A)-C(6A)-O(6A)	-179.25(12)
C(2A)-C(3A)-C(6A)-O(6A)	65.94(16)
O(2A)-C(1A)-C(8A)-C(13A)	-108.60(15)
O(1A)-C(1A)-C(8A)-C(13A)	134.70(14)
O(2A)-C(1A)-C(8A)-C(9A)	73.01(16)
O(1A)-C(1A)-C(8A)-C(9A)	-43.70(18)
C(13A)-C(8A)-C(9A)-C(10A)	-0.4(2)
C(1A)-C(8A)-C(9A)-C(10A)	178.04(12)
C(14A)-O(7A)-C(10A)-C(9A)	1.2(2)
C(14A)-O(7A)-C(10A)-C(11A)	-178.48(13)
C(8A)-C(9A)-C(10A)-O(7A)	-179.31(13)
C(8A)-C(9A)-C(10A)-C(11A)	0.3(2)
C(15A)-O(8A)-C(11A)-C(12A)	0.5(2)
C(15A)-O(8A)-C(11A)-C(10A)	-179.63(14)
O(7A)-C(10A)-C(11A)-O(8A)	-0.16(19)
C(9A)-C(10A)-C(11A)-O(8A)	-179.82(13)
O(7A)-C(10A)-C(11A)-C(12A)	179.74(13)
C(9A)-C(10A)-C(11A)-C(12A)	0.1(2)
O(8A)-C(11A)-C(12A)-C(13A)	179.45(15)
C(10A)-C(11A)-C(12A)-C(13A)	-0.4(2)
C(9A)-C(8A)-C(13A)-C(12A)	0.0(2)
C(1A)-C(8A)-C(13A)-C(12A)	-178.38(14)
C(11A)-C(12A)-C(13A)-C(8A)	0.4(2)
C(2B)-O(1B)-C(1B)-O(2B)	18.98(15)
C(2B)-O(1B)-C(1B)-C(8B)	139.69(12)
O(1B)-C(1B)-O(2B)-C(3B)	-34.39(14)
C(8B)-C(1B)-O(2B)-C(3B)	-154.47(12)
C(1B)-O(1B)-C(2B)-C(4B)	-116.44(13)
C(1B)-O(1B)-C(2B)-C(3B)	2.29(14)
C(1B)-O(2B)-C(3B)-C(6B)	-83.17(13)
C(1B)-O(2B)-C(3B)-C(2B)	34.83(13)
O(1B)-C(2B)-C(3B)-O(2B)	-22.60(13)
C(4B)-C(2B)-C(3B)-O(2B)	96.29(13)
O(1B)-C(2B)-C(3B)-C(6B)	98.37(13)
C(4B)-C(2B)-C(3B)-C(6B)	-142.73(12)

C(5B)-O(4B)-C(4B)-O(3B)	-2.2(2)
C(5B)-O(4B)-C(4B)-C(2B)	179.58(13)
O(1B)-C(2B)-C(4B)-O(3B)	16.2(2)
C(3B)-C(2B)-C(4B)-O(3B)	-98.51(17)
O(1B)-C(2B)-C(4B)-O(4B)	-165.64(12)
C(3B)-C(2B)-C(4B)-O(4B)	79.66(14)
C(7B)-O(6B)-C(6B)-O(5B)	-0.4(2)
C(7B)-O(6B)-C(6B)-C(3B)	-178.35(12)
O(2B)-C(3B)-C(6B)-O(5B)	18.4(2)
C(2B)-C(3B)-C(6B)-O(5B)	-95.65(18)
O(2B)-C(3B)-C(6B)-O(6B)	-163.59(11)
C(2B)-C(3B)-C(6B)-O(6B)	82.33(14)
O(2B)-C(1B)-C(8B)-C(13B)	-104.36(15)
O(1B)-C(1B)-C(8B)-C(13B)	138.73(13)
O(2B)-C(1B)-C(8B)-C(9B)	78.29(17)
O(1B)-C(1B)-C(8B)-C(9B)	-38.63(18)
C(13B)-C(8B)-C(9B)-C(10B)	-1.2(2)
C(1B)-C(8B)-C(9B)-C(10B)	176.12(13)
C(14B)-O(7B)-C(10B)-C(9B)	5.4(2)
C(14B)-O(7B)-C(10B)-C(11B)	-172.08(12)
C(8B)-C(9B)-C(10B)-O(7B)	-176.27(13)
C(8B)-C(9B)-C(10B)-C(11B)	1.1(2)
C(15B)-O(8B)-C(11B)-C(12B)	-2.4(2)
C(15B)-O(8B)-C(11B)-C(10B)	175.70(12)
O(7B)-C(10B)-C(11B)-O(8B)	-0.63(18)
C(9B)-C(10B)-C(11B)-O(8B)	-178.29(12)
O(7B)-C(10B)-C(11B)-C(12B)	177.62(13)
C(9B)-C(10B)-C(11B)-C(12B)	0.0(2)
O(8B)-C(11B)-C(12B)-C(13B)	177.08(14)
C(10B)-C(11B)-C(12B)-C(13B)	-1.0(2)
C(9B)-C(8B)-C(13B)-C(12B)	0.2(2)
C(1B)-C(8B)-C(13B)-C(12B)	-177.16(13)
C(11B)-C(12B)-C(13B)-C(8B)	0.9(2)



Abbildung 146: Kristallstrukturdaten des Acetals 48c.

Tabelle 26: Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung für 48c.

Identification code	48c
Empirical formula	C16 H20 O9
Formula weight	356.32
Temperature	135(2) K
Wavelength	1.54178 A
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21
Unit cell dimensions	$a = 9.1872(4) A alpha = 90^{\circ}$
	b = 7.1566(3) A beta = 104.8410(10)°
	$c = 13.5028(6) \text{ A gamma} = 90^{\circ}$
Volume	858.18(6) A^3
Z, Calculated density	2, 1.379 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.976 mm^-1
F(000)	376
Crystal size	0.28 x 0.27 x 0.14 mm
Theta range for data collection	3.39 to 65.94 deg.
Limiting indices	-10<=h<=10, -8<=k<=8, -15<=l<=14
Reflections collected / unique	12642 / 2901 [R(int) = 0.0298]
Completeness to theta = 65.49	98.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7528 and 0.6521
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameter	2901 / 1 / 232
Goodness-of-fit on F^2	1.041
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0215, $wR2 = 0.0577$
R indices (all data)	R1 = 0.0216, wR2 = 0.0579
Absolute structure parameter	0.09(10)
Extinction coefficient	0.0073(5)
Largest diff. peak and hole	0.126 and -0.124 e.A^-3

	X	У	Z	U(eq)
O(1)	6376(1)	990(1)	7309(1)	23(1)
C (1)	5872(1)	2319(2)	7945(1)	21(1)
O(2)	5822(1)	4059(1)	7426(1)	22(1)
C(2)	7085(1)	1964(2)	6643(1)	21(1)
O(3)	7041(1)	2265(1)	4920(1)	25(1)
C(3)	7024(1)	4036(2)	6951(1)	21(1)
O(4)	4947(1)	1075(2)	5244(1)	32(1)
C(4)	6199(1)	1686(2)	5534(1)	22(1)
O(5)	8626(1)	5090(2)	8568(1)	41(1)
C(5)	6330(2)	2188(2)	3832(1)	30(1)
O(6)	9556(1)	4868(1)	7191(1)	30(1)
C(6)	8480(1)	4719(2)	7683(1)	24(1)
O(7)	5180(1)	2013(1)	9839(1)	28(1)
C(7)	10986(1)	5591(2)	7783(1)	36(1)
O(8)	20(1)	285(1)	8133(1)	25(1)
C(8)	4334(1)	1831(2)	8046(1)	21(1)
O(9)	578(1)	694(1)	6362(1)	27(1)
C(9)	4019(1)	1653(2)	8996(1)	21(1)
C(10)	2574(1)	1124(2)	9055(1)	22(1)
C(11)	1459(1)	808(2)	8164(1)	21(1)
C(12)	1761(1)	1030(2)	7196(1)	21(1)
C(13)	3191(1)	1525(2)	7156(1)	22(1)
C(14)	4865(2)	1975(2)	10817(1)	30(1)
C(15)	-330(1)	-63(2)	9088(1)	28(1)
C(16)	792(1)	1240(2)	5390(1)	29(1)

Tabelle 27: Atomkoordinaten (x 10 ^ 4) und äquivalente isotrope Verschiebungsparameter (A ^ 2 x 10 ^ 3) für **48c**. U (eq) ist als ein Drittel der Spur des orthogonalisierte Uij Tensor definiert.

Tabelle 28: Bindungslängen [A] und Winkel [deg] für 48c.

