

STEREOSELEKTIVE RADIKALREDUKTIONEN
DURCH KATALYSATORKONTROLLIERTEN
WASSERSTOFFATOMTRANSFER

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Regine Mika

aus Bonn

Bonn

2024

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Betreuer/Gutachter: Prof. Dr. Andreas Gansäuer
Gutachter: Prof. Dr. Sigurd Höger
Tag der Promotion: 23.02.2024
Erscheinungsjahr: 2024

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2019 bis Oktober 2023 am Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter der Leitung von *Prof. Dr. Andreas Gansäuer* angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Titanocene(III)-Catalyzed Precision Deuteration of Epoxides

D. Schwarz G. Henriques, E. Rojo-Wiechel, S. Klare, **R. Mika**, S. Höthker, J. H. Schacht, N. Schmickler, A. Gansäuer, *Angew. Chem.* **2022**, *134*, e202114198; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202114198.

DOI: 10.1002/ange.202114198 und 10.1002/anie.202114198

Converging Stereodivergent Reactions: Highly Stereoselective Formal anti-Markovnikov Addition of H₂O to Mixtures of Olefins

S. Höthker, **R. Mika**, H. Goli, A. Gansäuer, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301031.

DOI: 10.1002/chem.202301031

A Flexible Synthesis of Polypropionates via Diastereodivergent Reductive Ring-Opening of Trisubstituted Secondary Glycidols

K. Pieper, R. Bleith, C. Köhler, **R. Mika**, A. Gansäuer, *Angew. Chem.* **2024**, *136*, e202317525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202317525.

DOI: 10.1002/ange.202317525 und 10.1002/anie.202317525

„ENTSCHLEIERUNG DER WAHRHEIT IST OHNE DIVERGENZ DER MEINUNGEN
NICHT DENKBAR, WEIL DIE WAHRHEIT NICHT IN IHREM GANZEN UMFANG, AUF
EINMAL, UND VON ALLEN ZUGLEICH, ERKANNT WIRD. JEDER SCHRITT, DER
DEN NATURFORSCHER SEINEM ZIELE ZU NÄHERN SCHEINT, FÜHRT IHN AN DEN
EINGANG NEUER LABYRINTHE.“

Alexander von Humboldt, Berlin **1828**

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Nachhaltigkeit chemischer Reaktionen	3
1.1.1	Bedeutung der Katalyse für die „Grüne Chemie“	6
1.1.2	Klick-Chemie aus dem Blickwinkel der „Grünen Chemie“	8
1.2	Regioselektivität der Alkoholsynthese	11
1.3	Epoxide als attraktive Intermediate	13
1.3.1	Epoxidöffnung mit Cp_2TiX	14
1.3.2	HAT-Reagenzien	18
1.4	Cp_2TiH in der Katalyse	23
1.4.1	Dehydropolymerisation von Silanen	23
1.4.2	Reduktion von Iminen und Enaminen	24
1.4.3	Reduktion von Estern	27
1.4.4	Reduktion von Ketonen	29
1.5	Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von Epoxiden	34
1.5.1	Stereoselektive Wasserstoffatomübertragung	37
1.5.2	Generationen der Cp_2TiH -Generierung	39
1.5.3	PMHS als nachhaltiges Reduktionsmittel	41
1.6	1,3-Diolstrukturen in der organischen Chemie	45
1.6.1	Polyketide als wichtige Wirkstoffe	45
1.6.2	Synthesewege von 1,3-Diolen	48
1.6.2.1	C–C-Bindungsknüpfung	49
1.6.2.2	Die Aldolreaktion als Spezialfall der C–C-Bindungsknüpfung	51
1.6.2.3	Stereoselektive Reduktionen	53
1.7	Regio- und stereoselektive Ringöffnung von Epoxiden	55
1.7.1	Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung	57
1.8	Deuterium in der organischen Synthese	60
1.8.1	Synthese deuterierter Verbindungen	62
2	Zielsetzung dieser Arbeit	64
3	Eigene Arbeiten	66
3.1	Titanocen-katalysierte Präzisionsdeuterierung von Epoxiden	66