O(1)-C(2)	1.4209(14)
O(1)-C(1)	1.4356(14)
C(1)-O(2)	1.4240(15)
C(1)-C(8)	1.4956(16)
C(1)-H(1)	1.000
--------------	------------
O(2)-C(3)	1.4111(13)
C(2)-C(4)	1.5225(15)
C(2)-C(3)	1.5456(18)
C(2)-H(2)	1.000
O(3)-C(4)	1.3364(14)
O(3)-C(5)	1.4482(14)
C(3)-C(6)	1.5254(17)
C(3)-H(3)	1.000
O(4)-C(4)	1.1983(15)
O(5)-C(6)	1.1979(15)
C(5)-H(5A)	0.9800
C(5)-H(5B)	0.9800
C(5)-H(5C)	0.9800
O(6)-C(6)	1.3291(14)
O(6)-C(7)	1.4474(15)
O(7)-C(9)	1.3708(15)
O(7)-C(14)	1.4231(14)
C(7)-H(7A)	0.9800
C(7)-H(7B)	0.9800
C(7)-H(7C)	0.9800
O(8)-C(11)	1.3647(14)
O(8)-C(15)	1.4286(13)
C(8)-C(9)	1.3917(16)
C(8)-C(13)	1.3955(17)
O(9)-C(12)	1.3705(14)
O(9)-C(16)	1.4309(14)
C(9)-C(10)	1.4021(17)
C(10)-C(11)	1.3846(17)
C(10)-H(10)	0.9500
C(11)-C(12)	1.4134(16)
C(12)-C(13)	1.3747(17)
C(13)-H(13)	0.9500
C(14)-H(14A)	0.9800
C(14)-H(14B)	0.9800
C(14)-H(14C)	0.9800

C(15)-H(15A)	0.9800
C(15)-H(15B)	0.9800
C(15)-H(15C)	0.9800
C(16)-H(16A)	0.9800
C(16)-H(16B)	0.9800
C(16)-H(16C)	0.9800
C(2)-O(1)-C(1)	108.92(9)
O(2)-C(1)-O(1)	105.03(8)
O(2)-C(1)-C(8)	109.72(10)
O(1)-C(1)-C(8)	110.91(10)
O(2)-C(1)-H(1)	110.4
O(1)-C(1)-H(1)	110.4
C(8)-C(1)-H(1)	110.4
C(3)-O(2)-C(1)	106.45(9)
O(1)-C(2)-C(4)	110.01(9)
O(1)-C(2)-C(3)	104.22(9)
C(4)-C(2)-C(3)	110.10(10)
O(1)-C(2)-H(2)	110.8
C(4)-C(2)-H(2)	110.8
C(3)-C(2)-H(2)	110.8
C(4)-O(3)-C(5)	115.83(9)
O(2)-C(3)-C(6)	111.15(9)
O(2)-C(3)-C(2)	102.71(9)
C(6)-C(3)-C(2)	113.30(10)
O(2)-C(3)-H(3)	109.8
C(6)-C(3)-H(3)	109.8
C(2)-C(3)-H(3)	109.8
O(4)-C(4)-O(3)	124.75(11)
O(4)-C(4)-C(2)	126.53(10)
O(3)-C(4)-C(2)	108.71(9)
O(3)-C(5)-H(5A)	109.5
O(3)-C(5)-H(5B)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5
O(3)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5

H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5
C(6)-O(6)-C(7)	116.04(10)
O(5)-C(6)-O(6)	124.98(12)
O(5)-C(6)-C(3)	124.94(11)
O(6)-C(6)-C(3)	110.08(9)
C(9)-O(7)-C(14)	117.81(9)
O(6)-C(7)-H(7A)	109.5
O(6)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
O(6)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
C(11)-O(8)-C(15)	117.39(9)
C(9)-C(8)-C(13)	119.41(11)
C(9)-C(8)-C(1)	121.99(10)
C(13)-C(8)-C(1)	118.59(10)
C(12)-O(9)-C(16)	116.05(9)
O(7)-C(9)-C(8)	116.55(10)
O(7)-C(9)-C(10)	123.41(10)
C(8)-C(9)-C(10)	120.04(11)
C(11)-C(10)-C(9)	119.67(10)
C(11)-C(10)-H(10)	120.2
C(9)-C(10)-H(10)	120.2
O(8)-C(11)-C(10)	124.55(10)
O(8)-C(11)-C(12)	114.84(10)
C(10)-C(11)-C(12)	120.61(10)
O(9)-C(12)-C(13)	125.30(10)
O(9)-C(12)-C(11)	115.98(10)
C(13)-C(12)-C(11)	118.71(11)
C(12)-C(13)-C(8)	121.54(11)
C(12)-C(13)-H(13)	119.2
C(8)-C(13)-H(13)	119.2
O(7)-C(14)-H(14A)	109.5
O(7)-C(14)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
O(7)-C(14)-H(14C)	109.5

– Anhang -	_
------------	---

H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
O(8)-C(15)-H(15A)	109.5
O(8)-C(15)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
O(8)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
O(9)-C(16)-H(16A)	109.5
O(9)-C(16)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
O(9)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5

Tabelle 29: Anisotroper Verschiebungsparameter ($A \land 2 x 10 \land 3$) für **48c**. Der anisotrope Verschiebungsfaktor Exponent hatdie Form: -2 pi \land 2 [h \land 2 a * \land 2 U11 + ... + 2 h k a * b * U12].

	U11	U22	U33	U23	U13	U12	
O(1)	25(1)	24(1)	22(1)	2(1)	12(1)	2(1)	
C(1)	23(1)	24(1)	18(1)	1(1)	7(1)	2(1)	
O(2)	22(1)	23(1)	22(1)	2(1)	9(1)	1(1)	
C(2)	17(1)	27(1)	19(1)	0(1)	7(1)	-1(1)	
O(3)	26(1)	33(1)	19(1)	-4(1)	10(1)	-6(1)	
C(3)	21(1)	26(1)	18(1)	1(1)	7(1)	-2(1)	
O(4)	26(1)	48(1)	23(1)	-4(1)	7(1)	-11(1)	
C(4)	22(1)	24(1)	20(1)	-3(1)	8(1)	-1(1)	
O(5)	35(1)	66(1)	21(1)	-9(1)	9(1)	-18(1)	
C(5)	38(1)	35(1)	18(1)	-5(1)	10(1)	-8(1)	
O(6)	25(1)	36(1)	31(1)	-7(1)	12(1)	-8(1)	
C(6)	26(1)	24(1)	21(1)	1(1)	7(1)	-2(1)	
O(7)	24(1)	45(1)	16(1)	1(1)	5(1)	-7(1)	
C(7)	25(1)	32(1)	51(1)	-9(1)	12(1)	-8(1)	
O(8)	20(1)	35(1)	21(1)	2(1)	8(1)	-2(1)	
C(8)	21(1)	22(1)	21(1)	1(1)	6(1)	2(1)	
O(9)	22(1)	42(1)	18(1)	-2(1)	5(1)	-3(1)	
C(9)	22(1)	23(1)	19(1)	2(1)	4(1)	0(1)	

C(10)	25(1)	24(1)	19(1)	3(1)	9(1)	2(1)
C(11)	19(1)	20(1)	25(1)	0(1)	8(1)	1(1)
C(12)	20(1)	25(1)	19(1)	-2(1)	5(1)	2(1)
C(13)	25(1)	26(1)	19(1)	1(1)	8(1)	3(1)
C(14)	31(1)	44(1)	17(1)	2(1)	7(1)	-6(1)
C(15)	26(1)	36(1)	25(1)	2(1)	12(1)	-3(1)
C(16)	27(1)	43(1)	18(1)	1(1)	5(1)	3(1)

 Tabelle 30: Wasserstoff-Koordinaten (x 10 ^ 4) und isotropen Verschiebungsparameter (A ^ 2 x 10 ^ 3) für 48c.

	x	Y	Z	U(eq)	
H(1)	6600	2385	8636	25	
H(2)	8150	1541	6745	25	
H(3)	6772	4839	6324	26	
H(5A)	6082	889	3628	45	
H(5B)	7021	2687	3452	45	
H(5C)	5406	2936	3679	45	
H(7A)	10926	6954	7830	53	
H(7B)	11778	5257	7448	53	
H(7C)	11223	5052	8473	53	
H(10)	2361	983	9704	26	
H(13)	3406	1662	6508	27	
H(14A)	4063	2873	10828	46	
H(14B)	5774	2309	11346	46	
H(14C)	4539	717	10951	46	
H(15A)	353	-1018	9469	42	
H(15B)	-1372	-503	8961	42	
H(15C)	-212	1094	9489	42	
H(16A)	1116	2548	5420	44	
H(16B)	-157	1098	4862	44	
H(16C)	1565	447	5221	44	

Tabelle 31: Torsionswinkel [deg] für 48c.

C(2)-O(1)-C(1)-O(2)	19.22(12)
C(2)-O(1)-C(1)-C(8)	137.68(10)
O(1)-C(1)-O(2)-C(3)	-34.60(11)
C(8)-C(1)-O(2)-C(3)	-153.87(10)
C(1)-O(1)-C(2)-C(4)	-116.06(10)
C(1)-O(1)-C(2)-C(3)	1.94(11)
C(1)-O(2)-C(3)-C(6)	-86.57(11)
C(1)-O(2)-C(3)-C(2)	34.90(11)
O(1)-C(2)-C(3)-O(2)	-22.40(11)
C(4)-C(2)-C(3)-O(2)	95.54(10)
O(1)-C(2)-C(3)-C(6)	97.58(11)
C(4)-C(2)-C(3)-C(6)	-144.47(9)
C(5)-O(3)-C(4)-O(4)	2.27(18)
C(5)-O(3)-C(4)-C(2)	-176.86(11)
O(1)-C(2)-C(4)-O(4)	13.94(18)
C(3)-C(2)-C(4)-O(4)	-100.37(14)
O(1)-C(2)-C(4)-O(3)	-166.95(10)
C(3)-C(2)-C(4)-O(3)	78.74(12)
C(7)-O(6)-C(6)-O(5)	-1.9(2)
C(7)-O(6)-C(6)-C(3)	177.11(11)
O(2)-C(3)-C(6)-O(5)	5.41(18)
C(2)-C(3)-C(6)-O(5)	-109.65(15)
O(2)-C(3)-C(6)-O(6)	-173.64(10)
C(2)-C(3)-C(6)-O(6)	71.31(13)
O(2)-C(1)-C(8)-C(9)	-117.37(12)
O(1)-C(1)-C(8)-C(9)	127.04(12)
O(2)-C(1)-C(8)-C(13)	63.38(14)
O(1)-C(1)-C(8)-C(13)	-52.21(14)
C(14)-O(7)-C(9)-C(8)	175.56(11)
C(14)-O(7)-C(9)-C(10)	-4.67(18)
C(13)-C(8)-C(9)-O(7)	-178.56(11)
C(1)-C(8)-C(9)-O(7)	2.20(17)
C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	1.66(18)
C(1)-C(8)-C(9)-C(10)	-177.58(11)

O(7)-C(9)-C(10)-C(11)	179.24(11)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-1.00(18)
C(15)-O(8)-C(11)-C(10)	-3.79(18)
C(15)-O(8)-C(11)-C(12)	176.61(11)
C(9)-C(10)-C(11)-O(8)	179.85(11)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.57(18)
C(16)-O(9)-C(12)-C(13)	-12.06(18)
C(16)-O(9)-C(12)-C(11)	169.06(11)
O(8)-C(11)-C(12)-O(9)	0.02(16)
C(10)-C(11)-C(12)-O(9)	-179.60(11)
O(8)-C(11)-C(12)-C(13)	-178.93(11)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	1.45(18)
O(9)-C(12)-C(13)-C(8)	-179.63(11)
C(11)-C(12)-C(13)-C(8)	-0.78(18)
C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	-0.76(18)
C(1)-C(8)-C(13)-C(12)	178.51(11)



Abbildung 147: Röntgenkristallstruktur des Acetals 48d.