3.1.1	Vorhergehende Arbeiten zur Titanocen-katalysierten Deuteriosilylierung	66
3.1.2	Auf dem Weg zu einer optimierten Präzisionsdeuterierung	70
3.2	Konvergenz stereodivergener Reaktionen	77
3.3	Stereodivergente Synthese von 1,3-Diolen mit Stereotriaden	90
3.3.1	Modellstudie zur Entwicklung einer Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung von Epoxyalkoholen	92
3.3.1.1	Substratsynthese der Epoxyalkohole	99
3.3.2	Stereodivergente Synthese von Polypropionat-Bausteinen.....	100
3.3.2.1	Iterative Polypropionatsynthese mit Fluorid-katalysierter Hydrosilylierung ..	103
3.3.2.2	Iterative Polypropionatsynthese mit Titanocen-katalysierter Hydrosilylierung	106
3.3.2.3	Anwendung der Hydrosilylierung von Epoxiden in der Naturstoffsynthese ...	117
4	Zusammenfassung.....	120
5	Experimenteller Teil	125
5.1	Allgemeine Arbeitsweise.....	125
5.2	Instrumente und Analytik.....	125
5.2.1	Chromatographie	125
5.2.2	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)	126
5.2.3	Kernresonanz-Spektroskopie.....	126
5.2.4	Infrarotspektroskopie.....	126
5.2.5	Massenspektrometrie	127
5.2.6	Polarimetrie	127
5.3	Reagenzien und Lösungsmittel	127
5.3.1	Reagenzien	127
5.3.2	Katalysatoren	127
5.3.3	BenzylMgBr-Lösung ^[190]	128
5.3.4	Lösungsmittel.....	128
5.4	Allgemeine Arbeitsvorschriften	130
5.4.1	Benzylaktivierung und Hydro- / Deuteriosilylierung von Epoxiden (AAV I)	130
5.4.1.1	–mit RSiH_3 / RSiD_3 als terminales HAT-Reagenz (AAV Ia) ^[96]	130
5.4.1.2	–mit PMHS als terminales HAT-Reagenz (AAV Ib) ^[104]	130
5.4.2	Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung von Epoxiden (AAV II) ^[138,161]	131

5.4.3	Silyl-Schützung (AAV III)	131
5.4.3.1	–mit Imidazol als Aktivierungsreagenz (AAV IIIa)	131
5.4.3.2	–mit NEt_3 als Aktivierungsreagenz (AAV IIIb)	132
5.4.4	Benzyl-Schützung (AAV IV)	132
5.4.5	<i>Wittig</i> -Olefinierung von Acetophenonen (AAV V)	133
5.4.6	Epoxidierung von Alkenen mit <i>m</i> CPBS (AAV VI)	133
5.4.7	<i>Matteson</i> -Epoxidierung (AAV VII) ^[177]	134
5.4.8	Enantioselektive <i>Shi</i> -Epoxidierung (AAV VIII) ^[34]	134
5.4.9	<i>Lemieux-Johnson</i> -Oxidation und NaBH_4 -Reduktion (AAV IX) ^[191]	135
5.5	Epoxid-Hydrosilylierung mit „festem Wasserstoff“	136
5.6	Titanocen-katalysierte Deuterosilylierung ^[96]	139
5.6.1	Synthese von Silanen	146
5.7	Synthese enantiomerenreiner <i>anti-Markovnikov</i> -Alkohole	150
5.7.1	Synthese der Olefine	150
5.7.2	Synthese der Epoxide	154
5.7.3	Stereoselektive Synthese der Alkohole	159
5.8	Synthese von 1,3-Diolen mit Stereotriaden	170
5.8.1	Synthese der geschützten Epoxyalkohole	170
5.8.2	Epoxidöffnung zu 1,3-Diolen durch Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung	188
5.8.3	Synthese eines racemischen Polypropionat-Bausteins	204
5.8.4	Synthese eines enantiomerenreinen Polypropionat-Bausteins	216
5.8.5	Angestrebte Synthese von Prelacton B	231
5.9	Sonstiges	235
6	Anhang	236
6.1	Literaturverzeichnis	236
6.2	Abkürzungsverzeichnis	247
6.3	Abbildungsverzeichnis	252
6.4	Tabellenverzeichnis	258
7	Danksagung	259
8	Kurzzusammenfassung	260
9	Publikationsliste	261

Für eine bessere Übersicht werden chemische Strukturen in dieser Arbeit entsprechend ihrer Thematik abgekürzt. Die verwendeten Abkürzungen, gefolgt von einer fortlaufenden Nummer, lauten:

- A** Alkene^[a]
- D** Deuterierter Alkohol
- E** Epoxide
- I** Literaturbeispiele in der Einleitung
- K** Strukturen in Katalysezyklen
- O** Alkohole
- P** 1,3-Diolprodukte
- X** Epoxyalkohole
- S** Sonstige Substrate und Produkte

^[a]Nummerierung entsprechend der zugehörigen Epoxide und Alkohole anstelle einer fortlaufenden Nummerierung

1 Einleitung

In der heutigen Zeit gewinnen ökologische sowie ökonomische Probleme, wie die Erderwärmung, Energiekrise und die Knappheit fossiler Ressourcen, immer mehr an Bedeutung.^[1] Somit kann man die Lösungsfindung zu diesen Problemen als eine der wichtigsten Aufgaben unserer Gesellschaft bezeichnen. Aus diesem Grund wurden von der Generalversammlung der Vereinten Nationen die in Abbildung 1 dargestellten „Sustainable Development Goals“ als Agenda für das Jahr 2030 beschlossen.^[2] Diese Agenda soll sowohl ökologische als auch soziale Probleme adressieren und so auch für nachfolgende Generationen eine Zukunft auf der Erde ermöglichen.