Tabelle 32: Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung für 48d.

Identification code	48d
Empirical formula	C16 H20 O9
Formula weight	356.32
Temperature	135(2) K
Wavelength	1.54178 A
Crystal system, space group	Orthorhombic, P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 7.2631(2) A alpha = 90 deg.
	b = 13.7202(3) A beta = 90 deg.
	c = 17.6798(4) A gamma = 90 deg.
Volume	1761.81(7) A^3
Z, Calculated density	4, 1.343 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.951 mm^-1
F(000)	752
Crystal size	0.57 x 0.52 x 0.50 mm
Theta range for data collection	5.00 to 66.15 deg.
Limiting indices	-6<=h<=8, -15<=k<=15, -20<=l<=20
Reflections collected / unique	13845 / 3023 [R(int) = 0.0383]
Completeness to theta = 65.49	98.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7528 and 0.5891
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameter	3023 / 0 / 231
Goodness-of-fit on F^2	1.034
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0320, w $R2 = 0.0864$
R indices (all data)	R1 = 0.0328, w $R2 = 0.0875$
Absolute structure parameter	0.07(16)
Extinction coefficient	0.060(2)
Largest diff. peak and hole	0.125 and -0.157 e.A^-3

	X	У	Z	U(eq)
O(1)	8784(1)	7182(1)	8595(1)	54(1)
C (1)	7128(2)	7633(1)	8346(1)	50(1)
O(2)	5817(1)	6871(1)	8299(1)	56(1)
C(2)	8242(2)	6441(1)	9103(1)	50(1)
C(3)	6399(2)	6089(1)	8758(1)	51(1)
O(3)	8135(3)	7655(1)	10085(1)	92(1)
O(4)	7676(2)	6089(1)	10363(1)	67(1)
C(4)	8015(2)	6828(1)	9904(1)	55(1)
O(5)	6886(3)	5191(1)	7605(1)	87(1)
C(5)	7359(3)	6321(2)	11149(1)	75(1)
O(6)	6778(2)	4406(1)	8708(1)	67(1)
C(6)	6707(2)	5189(1)	8273(1)	58(1)
O(7)	8203(2)	10529(1)	6775(1)	71(1)
C(7)	7157(3)	3494(1)	8327(1)	78(1)
C(8)	7443(2)	8102(1)	7591(1)	49(1)
O(8)	8775(2)	9424(1)	5562(1)	76(1)
O(9)	8139(2)	7485(1)	5594(1)	79(1)
C(9)	7635(2)	9107(1)	7557(1)	51(1)
C(10)	8005(2)	9550(1)	6870(1)	52(1)
C(11)	8196(2)	8989(1)	6220(1)	54(1)
C(12)	7954(2)	7976(1)	6260(1)	56(1)
C(13)	7576(2)	7538(1)	6947(1)	53(1)
C(14)	8105(3)	11127(1)	7431(1)	70(1)
C(15)	7414(5)	9583(2)	5009(1)	115(1)
C(16)	7579(5)	6501(2)	5584(1)	106(1)

Tabelle 33: Atomkoordinaten (x 10 ^ 4) und äquivalente isotrope Verschiebungsparameter (A ^ 2 x 10 ^ 3) für **48d**. U (eq) ist als ein Drittel der Spur des orthogonalisierte Uij Tensor definiert.

Tabelle 34: Bindungslängen [A] und Winkel [deg] für 48d.

O(1)-C(2)	1.4123(17)
O(1)-C(1)	1.4222(18)
C(1)-O(2)	1.4171(18)
C(1)-C(8)	1.499(2)

C(1)-H(1)	0.9800
O(2)-C(3)	1.4105(18)
C(2)-C(4)	1.523(2)
C(2)-C(3)	1.548(2)
C(2)-H(2)	0.9800
C(3)-C(6)	1.519(2)
C(3)-H(3)	0.9800
O(3)-C(4)	1.182(2)
O(4)-C(4)	1.322(2)
O(4)-C(5)	1.445(2)
O(5)-C(6)	1.188(2)
C(5)-H(5A)	0.9600
C(5)-H(5B)	0.9600
C(5)-H(5C)	0.9600
C(5)-H(5D)	0.9600
C(5)-H(5E)	0.9600
C(5)-H(5F)	0.9600
O(6)-C(6)	1.322(2)
O(6)-C(7)	1.448(2)
O(7)-C(10)	1.361(2)
O(7)-C(14)	1.423(2)
C(7)-H(7A)	0.9600
C(7)-H(7B)	0.9600
C(7)-H(7C)	0.9600
C(8)-C(13)	1.380(2)
C(8)-C(9)	1.387(2)
O(8)-C(11)	1.375(2)
O(8)-C(15)	1.406(3)
O(9)-C(12)	1.364(2)
O(9)-C(16)	1.409(3)
C(9)-C(10)	1.386(2)
C(9)-H(9)	0.9300
C(10)-C(11)	1.389(2)
C(11)-C(12)	1.403(2)
C(12)-C(13)	1.382(2)
C(13)-H(13)	0.9300

C(14)-H(14A)	0.9600
C(14)-H(14B)	0.9600
C(14)-H(14C)	0.9600
C(15)-H(15A)	0.9600
C(15)-H(15B)	0.9600
C(15)-H(15C)	0.9600
C(16)-H(16A)	0.9600
C(16)-H(16B)	0.9600
C(16)-H(16C)	0.9600
C(2)-O(1)-C(1)	105.95(11)
O(2)-C(1)-O(1)	105.38(11)
O(2)-C(1)-C(8)	111.53(12)
O(1)-C(1)-C(8)	109.47(12)
O(2)-C(1)-H(1)	110.1
O(1)-C(1)-H(1)	110.1
C(8)-C(1)-H(1)	110.1
C(3)-O(2)-C(1)	109.04(11)
O(1)-C(2)-C(4)	111.77(12)
O(1)-C(2)-C(3)	102.44(11)
C(4)-C(2)-C(3)	112.41(13)
O(1)-C(2)-H(2)	110.0
C(4)-C(2)-H(2)	110.0
C(3)-C(2)-H(2)	110.0
O(2)-C(3)-C(6)	109.71(12)
O(2)-C(3)-C(2)	104.37(11)
C(6)-C(3)-C(2)	110.36(12)
O(2)-C(3)-H(3)	110.7
C(6)-C(3)-H(3)	110.7
C(2)-C(3)-H(3)	110.7
C(4)-O(4)-C(5)	116.82(13)
O(3)-C(4)-O(4)	125.75(15)
O(3)-C(4)-C(2)	125.34(15)
O(4)-C(4)-C(2)	108.91(12)
O(4)-C(5)-H(5A)	109.5
O(4)-C(5)-H(5B)	109.5

H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5
O(4)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5
H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5
O(4)-C(5)-H(5D)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5D)	141.1
H(5B)-C(5)-H(5D)	56.3
H(5C)-C(5)-H(5D)	56.3
O(4)-C(5)-H(5E)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5E)	56.3
H(5B)-C(5)-H(5E)	141.1
H(5C)-C(5)-H(5E)	56.3
H(5D)-C(5)-H(5E)	109.5
O(4)-C(5)-H(5F)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5F)	56.3
H(5B)-C(5)-H(5F)	56.3
H(5C)-C(5)-H(5F)	141.1
H(5D)-C(5)-H(5F)	109.5
H(5E)-C(5)-H(5F)	109.5
C(6)-O(6)-C(7)	116.09(15)
O(5)-C(6)-O(6)	125.13(16)
O(5)-C(6)-C(3)	125.09(16)
O(6)-C(6)-C(3)	109.77(13)
C(10)-O(7)-C(14)	117.60(13)
O(6)-C(7)-H(7A)	109.5
O(6)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
O(6)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
C(13)-C(8)-C(9)	120.95(13)
C(13)-C(8)-C(1)	120.29(13)
C(9)-C(8)-C(1)	118.74(13)
C(11)-O(8)-C(15)	116.17(18)
C(12)-O(9)-C(16)	117.04(16)
C(10)-C(9)-C(8)	119.60(13)