Abbildung 1: Die 17 durch die Vereinten Nationen beschlossenen „Sustainable Development Goals“.^[2]

Aufgrund ihrer Allgegenwärtigkeit spielt die Chemie eine große Rolle für die Realisierung von Nachhaltigkeitszielen. Ein hierfür bisher besonders erfolgreiches Konzept stellt die Katalyse dar. Der Einsatz von Katalysatoren führt zur Beschleunigung von Reaktionen durch die Absenkung ihrer Aktivierungsenergie. So kann der Energie- und Materialverbrauch im Vergleich zu unkatalysierten Prozessen verringert werden. Die Macht der Katalyse konnte eindrucksvoll mit dem *Haber-Bosch-Verfahren*,^[3] ohne welches die Ernährung einer Weltbevölkerung von über acht Milliarden Menschen vermutlich unmöglich wäre, demonstriert werden. Es

ermöglicht die Synthese von Ammoniak, welcher die Grundlage von Stickstoffdüngern ist, aus Wasserstoff und Stickstoff. Auch beim Thema Mobilität konnten durch Katalyse schon bahnbrechende Fortschritte erzielt werden. Autos mit Verbrennungsmotoren sind im Zusammenhang mit Umweltschutz zwar wenig beliebt, aber die Katalyse führte bereits zu einer deutlichen Reduktion der Emissionen. Der Fahrzeugkatalysator, welcher 1973 in den Markt eingeführt wurde, dient der Abgasnachbehandlung in Fahrzeugen mit Verbrennungsmotor. Er wandelt die Verbrennungsschadstoffe Kohlenstoffmonoxid, Stickoxide und Kohlenwasserstoffe in die weniger problematischen Substanzen Kohlenstoffdioxid, Wasser und Stickstoff um.^[4] Auch wenn zu hohe CO₂-Emissionen ein großes Problem für unsere Umwelt darstellen, kann die durch Katalyse erreichte Schadstoffreduktion als Erfolg verbucht werden.

Aus diesen Möglichkeiten der Chemie, positiv zum Schutz der Umwelt beizutragen, geht gleichzeitig eine große Verantwortung der Chemieindustrie und auch der Forschung einher.

1.1 Nachhaltigkeit chemischer Reaktionen

In den letzten Jahrzehnten ist das Interesse an Nachhaltigkeit zunehmend gestiegen und findet immer mehr Beachtung, auch in der chemischen Industrie.^[5] Da viele Ressourcen immer knapper und somit auch teurer werden, besteht ein gesteigertes Interesse, diese zu sparen. Im Bereich der Chemie hat *Paul Anastas* in den 1990er Jahren den Begriff „*Grüne Chemie*“ geprägt. Diese definierte *Anastas* als das Konzipieren chemischer Produkte und Prozesse, welche die Verwendung oder Freisetzung von Chemikalien, die für Menschen, Tiere oder die Umwelt schädlich sind, verhindern und die Entwicklung sicherer Prozesse, um damit einhergehende Gefahren zu vermeiden. Zur Beurteilung von Reaktionen hinsichtlich ihres Umwelteinflusses wurden die „12 Prinzipien der grünen Chemie“ formuliert.^[6] Diese betrachten den chemischen Prozess in Bezug auf seine verwendeten Reagenzien und seinen Energieeinsatz. Das soll Chemikern bei der Beurteilung von dessen Nachhaltigkeit helfen. Diese Prinzipien setzen somit den Rahmen für nachhaltiges Design.^[7,8]