C(10)-C(9)-H(9)	120.2
C(8)-C(9)-H(9)	120.2
O(7)-C(10)-C(9)	124.18(14)
O(7)-C(10)-C(11)	115.75(13)
C(9)-C(10)-C(11)	120.07(13)
O(8)-C(11)-C(10)	119.32(14)
O(8)-C(11)-C(12)	120.76(15)
C(10)-C(11)-C(12)	119.69(14)
O(9)-C(12)-C(13)	124.35(14)
O(9)-C(12)-C(11)	115.69(14)
C(13)-C(12)-C(11)	119.96(14)
C(8)-C(13)-C(12)	119.69(13)
C(8)-C(13)-H(13)	120.2
C(12)-C(13)-H(13)	120.2
O(7)-C(14)-H(14A)	109.5
O(7)-C(14)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
O(7)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
O(8)-C(15)-H(15A)	109.5
O(8)-C(15)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
O(8)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
O(9)-C(16)-H(16A)	109.5
O(9)-C(16)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
O(9)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O (1)	53(1)	60(1)	48(1)	9(1)	-5(1)	-7(1)
C(1)	56(1)	50(1)	45(1)	0(1)	1(1)	-4(1)
O(2)	53(1)	59(1)	56(1)	6(1)	-3(1)	-7(1)
C(2)	61(1)	49(1)	40(1)	3(1)	0(1)	-1(1)
C(3)	58(1)	50(1)	46(1)	2(1)	7(1)	-7(1)
O(3)	165(2)	55(1)	56(1)	-10(1)	-7(1)	-16(1)
O(4)	104(1)	54(1)	42(1)	3(1)	11(1)	9(1)
C(4)	71(1)	50(1)	45(1)	-1(1)	-6(1)	2(1)
O(5)	139(1)	70(1)	51(1)	-12(1)	8(1)	-11(1)
C(5)	98(1)	84(1)	43(1)	1(1)	11(1)	14(1)
O(6)	87(1)	50(1)	66(1)	-2(1)	-7(1)	-7(1)
C(6)	65(1)	55(1)	52(1)	-5(1)	0(1)	-13(1)
O(7)	97(1)	51(1)	64(1)	9(1)	7(1)	-3(1)
C(7)	83(1)	54(1)	99(1)	-13(1)	-17(1)	-6(1)
C(8)	49(1)	51(1)	46(1)	2(1)	-2(1)	1(1)
O(8)	89(1)	86(1)	53(1)	16(1)	10(1)	-5(1)
O(9)	110(1)	78(1)	48(1)	-12(1)	9(1)	-1(1)
C(9)	53(1)	51(1)	48(1)	-1(1)	-1(1)	1(1)
C(10)	52(1)	49(1)	54(1)	5(1)	-2(1)	2(1)
C(11)	55(1)	62(1)	46(1)	9(1)	2(1)	1(1)
C(12)	58(1)	62(1)	46(1)	-4(1)	2(1)	5(1)
C(13)	60(1)	50(1)	50(1)	0(1)	0(1)	1(1)
C(14)	86(1)	49(1)	74(1)	-2(1)	5(1)	-2(1)
C(15)	127(2)	158(3)	58(1)	33(1)	7(1)	46(2)
C(16)	162(2)	87(1)	69(1)	-31(1)	9(2)	-9(2)

Tabelle 35: Anisotrope Verschiebungsparameter ($A \land 2 x 10 \land 3$) für **48d**. Der anisotrope Verschiebungsfaktor Exponent hat die Form: -2 pi $\land 2$ [$h \land 2 a \land 2 U11 + ... + 2 h k a \land b \land U12$].

Tabelle 36: Wasserstoff-Koordinaten (x 10 ^ 4) und isotropen Verschiebungsparameter (A ^ 2 x 10 ^ 3) für 48d.

	X	У	Z	U(eq)	
H(1)	6725	8122	8715	60	
H(2)	9145	5910	9096	60	
H(3)	5495	5957	9156	62	
H(5A)	7130	5731	11427	113	

H(5B)	6311	6744	11191	113
H(5C)	8424	6641	11353	113
H(5D)	7446	7013	11220	113
H(5E)	8266	6000	11456	113
H(5F)	6153	6103	11294	113
H(7A)	6172	3348	7983	118
H(7B)	7259	2981	8694	118
H(7C)	8291	3547	8051	118
H(9)	7517	9481	7993	61
H(13)	7413	6867	6975	64
H(14A)	6915	11057	7661	104
H(14B)	8293	11796	7291	104
H(14C)	9039	10932	7784	104
H(15A)	6228	9615	5247	172
H(15B)	7430	9057	4651	172
H(15C)	7657	10186	4752	172
H(16A)	8361	6127	5911	159
H(16B)	7664	6252	5078	159
H(16C)	6328	6455	5756	159

Tabelle 37: Torsionswinkel [deg] für 48d.

C(2)-O(1)-C(1)-O(2)	-35.58(14)
C(2)-O(1)-C(1)-C(8)	-155.65(11)
O(1)-C(1)-O(2)-C(3)	21.32(15)
C(8)-C(1)-O(2)-C(3)	140.02(12)
C(1)-O(1)-C(2)-C(4)	-86.33(14)
C(1)-O(1)-C(2)-C(3)	34.23(13)
C(1)-O(2)-C(3)-C(6)	-118.45(13)
C(1)-O(2)-C(3)-C(2)	-0.20(15)
O(1)-C(2)-C(3)-O(2)	-20.87(14)
C(4)-C(2)-C(3)-O(2)	99.24(14)
O(1)-C(2)-C(3)-C(6)	96.93(13)
C(4)-C(2)-C(3)-C(6)	-142.96(13)
C(5)-O(4)-C(4)-O(3)	2.5(3)
C(5)-O(4)-C(4)-C(2)	-178.02(16)

O(1)-C(2)-C(4)-O(3)	5.2(3)
C(3)-C(2)-C(4)-O(3)	-109.3(2)
O(1)-C(2)-C(4)-O(4)	-174.28(14)
C(3)-C(2)-C(4)-O(4)	71.16(17)
C(7)-O(6)-C(6)-O(5)	1.9(3)
C(7)-O(6)-C(6)-C(3)	-177.09(14)
O(2)-C(3)-C(6)-O(5)	17.3(2)
C(2)-C(3)-C(6)-O(5)	-97.2(2)
O(2)-C(3)-C(6)-O(6)	-163.75(13)
C(2)-C(3)-C(6)-O(6)	81.78(16)
O(2)-C(1)-C(8)-C(13)	-41.61(19)
O(1)-C(1)-C(8)-C(13)	74.62(17)
O(2)-C(1)-C(8)-C(9)	139.74(13)
O(1)-C(1)-C(8)-C(9)	-104.03(15)
C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	-1.4(2)
C(1)-C(8)-C(9)-C(10)	177.28(13)
C(14)-O(7)-C(10)-C(9)	2.9(2)
C(14)-O(7)-C(10)-C(11)	-177.09(15)
C(8)-C(9)-C(10)-O(7)	179.45(15)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.5(2)
C(15)-O(8)-C(11)-C(10)	-104.9(2)
C(15)-O(8)-C(11)-C(12)	80.7(2)
O(7)-C(10)-C(11)-O(8)	7.6(2)
C(9)-C(10)-C(11)-O(8)	-172.41(14)
O(7)-C(10)-C(11)-C(12)	-177.93(15)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	2.1(2)
C(16)-O(9)-C(12)-C(13)	12.1(3)
C(16)-O(9)-C(12)-C(11)	-168.7(2)
O(8)-C(11)-C(12)-O(9)	-6.6(2)
C(10)-C(11)-C(12)-O(9)	178.98(15)
O(8)-C(11)-C(12)-C(13)	172.66(15)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-1.7(3)
C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	1.7(2)
C(1)-C(8)-C(13)-C(12)	-176.92(15)
O(9)-C(12)-C(13)-C(8)	179.08(16)
C(11)-C(12)-C(13)-C(8)	-0.1(2)



Abbildung 148: Kristallstrukturdaten des Diols 46d.

Tabelle 38: Kristallstrukturdaten und Strukturverfeinerung für 46d.

Identification code	46d
Empirical formula	C38 H22 F24 O4
Formula weight	998.55
Temperature	135(2) K
Wavelength	1.54178 A
Crystal system, space group	Orthorhombic, P2(1)2(1)2(1)
Unit cell dimensions	a = 14.3402(5) A alpha = 90 deg.
	b = 15.8151(6) A beta = 90 deg.
	c = 19.6948(7) A gamma = 90 deg.
Volume	4466.6(3) A^3
Z, Calculated density	4, 1.485 Mg/m^3
Absorption coefficient	1.486 mm^-1
F(000)	1992
Crystal size	0.478 x 0.340 x 0.264 mm
Theta range for data collection	3.813 to 65.590 deg.
Limiting indices	-16<=h<=16, -18<=k<=18, -22<=l<=22
Reflections collected / unique	33044 / 7563 [R(int) = 0.0300]
Completeness to theta = 65.49	98.3 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7528 and 0.6027
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameter	7563 / 90 / 655
Goodness-of-fit on F^2	1.030
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0495, $wR2 = 0.1302$
R indices (all data)	R1 = 0.0505, $wR2 = 0.1312$
Absolute structure parameter	0.16(3)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.563 and -0.294 e.A^-3

Bemerkung Fehlgeordnetes Solvent wurde mit PLATON herausgerechnet. Wahrscheinlich eine Überlagerung von CHCl3 und Diethylether. Stereozentren sind R,R konfiguriert. (experimentell bestimmt)

	X	у	Z	U(eq)
O(1)	8179(2)	6988(2)	2275(1)	34(1)
C(1)	7791(3)	7082(2)	1085(2)	24(1)
O(2)	8468(2)	5430(2)	1980(2)	34(1)
C(2)	7530(3)	6690(2)	1788(2)	25(1)
O(3)	7212(2)	6732(2)	565(1)	30(1)
C(3)	7571(3)	5710(2)	1782(2)	25(1)
O(4)	5915(2)	5550(2)	1982(1)	26(1)
C(4)	6810(3)	5318(2)	2245(2)	25(1)
C(5)	6891(3)	4350(2)	2276(2)	25(1)
C(6)	6363(3)	3920(2)	2763(2)	28(1)
C(7)	6338(3)	3044(3)	2762(2)	30(1)
C(8)	6837(3)	2584(2)	2293(2)	31(1)
C(9)	7367(3)	3006(2)	1815(2)	29(1)
C(10)	7398(3)	3881(2)	1805(2)	29(1)
C(11)	5740(3)	2608(3)	3272(2)	37(1)
F(1)	5868(3)	1783(2)	3292(2)	74(1)
F(2)	5879(3)	2873(2)	3897(2)	76(1)
F(3)	4842(2)	2703(3)	3122(2)	80(1)
C(12)	7890(3)	2519(3)	1296(2)	38(1)
F(4)	8306(3)	1832(2)	1543(2)	72(1)
F(5)	8535(3)	2958(2)	971(2)	77(1)
F(6)	7341(3)	2221(3)	801(2)	81(1)
C(13)	6855(3)	5710(2)	2954(2)	26(1)
C(14)	7562(3)	5499(3)	3403(2)	32(1)
C(15)	7633(3)	5918(3)	4026(2)	36(1)
C(16)	6997(3)	6518(3)	4213(2)	40(1)
C(17)	6266(3)	6717(3)	3776(2)	38(1)
C(18)	6203(3)	6312(2)	3149(2)	29(1)
C(19)	8407(4)	5679(4)	4498(3)	54(1)
F(7)	9255(5)	5836(9)	4205(4)	111(4)
F(8)	8425(9)	4884(5)	4657(7)	107(4)
F(9)	8437(8)	6116(7)	5055(4)	97(4)

Tabelle 39: Atomkoordinaten (x 10 ^ 4) und äquivalente isotrope Verschiebungsparameter (A ^ 2 x 10 ^ 3) für **46d**. U (eq) ist als ein Drittel der Spur des orthogonalisierte Uij Tensor definiert.

F(7A)	7963(10)	5439(12)	5119(6)	99(5)
F(8A)	8894(11)	6283(9)	4685(11)	98(5)
F(9A)	8881(11)	5052(11)	4339(7)	86(5)
C(20)	5526(5)	7333(3)	3974(3)	55(1)
F(10)	5374(4)	7901(3)	3512(2)	97(2)
F(11)	5681(3)	7700(3)	4556(2)	81(1)
F(12)	4680(3)	6950(3)	4029(3)	95(1)
C(21)	8781(3)	6812(2)	900(2)	25(1)
C(22)	9551(3)	7205(3)	1201(2)	32(1)
C(23)	10445(3)	6901(3)	1076(2)	38(1)
C(24)	10582(3)	6208(3)	661(2)	40(1)
C(25)	9822(3)	5823(3)	367(2)	36(1)
C(26)	8931(3)	6133(3)	475(2)	29(1)
C(27)	11264(4)	7322(5)	1412(3)	60(2)
F(13)	12044(5)	6976(8)	1294(7)	110(4)
F(14)	11148(5)	7372(9)	2079(3)	97(3)
F(15)	11278(5)	8169(4)	1255(5)	88(3)
F(13A)	11569(16)	6800(15)	1901(11)	101(7)
F(14A)	11985(11)	7321(13)	977(8)	69(5)
F(15A)	11158(12)	7977(14)	1697(15)	95(7)
C(28)	9946(3)	5046(3)	-64(3)	46(1)
F(16)	10805(2)	4796(2)	-119(2)	82(1)
F(17)	9481(3)	4387(2)	188(2)	74(1)
F(18)	9589(4)	5153(2)	-683(2)	89(1)
C(29)	7702(3)	8057(2)	1092(2)	27(1)
C(30)	7230(3)	8495(2)	1592(2)	29(1)
C(31)	7143(3)	9373(2)	1556(2)	32(1)
C(32)	7525(3)	9811(3)	1018(2)	34(1)
C(33)	7979(3)	9376(3)	517(2)	35(1)
C(34)	8065(3)	8497(2)	549(2)	30(1)
C(35)	6636(3)	9842(3)	209 7(3)	44(1)
F(19)	6182(3)	9358(2)	2525(2)	94(2)
F(20)	7204(3)	10286(3)	2492(2)	93(1)
F(21)	6069(3)	10431(3)	1859(2)	97(1)
C(36)	8428(4)	9830(3)	-66(3)	47(1)
F(22)	8131(3)	9559(2)	-660(2)	71(1)

F(23)	8313(4)	10648(2)	-36(2)	109(2)
F(24)	9340(3)	9711(3)	-77(2)	93(1)
C(37)	6254(3)	6965(3)	558(2)	35(1)
C(38)	5556(3)	5089(3)	1421(2)	35(1)

Tabelle 40: Bindungslängen [A] und Winkel [deg] für 46d.

O(1)-C(2)	1.417(5)
O(1)-H(1A)	0.8400
C(1)-O(3)	1.430(4)
C(1)-C(21)	1.527(5)
C(1)-C(29)	1.548(5)
C(1)-C(2)	1.563(5)
O(2)-C(3)	1.416(5)
O(2)-H(2A)	0.8400
C(2)-C(3)	1.550(5)
C(2)-H(2)	1.000
O(3)-C(37)	1.422(5)
C(3)-C(4)	1.552(5)
C(3)-H(3)	1.000
O(4)-C(38)	1.421(5)
O(4)-C(4)	1.431(4)
C(4)-C(13)	1.531(5)
C(4)-C(5)	1.536(5)
C(5)-C(10)	1.393(6)
C(5)-C(6)	1.398(5)
C(6)-C(7)	1.386(6)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(8)	1.376(6)
C(7)-C(11)	1.490(6)
C(8)-C(9)	1.382(6)
C(8)-H(8)	0.9500
C(9)-C(10)	1.386(5)
C(9)-C(12)	1.483(6)
C(10)-H(10)	0.9500
C(11)-F(2)	1.316(6)

C(11)-F(1)	1.319(5)
C(11)-F(3)	1.330(6)
C(12)-F(5)	1.321(6)
C(12)-F(4)	1.331(5)
C(12)-F(6)	1.339(6)
C(13)-C(14)	1.386(6)
C(13)-C(18)	1.387(5)
C(14)-C(15)	1.399(6)
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-C(16)	1.367(7)
C(15)-C(19)	1.495(6)
C(16)-C(17)	1.393(6)
C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-C(18)	1.393(6)
C(17)-C(20)	1.492(7)
C(18)-H(18)	0.9500
C(19)-F(8A)	1.240(12)
C(19)-F(9A)	1.242(13)
C(19)-F(8)	1.296(10)
C(19)-F(9)	1.297(8)
C(19)-F(7)	1.369(10)
C(19)-F(7A)	1.430(13)
C(20)-F(10)	1.297(7)
C(20)-F(11)	1.304(6)
C(20)-F(12)	1.361(8)
C(21)-C(26)	1.377(6)
C(21)-C(22)	1.398(6)
C(22)-C(23)	1.391(6)
C(22)-H(22)	0.9500
C(23)-C(24)	1.381(7)
C(23)-C(27)	1.504(7)
C(24)-C(25)	1.377(7)
C(24)-H(24)	0.9500
C(25)-C(26)	1.386(6)
C(25)-C(28)	1.503(7)
C(26)-H(26)	0.9500

C(27)-F(15A)	1.189(17)
C(27)-F(13)	1.267(9)
C(27)-F(14)	1.328(9)
C(27)-F(13A)	1.342(16)
C(27)-F(14A)	1.342(15)
C(27)-F(15)	1.375(10)
C(28)-F(16)	1.299(6)
C(28)-F(17)	1.333(6)
C(28)-F(18)	1.334(6)
C(29)-C(34)	1.378(6)
C(29)-C(30)	1.380(6)
C(30)-C(31)	1.397(6)
C(30)-H(30)	0.9500
C(31)-C(32)	1.379(6)
C(31)-C(35)	1.488(6)
C(32)-C(33)	1.367(6)
C(32)-H(32)	0.9500
C(33)-C(34)	1.396(6)
C(33)-C(36)	1.501(6)
C(34)-H(34)	0.9500
C(35)-F(19)	1.312(6)
C(35)-F(21)	1.323(6)
C(35)-F(20)	1.329(7)
C(36)-F(23)	1.305(6)
C(36)-F(22)	1.316(6)
C(36)-F(24)	1.322(7)
C(37)-H(37A)	0.9800
C(37)-H(37B)	0.9800
C(37)-H(37C)	0.9800
C(38)-H(38A)	0.9800
C(38)-H(38B)	0.9800
C(38)-H(38C)	0.9800
C(2)-O(1)-H(1A)	109.5
O(3)-C(1)-C(21)	105.1(3)
O(3)-C(1)-C(29)	110.1(3)

C(21)-C(1)-C(29)	111.0(3)
O(3)-C(1)-C(2)	109.9(3)
C(21)-C(1)-C(2)	108.9(3)
C(29)-C(1)-C(2)	111.6(3)
C(3)-O(2)-H(2A)	109.5
O(1)-C(2)-C(3)	108.2(3)
O(1)-C(2)-C(1)	108.0(3)
C(3)-C(2)-C(1)	112.4(3)
O(1)-C(2)-H(2)	109.4
C(3)-C(2)-H(2)	109.4
C(1)-C(2)-H(2)	109.4
C(37)-O(3)-C(1)	117.9(3)
O(2)-C(3)-C(2)	110.2(3)
O(2)-C(3)-C(4)	110.6(3)
C(2)-C(3)-C(4)	111.6(3)
O(2)-C(3)-H(3)	108.1
C(2)-C(3)-H(3)	108.1
C(4)-C(3)-H(3)	108.1
C(38)-O(4)-C(4)	118.3(3)
O(4)-C(4)-C(13)	105.2(3)
O(4)-C(4)-C(5)	109.7(3)
C(13)-C(4)-C(5)	111.3(3)
O(4)-C(4)-C(3)	108.4(3)
C(13)-C(4)-C(3)	110.2(3)
C(5)-C(4)-C(3)	111.7(3)
C(10)-C(5)-C(6)	118.7(3)
C(10)-C(5)-C(4)	122.9(3)
C(6)-C(5)-C(4)	118.1(3)
C(7)-C(6)-C(5)	120.0(4)
C(7)-C(6)-H(6)	120.0
C(5)-C(6)-H(6)	120.0
C(8)-C(7)-C(6)	121.0(4)
C(8)-C(7)-C(11)	120.5(4)
C(6)-C(7)-C(11)	118.5(4)
C(7)-C(8)-C(9)	119.3(4)
C(7)-C(8)-H(8)	120.4