1. **Abfallvermeidung:** In chemischen Prozessen soll die Erzeugung von Nebenprodukten und Abfall gering sein.
2. **Atomökonomie:** Atomökonomie (AE) bezeichnet nach *Trost*^[9] den Anteil der von den Edukten in die Produkte übertragenen Atome. 100% Atomökonomie wird beispielsweise bei Umlagerungen und Cycloadditionen, aber auch z. B. bei heterogen katalysierten Epoxidierungen erzielt.
3. **Sichere chemische Umwandlungen:** Reaktionen, welche Edukte verwenden oder Produkte erzeugen, die eine Gefahr für Mensch oder Umwelt darstellen, sollen vermieden werden.
4. **Entwicklung sicherer Stoffe:** Bei der Entwicklung chemischer Stoffe soll neben deren Nutzen auch auf die Minimierung ihrer Toxizität geachtet werden.
5. **Sichere Lösungsmittel und Hilfsmittel:** Viele Lösungsmittel werden mittlerweile als gesundheitlich bedenklich eingeschätzt. Der Einsatz von Lösungsmitteln soll, wenn möglich, vermieden werden, oder sie sollten durch weniger toxische Alternativen ersetzt werden.
6. **Energieeffizienz:** Durch Reaktionen bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck soll der Energieverbrauch minimiert werden.

7. **Erneuerbare Rohstoffe:** Viele chemische Prozesse basieren auf der Verwendung petrochemischer Ressourcen, die möglichst durch erneuerbare Ressourcen ersetzt werden sollen.
8. **Kurze Syntheserouten:** Die Anzahl der benötigten Zwischenstufen soll so gering wie möglich sein. Hierfür soll beispielsweise auf Reduktions-Oxidations-Sequenzen sowie Schützungs-Entschützung-Schritte verzichtet werden.
9. **Katalyse:** Katalysatoren sind gegenüber stöchiometrischen Reagenzien deutlich zu bevorzugen, da sie den Stoffeinsatz erheblich reduzieren können. Hierbei sollen kostengünstige, leicht verfügbare Metalle den häufig verwendeten seltenen Edelmetallen vorgezogen werden.
10. **Natürlich abbaubare Stoffe:** Produkte sollen nach deren Nutzung natürlich abgebaut werden können.
11. **Echtzeitanalyse von Schadstoffen:** Für die Bewertung von Gefahren sind reproduzierbare Analyseverfahren für eine durchgehende Reaktionskontrolle notwendig. Eine Prozesskontrolle in Echtzeit soll die Bildung gefährlicher Substanzen verhindern.
12. **Unfallvermeidung:** Technische Maßnahmen sollen bei nicht möglicher Substitution durch ungefährliche Verfahren das Eintreten einer Gefährdung verhindern.

Um Prozesse quantitativ zu vergleichen, wurden Kriterien definiert, um ihre „Grünheit“ zu messen. Beispielhaft sind hier der E-Faktor und die Atomökonomie zu nennen. Der Begriff der Atomökonomie wurde 1991 von *Trost* eingeführt.^[9] Sie ist definiert als die molare Masse des gewünschten Produkts geteilt durch die Summe der molaren Massen aller in der stöchiometrischen Reaktionsgleichung verwendeten Reaktanden. Eine ideale Reaktion würde hierbei alle Atome der Reaktanden in das Produkt überführen. Ein Beispiel für solch eine ideale Reaktion ist die *Diels-Alder*-Reaktion. Die *Grignard*-Reaktion ist hingegen eine wenig atomökonomische Reaktion, da sie stöchiometrische Mengen eines Metallreagenzes benötigt (Abbildung 2).^[7] Im Gegensatz zum E-Faktor missachtet die Atomökonomie Reagenzien wie Lösungsmittel und Säuren bzw. Basen, welche für die Aufarbeitung benötigt werden, da diese nicht in der stöchiometrischen Reaktionsgleichung vorkommen.^[7,8] Um eine detailliertere Betrachtung des tatsächlich produzierten Abfalls zu ermöglichen, definierte *Roger Sheldon* den „Environmental Impact Factor“, auch E-Faktor genannt.^[10] Der E-Faktor ist definiert als das

Massenverhältnis des Abfalls zum gewünschten Produkt. Er berücksichtigt die Ausbeute, alle Reagenzien, Lösungsmittel und Hilfsmittel und prinzipiell sogar die benötigte Energie in Form des produzierten CO₂. Ein größerer E-Faktor bedeutet demnach eine größere Menge produzierter Abfall und somit eine größere Belastung für die Umwelt.