C(9)-C(8)-H(8)	120.4
C(8)-C(9)-C(10)	120.6(4)
C(8)-C(9)-C(12)	119.9(3)
C(10)-C(9)-C(12)	119.5(4)
C(9)-C(10)-C(5)	120.4(4)
C(9)-C(10)-H(10)	119.8
C(5)-C(10)-H(10)	119.8
F(2)-C(11)-F(1)	105.5(4)
F(2)-C(11)-F(3)	108.6(4)
F(1)-C(11)-F(3)	104.6(4)
F(2)-C(11)-C(7)	113.4(4)
F(1)-C(11)-C(7)	113.4(4)
F(3)-C(11)-C(7)	110.8(4)
F(5)-C(12)-F(4)	107.0(4)
F(5)-C(12)-F(6)	104.1(4)
F(4)-C(12)-F(6)	104.1(4)
F(5)-C(12)-C(9)	114.5(4)
F(4)-C(12)-C(9)	113.4(4)
F(6)-C(12)-C(9)	112.8(4)
C(14)-C(13)-C(18)	118.8(4)
C(14)-C(13)-C(4)	121.0(3)
C(18)-C(13)-C(4)	120.2(3)
C(13)-C(14)-C(15)	119.9(4)
C(13)-C(14)-H(14)	120.0
C(15)-C(14)-H(14)	120.0
C(16)-C(15)-C(14)	121.0(4)
C(16)-C(15)-C(19)	120.2(4)
C(14)-C(15)-C(19)	118.7(4)
C(15)-C(16)-C(17)	119.5(4)
C(15)-C(16)-H(16)	120.2
C(17)-C(16)-H(16)	120.2
C(16)-C(17)-C(18)	119.5(4)
C(16)-C(17)-C(20)	121.4(4)
C(18)-C(17)-C(20)	119.1(4)
C(13)-C(18)-C(17)	121.1(4)
C(13)-C(18)-H(18)	119.5

C(17)-C(18)-H(18)	119.5
F(8A)-C(19)-F(9A)	112.4(12)
F(8)-C(19)-F(9)	108.1(8)
F(8)-C(19)-F(7)	105.1(9)
F(9)-C(19)-F(7)	103.3(8)
F(8A)-C(19)-F(7A)	101.6(12)
F(9A)-C(19)-F(7A)	104.3(11)
F(8A)-C(19)-C(15)	114.1(7)
F(9A)-C(19)-C(15)	116.8(6)
F(8)-C(19)-C(15)	114.2(6)
F(9)-C(19)-C(15)	114.6(5)
F(7)-C(19)-C(15)	110.6(5)
F(7A)-C(19)-C(15)	105.6(6)
F(10)-C(20)-F(11)	109.7(5)
F(10)-C(20)-F(12)	102.3(5)
F(11)-C(20)-F(12)	106.2(5)
F(10)-C(20)-C(17)	112.9(5)
F(11)-C(20)-C(17)	113.6(5)
F(12)-C(20)-C(17)	111.3(4)
C(26)-C(21)-C(22)	118.7(4)
C(26)-C(21)-C(1)	120.6(3)
C(22)-C(21)-C(1)	120.5(3)
C(23)-C(22)-C(21)	119.9(4)
C(23)-C(22)-H(22)	120.0
C(21)-C(22)-H(22)	120.0
C(24)-C(23)-C(22)	120.7(4)
C(24)-C(23)-C(27)	120.0(4)
C(22)-C(23)-C(27)	119.3(4)
C(25)-C(24)-C(23)	119.1(4)
C(25)-C(24)-H(24)	120.4
C(23)-C(24)-H(24)	120.4
C(24)-C(25)-C(26)	120.6(4)
C(24)-C(25)-C(28)	120.4(4)
C(26)-C(25)-C(28)	119.0(4)
C(21)-C(26)-C(25)	120.9(4)
C(21)-C(26)-H(26)	119.6

C(25)-C(26)-H(26)	119.6
F(13)-C(27)-F(14)	108.6(8)
F(15A)-C(27)-F(13A)	103.8(15)
F(15A)-C(27)-F(14A)	113.6(16)
F(13A)-C(27)-F(14A)	101.9(14)
F(13)-C(27)-F(15)	111.4(8)
F(14)-C(27)-F(15)	99.6(8)
F(15A)-C(27)-C(23)	119.6(9)
F(13)-C(27)-C(23)	114.7(6)
F(14)-C(27)-C(23)	111.4(5)
F(13A)-C(27)-C(23)	107.4(8)
F(14A)-C(27)-C(23)	108.7(8)
F(15)-C(27)-C(23)	110.1(5)
F(16)-C(28)-F(17)	105.5(4)
F(16)-C(28)-F(18)	109.0(4)
F(17)-C(28)-F(18)	104.2(5)
F(16)-C(28)-C(25)	114.1(4)
F(17)-C(28)-C(25)	111.8(4)
F(18)-C(28)-C(25)	111.6(4)
C(34)-C(29)-C(30)	119.1(3)
C(34)-C(29)-C(1)	117.7(3)
C(30)-C(29)-C(1)	123.1(3)
C(29)-C(30)-C(31)	120.4(4)
C(29)-C(30)-H(30)	119.8
С(31)-С(30)-Н(30)	119.8
C(32)-C(31)-C(30)	120.2(4)
C(32)-C(31)-C(35)	119.6(4)
C(30)-C(31)-C(35)	120.2(4)
C(33)-C(32)-C(31)	119.4(4)
C(33)-C(32)-H(32)	120.3
C(31)-C(32)-H(32)	120.3
C(32)-C(33)-C(34)	120.7(4)
C(32)-C(33)-C(36)	121.0(4)
C(34)-C(33)-C(36)	118.2(4)
C(29)-C(34)-C(33)	120.2(4)
C(29)-C(34)-H(34)	119.9

C(33)-C(34)-H(34)	119.9
F(19)-C(35)-F(21)	109.5(5)
F(19)-C(35)-F(20)	103.6(5)
F(21)-C(35)-F(20)	102.2(4)
F(19)-C(35)-C(31)	114.4(4)
F(21)-C(35)-C(31)	113.4(4)
F(20)-C(35)-C(31)	112.6(4)
F(23)-C(36)-F(22)	108.8(5)
F(23)-C(36)-F(24)	105.5(5)
F(22)-C(36)-F(24)	105.0(4)
F(23)-C(36)-C(33)	112.7(4)
F(22)-C(36)-C(33)	112.7(4)
F(24)-C(36)-C(33)	111.6(4)
O(3)-C(37)-H(37A)	109.5
O(3)-C(37)-H(37B)	109.5
H(37A)-C(37)-H(37B)	109.5
O(3)-C(37)-H(37C)	109.5
H(37A)-C(37)-H(37C)	109.5
H(37B)-C(37)-H(37C)	109.5
O(4)-C(38)-H(38A)	109.5
O(4)-C(38)-H(38B)	109.5
H(38A)-C(38)-H(38B)	109.5
O(4)-C(38)-H(38C)	109.5
H(38A)-C(38)-H(38C)	109.5
H(38B)-C(38)-H(38C)	109.5

Tabelle 41: Anisotroper Verschiebungsparameter ($A \land 2 x 10 \land 3$) für **46d**. Der anisotrope Verschiebungsfaktor Exponent hatdie Form: -2 pi \land 2 [h \land 2 a * \land 2 U11 + ... + 2 h k a * b * U12].

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O (1)	40(2)	34(2)	27(1)	-5(1)	-1(1)	-7(1)
C(1)	25(2)	22(2)	24(2)	-3(1)	-4(1)	1(1)
O(2)	29(1)	33(2)	40(2)	1(1)	-2(1)	3(1)
C(2)	23(2)	24(2)	28(2)	-2(1)	2(1)	-2(1)
O(3)	28(1)	27(1)	34(1)	-2(1)	-6(1)	-1(1)
C(3)	27(2)	22(2)	26(2)	0(1)	-2(2)	1(2)
O(4)	26(1)	26(1)	26(1)	-1(1)	-2(1)	2(1)

C(4)	26(2)	21(2)	27(2)	4(1)	0(2)	2(2)
C(5)	25(2)	24(2)	27(2)	0(2)	-1(2)	-2(2)
C(6)	30(2)	28(2)	27(2)	2(2)	-3(2)	-1(2)
C(7)	30(2)	27(2)	32(2)	6(2)	-4(2)	-3(2)
C(8)	34(2)	22(2)	36(2)	2(2)	-7(2)	0(2)
C(9)	30(2)	24(2)	33(2)	3(2)	-5(2)	4(2)
C(10)	32(2)	28(2)	29(2)	4(2)	0(2)	-1(2)
C(11)	37(2)	30(2)	45(2)	5(2)	3(2)	-6(2)
F(1)	86(2)	33(1)	102(3)	17(2)	44(2)	-4(2)
F(2)	116(3)	77(2)	36(2)	-2(2)	19(2)	-51(2)
F(3)	36(2)	113(3)	91(3)	52(2)	9(2)	-4(2)
C(12)	44(2)	28(2)	42(2)	-1(2)	4(2)	4(2)
F(4)	110(3)	46(2)	58(2)	4(1)	17(2)	46(2)
F(5)	92(3)	43(2)	97(3)	-9(2)	60(2)	-3(2)
F(6)	80(2)	106(3)	57(2)	-43(2)	-9(2)	21(2)
C(13)	32(2)	20(2)	26(2)	3(1)	3(2)	-2(2)
C(14)	37(2)	31(2)	29(2)	1(2)	-1(2)	0(2)
C(15)	45(2)	37(2)	27(2)	6(2)	-7(2)	0(2)
C(16)	55(3)	37(2)	28(2)	-3(2)	-9(2)	3(2)
C(17)	50(3)	36(2)	28(2)	1(2)	1(2)	7(2)
C(18)	37(2)	27(2)	22(2)	3(2)	0(2)	4(2)
C(19)	68(4)	59(3)	36(3)	-2(2)	-19(2)	6(3)
F(7)	58(4)	196(10)	79(5)	29(6)	-28(4)	6(5)
F(8)	130(8)	59(4)	131(8)	33(5)	-75(7)	8(5)
F(9)	112(7)	122(8)	56(4)	-41(5)	-52(4)	45(6)
F(7A)	101(8)	139(11)	56(6)	30(7)	-26(5)	9(8)
F(8A)	79(8)	88(7)	127(11)	-2(8)	-53(8)	-27(6)
F(9A)	88(8)	104(10)	64(7)	-26(7)	-42(6)	49(7)
C(20)	78(4)	50(3)	36(3)	-15(2)	-10(2)	23(3)
F(10)	142(4)	79(2)	70(2)	-3(2)	1(2)	69(3)
F(11)	98(3)	88(3)	57(2)	-38(2)	-12(2)	40(2)
F(12)	55(2)	105(3)	125(3)	-43(3)	2(2)	17(2)
C(21)	26(2)	25(2)	25(2)	4(2)	3(2)	-1(2)
C(22)	31(2)	36(2)	30(2)	-1(2)	3(2)	-5(2)
C(23)	30(2)	48(3)	36(2)	0(2)	0(2)	-7(2)
C(24)	25(2)	53(3)	43(2)	4(2)	7(2)	7(2)

C(25)	36(2)	38(2)	33(2)	2(2)	7(2)	4(2)
C(26)	28(2)	31(2)	28(2)	3(2)	4(2)	-1(2)
C(27)	30(3)	89(4)	61(3)	-18(3)	-2(2)	-1(3)
F(13)	36(3)	138(7)	155(9)	-62(7)	-23(5)	10(4)
F(14)	63(4)	166(9)	61(3)	-12(4)	-22(3)	-38(5)
F(15)	82(4)	79(4)	104(6)	4(4)	-32(4)	-45(3)
F(13A)	93(10)	117(11)	93(10)	26(9)	-64(9)	-34(9)
F(14A)	28(6)	114(10)	64(7)	0(7)	4(5)	-33(6)
F(15A)	70(8)	89(10)	126(13)	-36(10)	-35(9)	1(7)
C(28)	43(3)	48(3)	47(3)	-1(2)	12(2)	6(2)
F(16)	52(2)	73(2)	120(3)	-36(2)	14(2)	21(2)
F(17)	87(2)	49(2)	86(2)	-19(2)	22(2)	-4(2)
F(18)	153(4)	68(2)	45(2)	-20(2)	-5(2)	34(2)
C(29)	28(2)	23(2)	30(2)	0(2)	2(2)	-1(2)
C(30)	34(2)	23(2)	31(2)	1(2)	1(2)	-4(2)
C(31)	34(2)	25(2)	39(2)	-4(2)	2(2)	0(2)
C(32)	34(2)	23(2)	47(2)	4(2)	1(2)	-1(2)
C(33)	41(2)	28(2)	37(2)	5(2)	2(2)	-5(2)
C(34)	31(2)	28(2)	31(2)	-3(2)	3(2)	-3(2)
C(35)	54(3)	20(2)	58(3)	-4(2)	16(2)	0(2)
F(19)	139(4)	42(2)	101(3)	-10(2)	83(3)	-9(2)
F(20)	107(3)	94(3)	78(3)	-50(2)	19(2)	-9(2)
F(21)	113(3)	90(3)	87(3)	-8(2)	15(2)	64(3)
C(36)	64(3)	33(2)	44(3)	7(2)	12(2)	-13(2)
F(22)	97(3)	75(2)	41(2)	19(2)	-3(2)	-28(2)
F(23)	197(5)	36(2)	93(3)	17(2)	69(3)	-7(2)
F(24)	61(2)	154(4)	65(2)	31(2)	14(2)	-42(2)
C(37)	31(2)	38(2)	36(2)	1(2)	-4(2)	1(2)
C(38)	40(2)	34(2)	30(2)	-8(2)	-7(2)	6(2)

 Tabelle 42: Wasserstoff-Koordinaten (x 10 ^ 4) und isotropen Verschiebung sparameter (A ^ 2 x 10 ^ 3) für 46d.

	X	у	Z	U(eq)
H(1A)	7907	7308	2551	51
H(2A)	8671	5740	2293	51
H(2)	6888	6877	1919	30

H(3)	7456	5515	1306	30
H(6)	6020	4228	3093	34
H(8)	6817	1984	2298	37
H(10)	7767	4164	1474	35
H(14)	7998	5071	3287	39
H(16)	7052	6797	4638	48
H(18)	5706	6450	2850	34
H(22)	9463	7678	1491	39
H(24)	11194	6000	580	48
H(26)	8416	5875	253	35
H(30)	6964	8197	1963	35
H(32)	7474	10409	995	41
H(34)	8376	8202	195	36
H(37A)	5969	6820	995	53
H(37B)	5934	6662	193	53
H(37C)	6200	7576	482	53
H(38A)	5998	5119	1042	52
H(38B)	4958	5334	1281	52
H(38C)	5464	4497	1552	52

Tabelle 43: Torsionswinkel [deg] für 46d.

O(3)-C(1)-C(2)-O(1)	174.2(3)
C(21)-C(1)-C(2)-O(1)	59.5(4)
C(29)-C(1)-C(2)-O(1)	-63.4(4)
O(3)-C(1)-C(2)-C(3)	54.9(4)
C(21)-C(1)-C(2)-C(3)	-59.8(4)
C(29)-C(1)-C(2)-C(3)	177.4(3)
C(21)-C(1)-O(3)-C(37)	-172.6(3)
C(29)-C(1)-O(3)-C(37)	-53.0(4)
C(2)-C(1)-O(3)-C(37)	70.3(4)
O(1)-C(2)-C(3)-O(2)	-28.0(4)
C(1)-C(2)-C(3)-O(2)	91.2(4)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	95.4(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-145.5(3)
C(38)-O(4)-C(4)-C(13)	-162.3(3)

C(38)-O(4)-C(4)-C(5)	-42.4(4)
C(38)-O(4)-C(4)-C(3)	79.9(4)
O(2)-C(3)-C(4)-O(4)	-174.1(3)
C(2)-C(3)-C(4)-O(4)	62.7(4)
O(2)-C(3)-C(4)-C(13)	71.2(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(13)	-51.9(4)
O(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-53.1(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-176.2(3)
O(4)-C(4)-C(5)-C(10)	103.2(4)
C(13)-C(4)-C(5)-C(10)	-140.7(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	-17.1(5)
O(4)-C(4)-C(5)-C(6)	-70.8(4)
C(13)-C(4)-C(5)-C(6)	45.4(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	169.0(3)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	-1.0(6)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	173.1(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.8(6)
C(5)-C(6)-C(7)-C(11)	-177.8(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.2(6)
C(11)-C(7)-C(8)-C(9)	178.4(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-0.1(6)
C(7)-C(8)-C(9)-C(12)	-178.5(4)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	-0.2(6)
C(12)-C(9)-C(10)-C(5)	178.2(4)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	0.8(6)
C(4)-C(5)-C(10)-C(9)	-173.1(4)
C(8)-C(7)-C(11)-F(2)	130.7(4)
C(6)-C(7)-C(11)-F(2)	-50.6(5)
C(8)-C(7)-C(11)-F(1)	10.5(6)
C(6)-C(7)-C(11)-F(1)	-170.9(4)
C(8)-C(7)-C(11)-F(3)	-106.9(5)
C(6)-C(7)-C(11)-F(3)	71.8(5)
C(8)-C(9)-C(12)-F(5)	-164.9(4)
C(10)-C(9)-C(12)-F(5)	16.6(6)
C(8)-C(9)-C(12)-F(4)	-41.7(6)
C(10)-C(9)-C(12)-F(4)	139.9(4)

C(8)-C(9)-C(12)-F(6)	76.3(5)
C(10)-C(9)-C(12)-F(6)	-102.2(5)
O(4)-C(4)-C(13)-C(14)	169.3(3)
C(5)-C(4)-C(13)-C(14)	50.4(5)
C(3)-C(4)-C(13)-C(14)	-74.1(4)
O(4)-C(4)-C(13)-C(18)	-13.3(4)
C(5)-C(4)-C(13)-C(18)	-132.1(4)
C(3)-C(4)-C(13)-C(18)	103.4(4)
C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	-2.8(6)
C(4)-C(13)-C(14)-C(15)	174.6(4)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	2.1(6)
C(13)-C(14)-C(15)-C(19)	-179.7(4)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-0.1(7)
C(19)-C(15)-C(16)-C(17)	-178.2(5)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-1.1(7)
C(15)-C(16)-C(17)-C(20)	176.7(5)
C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	1.6(6)
C(4)-C(13)-C(18)-C(17)	-175.9(4)
C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	0.3(6)
C(20)-C(17)-C(18)-C(13)	-177.5(4)
C(16)-C(15)-C(19)-F(8A)	-55.8(14)
C(14)-C(15)-C(19)-F(8A)	126.1(13)
C(16)-C(15)-C(19)-F(9A)	170.3(12)
C(14)-C(15)-C(19)-F(9A)	-7.9(14)
C(16)-C(15)-C(19)-F(8)	121.7(10)
C(14)-C(15)-C(19)-F(8)	-56.4(11)
C(16)-C(15)-C(19)-F(9)	-3.8(11)
C(14)-C(15)-C(19)-F(9)	178.0(9)
C(16)-C(15)-C(19)-F(7)	-120.0(8)
C(14)-C(15)-C(19)-F(7)	61.8(9)
C(16)-C(15)-C(19)-F(7A)	54.9(10)
C(14)-C(15)-C(19)-F(7A)	-123.2(9)
C(16)-C(17)-C(20)-F(10)	130.8(5)
C(18)-C(17)-C(20)-F(10)	-51.3(7)
C(16)-C(17)-C(20)-F(11)	5.2(8)
C(18)-C(17)-C(20)-F(11)	-177.0(5)