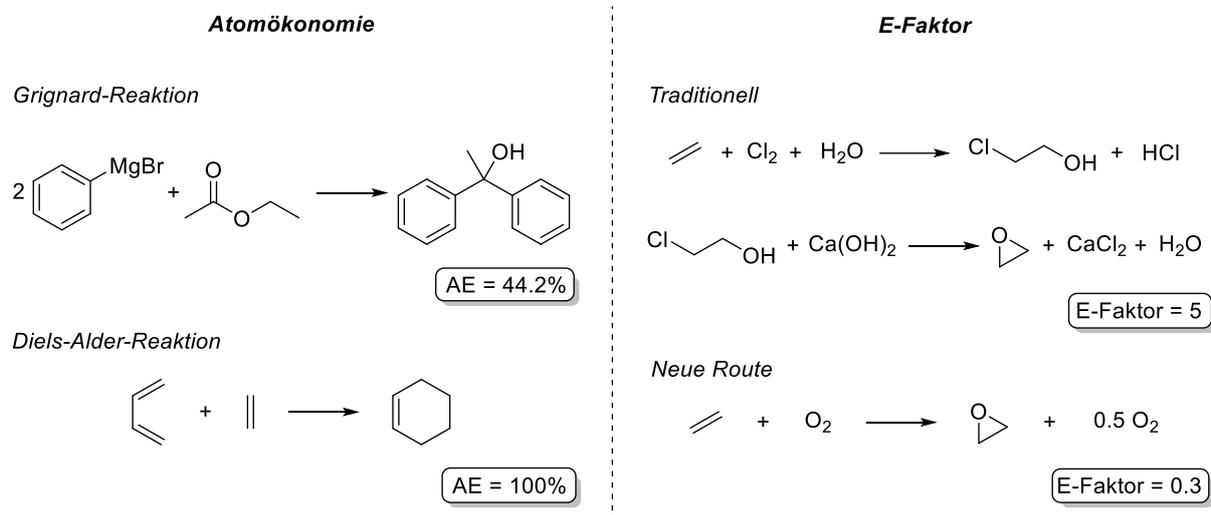


Abbildung 2: Beispiele für Atomökonomie und E-Faktor verschiedener Reaktionen.^[7]

Verdeutlicht werden kann dies durch den Vergleich verschiedener Syntheserouten von Ethylenoxid (Abbildung 2). Eine frühe Synthese verlief über ein Chlorhydrin-Intermediat, wobei der E-Faktor bei 5 lag. Dies bedeutet, dass bei der Synthese jedes Kilogramms Produkt 5 kg Abfall produziert werden. Hierbei stellt besonders der entstehende Chlorwasserstoff ein Sicherheitsrisiko dar. Durch Oxidation mit Sauerstoff konnte der E-Faktor dieser Synthese auf 0.3 gesenkt werden. Dies bedeutet, dass 16-mal weniger Abfall produziert wird.^[7]

Aus der stöchiometrischen Gleichung jedoch nicht ersichtlich sind Katalysatoren, ohne die eine Oxidation von Ethen jedoch nicht stattfindet. Die Katalyse ist einer der wichtigsten und interessantesten Aspekte der „12 Prinzipien“, da sie die Möglichkeit bietet, die Effizienz von Reaktionen deutlich zu steigern. Sie ermöglicht die Entwicklung atomökonomischer, selektiver und energieeffizienter, industriell wichtiger Reaktionen.

1.1.1 Bedeutung der Katalyse für die „Grüne Chemie“

Aufgrund zunehmender Ressourcenknappheit, besonders in Bezug auf nicht nachwachsende Rohstoffe, besteht ein gesteigertes Interesse an der Entwicklung von Reaktionen, welche häufig in der Erdkruste vorkommende Elemente verwenden. Titan ist hierfür ein sehr guter Kandidat, da es nach Eisen das zweithäufigste Übergangsmetall ist. Auf der Liste der am häufigsten in der Erdkruste vorkommenden Elemente steht Titan an neunter Stelle.^[11] Dessen Verfügbarkeit führt zum Beispiel zur Verwendung als Pigment in weißer Farbe und als Aufheller in Lebensmitteln und Kosmetika. Um die Ressourcen zu schonen, ist eines der wichtigsten Prinzipien der „grünen Chemie“ die Katalyse. Der Einsatz von Katalysatoren verringert die Aktivierungsenergie und beschleunigt somit die Reaktion. Dies reduziert die benötigte Energiemenge und, da Katalysatoren lediglich in unterstöchiometrischen Mengen benötigt werden, auch den Materialverbrauch.

Die Macht der Katalyse kann eindrucksvoll mit einem großindustriellen Prozess unter Verwendung eines Titankatalysators demonstriert werden, dem *Ziegler-Verfahren*.^[12,13] Das nach dem Ort seiner Entwicklung auch als „Mülheimer Prozess“ bezeichnete Verfahren dient der Herstellung von Polyolefinen über Insertionspolymerisation mit metallorganischen Katalysatoren. Ohne Katalysator ist die Darstellung von Polyethylen ein sehr energieintensiver Prozess, für den sowohl hohe Temperaturen als auch Drücke von 1000-2000 atm benötigt werden. Entdeckungen von *Karl Ziegler* im Jahr 1953 revolutionierten diese Synthese durch die Verwendung von Titan-basierten Katalysatoren. Dies erlaubte die Polymerisation von Ethen bei reduzierten Temperaturen und Normaldruck. Innerhalb kürzester Zeit wurde das von *Ziegler* entwickelte Verfahren industriell umgesetzt, aber dann wegen seiner ursprünglich geringen Katalysatoraktivität stetig weiterentwickelt. Neben seiner Energieersparnis war das *Ziegler-Verfahren* auch hinsichtlich seiner Produkte revolutionär. Das so erhaltene Polyethylen (HDPE, high density Polyethylen) war deutlich härter und besaß eine höhere Kristallinität als das bei hohen Drücken hergestellte Polyethylen (LDPE, low density Polyethylen).^[12-14]

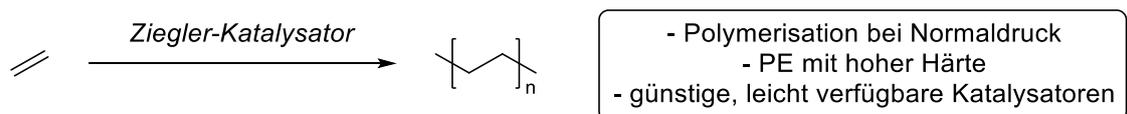


Abbildung 3: *Ziegler-Verfahren* zur Polymerisation von Ethen.

Das „ursprüngliche“ Katalysatorsystem bestand hierbei aus einer metallorganischen Hauptgruppenverbindung wie Triethylaluminium und einer Übergangsmetallverbindung wie Titan-

tetrachlorid. Dieses zeichnete sich jedoch durch eine zu geringe katalytische Produktivität aus, sodass größere Mengen des Katalysators benötigt wurden, welche dann jedoch in zu großen Mengen als Rückstand im Produkt verblieben. Ziel war demnach die Entwicklung eines Verfahrens, bei dem nur minimale Katalysatorrückstände im Produkt zurückbleiben. Um die Produktivität des Katalysators zu erhöhen, musste entweder die Zahl der aktiven Zentren an der Oberfläche des aktiven Katalysators oder die Bruttowachstumskonstante erhöht werden. Die Herstellung hochaktiver Katalysatoren gelang durch Fixierung von TiCl_4 auf der Oberfläche von kristallwasserfreiem MgCl_2 als Träger.^[14]

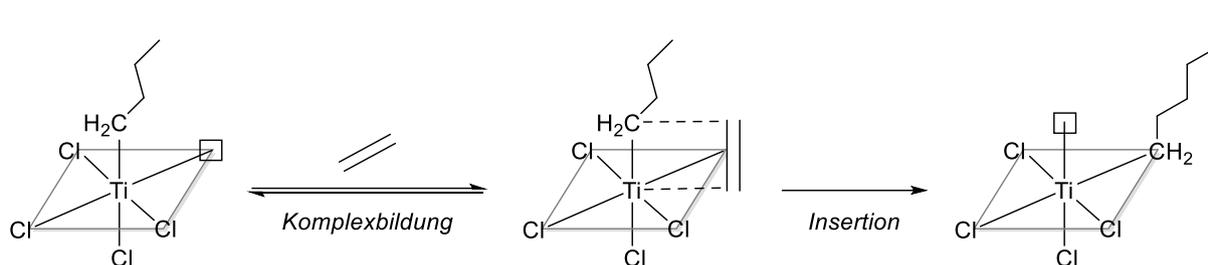


Abbildung 4: Mechanismus der Polymerisation von Ethen an einem heterogenen TiCl_3 -Katalysator.^[14,15]

Es wird angenommen, dass das Monomer wiederholt in eine Ti–C-Bindung insertiert und somit die Polymerkette am Titanzentrum aufgebaut wird. Dies wurde daraus geschlossen, dass metallorganische Titanverbindungen auch bei Abwesenheit von Alkylaluminiumverbindungen in Gegenwart von TiCl_3 oder TiCl_2 polymerisationsaktiv sind.^[16] Der Mechanismus der Polymerisation beginnt mit der Koordination des Ethens an das Titanzentrum. Die C–C-Doppelbindung wird dadurch aktiviert und es erfolgt eine Insertion in die Ti–C-Bindung. So wird in jedem Durchgang die Polymerkette um eine Monomereinheit verlängert.^[14,15]