C(16)-C(17)-C(20)-F(12)	-114.7(5)
C(18)-C(17)-C(20)-F(12)	63.1(6)
O(3)-C(1)-C(21)-C(26)	-20.6(4)
C(29)-C(1)-C(21)-C(26)	-139.6(4)
C(2)-C(1)-C(21)-C(26)	97.2(4)
O(3)-C(1)-C(21)-C(22)	164.6(3)
C(29)-C(1)-C(21)-C(22)	45.6(5)
C(2)-C(1)-C(21)-C(22)	-77.6(4)
C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	-0.8(6)
C(1)-C(21)-C(22)-C(23)	174.1(4)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.7(7)
C(21)-C(22)-C(23)-C(27)	-179.0(4)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	0.6(7)
C(27)-C(23)-C(24)-C(25)	178.9(5)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	1.1(7)
C(23)-C(24)-C(25)-C(28)	-177.5(4)
C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	2.5(6)
C(1)-C(21)-C(26)-C(25)	-172.4(4)
C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	-2.6(6)
C(28)-C(25)-C(26)-C(21)	175.9(4)
C(24)-C(23)-C(27)-F(15A)	170.6(19)
C(22)-C(23)-C(27)-F(15A)	-11(2)
C(24)-C(23)-C(27)-F(13)	-1.7(12)
C(22)-C(23)-C(27)-F(13)	176.7(10)
C(24)-C(23)-C(27)-F(14)	-125.5(9)
C(22)-C(23)-C(27)-F(14)	52.9(10)
C(24)-C(23)-C(27)-F(13A)	-71.6(16)
C(22)-C(23)-C(27)-F(13A)	106.7(16)
C(24)-C(23)-C(27)-F(14A)	37.9(12)
C(22)-C(23)-C(27)-F(14A)	-143.7(11)
C(24)-C(23)-C(27)-F(15)	125.0(7)
C(22)-C(23)-C(27)-F(15)	-56.6(8)
C(24)-C(25)-C(28)-F(16)	0.2(7)
C(26)-C(25)-C(28)-F(16)	-178.4(4)
C(24)-C(25)-C(28)-F(17)	119.8(5)
C(26)-C(25)-C(28)-F(17)	-58.7(6)

C(24)-C(25)-C(28)-F(18)	-123.9(5)
C(26)-C(25)-C(28)-F(18)	57.5(6)
O(3)-C(1)-C(29)-C(34)	-68.9(4)
C(21)-C(1)-C(29)-C(34)	47.1(5)
C(2)-C(1)-C(29)-C(34)	168.8(3)
O(3)-C(1)-C(29)-C(30)	107.2(4)
C(21)-C(1)-C(29)-C(30)	-136.8(4)
C(2)-C(1)-C(29)-C(30)	-15.2(5)
C(34)-C(29)-C(30)-C(31)	-1.5(6)
C(1)-C(29)-C(30)-C(31)	-177.5(4)
C(29)-C(30)-C(31)-C(32)	0.2(6)
C(29)-C(30)-C(31)-C(35)	-179.9(4)
C(30)-C(31)-C(32)-C(33)	0.9(6)
C(35)-C(31)-C(32)-C(33)	-179.1(4)
C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	-0.6(7)
C(31)-C(32)-C(33)-C(36)	-178.3(4)
C(30)-C(29)-C(34)-C(33)	1.7(6)
C(1)-C(29)-C(34)-C(33)	178.0(4)
C(32)-C(33)-C(34)-C(29)	-0.7(6)
C(36)-C(33)-C(34)-C(29)	177.0(4)
C(32)-C(31)-C(35)-F(19)	170.1(5)
C(30)-C(31)-C(35)-F(19)	-9.8(7)
C(32)-C(31)-C(35)-F(21)	43.5(6)
C(30)-C(31)-C(35)-F(21)	-136.4(5)
C(32)-C(31)-C(35)-F(20)	-71.9(6)
C(30)-C(31)-C(35)-F(20)	108.1(5)
C(32)-C(33)-C(36)-F(23)	-1.2(8)
C(34)-C(33)-C(36)-F(23)	-179.0(5)
C(32)-C(33)-C(36)-F(22)	-124.8(5)
C(34)-C(33)-C(36)-F(22)	57.4(6)
C(32)-C(33)-C(36)-F(24)	117.2(5)
C(34)-C(33)-C(36)-F(24)	-60.5(6)
Bioorganische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität im Forschungszentrum Jülich

Band 28 Neue Allylboronsäureester zur Synthese von enantiomerenreinen Homoallylalkoholen M. Brauns (2017), 280 pp ISBN: 978-3-95806-247-4

Band 29

Oxidoreduktasen als vielseitige Katalysatoren in der organischen Synthese C. Holec (2018), 294 pp ISBN: 978-3-95806-292-4

Band 30 Neue lichtgesteuerte Werkzeuge für biotechnologische und biosynthetische Anwendungen C. Bier (2018), 365 pp ISBN: 978-3-95806-318-1

Band 31 **Development and Characterisation of Galactosynthases for Application in Organic Synthesis** B. W. Berntsson (2018), xvi, 226, A-1 – B-5 pp ISBN: 978-3-95806-321-1

Band 32

Lichtregulierte Genexpression mittels photolabil geschützter Effektormoleküle in Saccharomyces cerevisiae

P. M. Kusen (2018), 215 pp ISBN: 978-3-95806-322-8

Band 33 α,β -Ungesättigte δ -Lactone als Schlüsselbausteine für die Synthese von Isocumarinen und Naphthopyranonen – Neue Wirkstoffkandidaten und theoretische Betrachtungen – A. Weber (2018), 340 pp ISBN: 978-3-95806-325-9

Band 34 Methoden zur Herstellung von Prodigininen als Wirkstoffe – Eine farbenfrohe Brücke zwischen Chemie und Biologie A. S. Klein (2018), IX, 265 pp ISBN: 978-3-95806-343-3

Band 35 **Ammoniumylide in der asymmetrischen Organokatalyse** L. Öhler (2019), V, 377 pp ISBN: 978-3-95806-407-2 Bioorganische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität im Forschungszentrum Jülich

Band 36 Enantioselektive Totalsynthese von Altersolanolen B. Mechsner (2019), I, V, 311 pp ISBN: 978-3-95806-412-6

Band 37 Glycosynthases – tuning glycosidase activity towards glycoside diversification and synthesis M. R. Hayes (2019), VI, 225 pp ISBN: 978-3-95806-441-6

Band 38 **Chemoenzymatische Synthesemethoden – Zugang zur duftenden Welt der Chemie und darüber hinaus** C. Kumru (2019), V, 338 pp ISBN: 978-3-95806-446-1

Band 39 Oxidoreduktasen für die Bereitstellung von Schlüsselbausteinen der Natur- und Wirkstoffsynthese R. Krug (2020), 216 pp

ISBN: 978-3-95806-454-6

Band 40 Die farbenfrohe Welt der Prodiginine – Neue Enzyme für die Synthese bioaktiver Naturstoffderivate

H. U. C. Braß (2021), IX, 349 pp ISBN: 978-3-95806-523-9

Band 41 Oxidoreduktasen: Von neuen Biokatalysatoren bis zum fertigen Naturstoff D. Dickmann (2021), 274 pp ISBN: 978-3-95806-573-4

Band 42 **Chemie ohne Grenzen – Biokatalysatoren und Bororganyle als wertvolle Hilfsmittel für die zielmolekülorientierte, enantioselektive Synthese** M. R. Mantel (2021), 487 pp ISBN: 978-3-95806-585-7

Bioorganische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Forschungszentrum Jülich

Herausgegeben von Jörg Pietruszka

Enzyme sind in der organischen Synthesechemie angekommen. Die mannigfaltigen Vorteile der Biokatalysatoren – sei es Selektivität, Nachhaltigkeit oder einfach Anwendbarkeit – begründen ihren Erfolgszug bis hin in die großtechnische Anwendung. Aufbauend auf der rasanten und erfolgreichen Entwicklung des Feldes können neue, progressive Laborsynthesevorhaben gedacht und damit Konzepte zur Reduktion von Müll, Zeit und Gefahrenpotential realisiert werden. Insbesondere die Kombination mit und in neuen organokatalytischen Eintopfverfahren stellt dabei eine Plattform bereit, welche wegweisend die Herangehensweise an den Feinchemikalienzugang für z. B. die Totalsynthese zu verändern vermag.

In der erfolgreichen organischen Synthesechemie lautete das Motto jedoch "kein Konzept für alle Fälle", und so kann auch Altbewährtes die Grundlage des Fortschrittes bilden. Warum also nicht einmal der traditionellen Borchemie etwas Aufmerksamkeit widmen und mit ein paar spannenden Synthesegeschichten ganz plötzlich jahrzehnte-bewährten Allylierungsreagenzien zu neuer Reaktivität verhelfen?

Band 42 ISBN 978-3-95806-585-7