Auch wenn dieses Verfahren ursprünglich von *Karl Ziegler* entwickelt wurde, ist es heute auch unter dem Namen *Ziegler-Natta-Verfahren* bekannt. *Giulio Natta*^[17] erweiterte basierend auf *Zieglers* Ergebnissen das System zur stereospezifischen Polymerisation von Propen, wofür 1963 beide gemeinsam den Nobelpreis für ihre „Entdeckungen auf dem Gebiet der Chemie und Technologie der Hochpolymere“ erhielten.^[18]

1.1.2 Klick-Chemie aus dem Blickwinkel der „Grünen Chemie“

Für Laien mag es nicht direkt ersichtlich sein, aber auch in der Wahl des Nobelpreises für Chemie im Jahr 2022 wird der in unserer Gesellschaft mittlerweile hohe Stellenwert der nachhaltigen und „grünen Chemie“ deutlich. Dieser wurde gemeinsam an *K. Barry Sharpless*, *Morten Meldal* und *Carolyn R. Bertozzi* für die Entwicklung der Klick-Chemie im Zusammenhang mit bioorthogonaler Chemie verliehen.^[19] *Sharpless* und *Meldal* wurden hierbei für ihre grundlegenden Beiträge ausgezeichnet, wobei *Bertozzi* Erfolge bei der Erweiterung und Anwendung in der Biochemie lebender Systeme erzielte.

Sharpless definierte die Klick-Chemie als das zielgerichtete Zusammenführen kleiner Einheiten mit Heteroatom-Verbindungen nach dem Vorbild der Natur mit dem Ziel der Entwicklung einer wachsenden, selektiven und modularen Bibliothek an Bausteinen. Chemische Transformationen müssen eine Reihe von strikt definierten Kriterien erfüllen, um im Kontext der Klick-Chemie nützlich zu sein. So müssen sie modular mit einem breiten Anwendungsspektrum sein, hohe Ausbeuten erzielen, lediglich unbedenkliche Nebenprodukte erzeugen, stereospezifisch sein, einfache Reaktionsbedingungen haben (idealerweise weder sauerstoff- noch wasserempfindlich), leicht verfügbare und günstige Reagenzien verwenden, keine oder unproblematische Lösungsmittel verwenden, eine einfache, nicht chromatographische Isolierung des Produkts erlauben, eine hohe thermodynamische Triebkraft mit hoher Selektivität für ein einziges Produkt besitzen und eine hohe Atomeffizienz haben.^[20] Vergleicht man diese Kriterien mit den Prinzipien der „grünen Chemie“, so wird ersichtlich, dass Reaktionen, welche die Kriterien der Klick-Chemie erfüllen und somit hoch effizient verlaufen, zeitgleich auch hochgradig nachhaltig sind.

Während die *Huisgen*-Reaktion^[21] schon lange eine klassische Methode zur Synthese 5-gliedriger Heterozyklen darstellt, entwickelten *Sharpless*^[22] und *Meldal*^[23] nahezu zeitgleich eine Cu^I-katalysierte, optimierte Variante dieser Reaktion. Da in der klassischen *Huisgen* Azid-Alkin-Cycloaddition schon einige Voraussetzungen für die Klick-Chemie erfüllt sind, verleitete dies *Sharpless* zur Bezeichnung dieser als „cream of the crop“ dipolarer Cycloadditionen.^[20] So sind Azide und Alkine einfach zu synthetisieren, tolerieren eine Vielzahl funktioneller Gruppen, die Reaktion führt selektiv zu 1,2,3-Triazolen, und Azide besitzen zudem eine außergewöhnliche Stabilität gegenüber H₂O und O₂. Ein Nachteil sind jedoch die

erforderliche hohe Reaktionstemperatur und die Bildung einer Mischung der 1,4- und 1,5-Regioisomere deren anschließende Trennung notwendig ist. Dies ist auch in Anbetracht der „grünen Chemie“ durch eine schlechte Energieeffizienz und gesteigerte Abfallproduktion zur Trennung der Regioisomere unvorteilhaft.

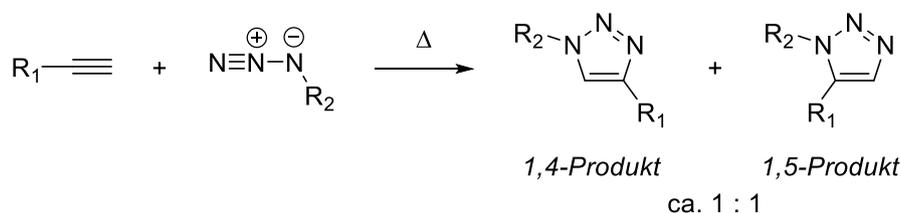


Abbildung 5: Huisgen 1,3-Cycloaddition zu einer Regioisomerenmischung der Triazole.^[22]

Die Kupfer-katalysierte Variante, welche als Cu^I-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) bezeichnet wird, erfüllt die meisten Kriterien einer Klick-Reaktion und ist somit auch hochgradig nachhaltig. Wesentliche Vorteile der Reaktion sind deren einfache Durchführbarkeit in für die Umwelt unproblematischen Lösungsmitteln in Anwesenheit von Wasser, die Verwendung leicht verfügbarer Cu^{II}-Verbindungen und die simple Aufreinigung. Jedoch erweist sich diese Reaktion durch den Gebrauch von Kupferverbindungen für viele Organismen als giftig.^[22] Eine weitere Variante der Azid-Alkin-Cycloaddition beruht auf der Verwendung eines Ruthenium-Katalysators, die aufgrund der Seltenheit und Toxizität von Ruthenium zwar in Nachhaltigkeitsaspekten unvorteilhaft ist, jedoch selektiv zur Bildung der 1,5-Triazole führt.^[24] Verwendung des Kupfer-Katalysators führt zur selektiven Bildung des 1,4-Regioisomers.

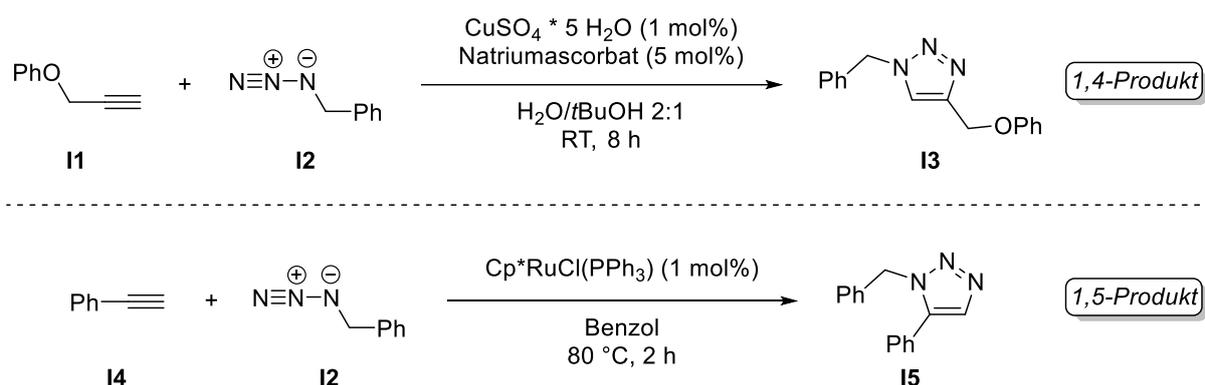


Abbildung 6: Kupfer- und Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin Cycloaddition zur regioselektiven Bildung von Triazolen.^[22,24]

Da in lebenden Systemen aufgrund der Zellschädigung durch Kupfer die Nutzung der Kupfer-katalysierten Cycloaddition nicht möglich ist, entwickelte *Bertozzi* eine Alternative über Cyclooctine, welche aufgrund ihrer Ringspannung den Verzicht auf Kupfer erlaubt. Somit entwi-

ckelte sie eine bioorthogonale Klick-Reaktion, bei der eine selektive chemische Reaktion erfolgt, ohne die biologischen Prozesse in einer Zelle zu stören. Die Biokompatibilität dieser Reaktion zeigt, dass sie in Bezug auf die verwendeten Chemikalien vollkommen ungefährlich für den Organismus ist. Dies zeichnet sie in Kombination mit ihrer Effizienz als besonders nachhaltig aus.^[25]

1.2 Regioselektivität der Alkoholsynthese

Wie bei der zuvor diskutierten Triazolsynthese stellt die Kontrolle der Regioselektivität auch bei der Synthese von Alkoholen eine Herausforderung dar. Der gängigste Weg zur Synthese von Alkoholen ist deren Herstellung ausgehend von Olefinen.^[26] Ist dieses Olefin jedoch unsymmetrisch substituiert, ergibt sich ein Regioselektivitätsproblem, wie schon *Markovnikov* im Jahr 1870 erkannte. Er formulierte damals ein Gesetz für die Addition von Halogenwasserstoffen an ungesättigte Kohlenwasserstoffe wie folgt:^[27]

wenn ein

*unsymmetrisch substituierter Kohlenwasserstoff sich mit einer
Haloïdwasserstoffsäure verbindet, so addiert sich das Haloid
an das weniger hydrogenisierte Kohlenstoffatom, d. h. zu dem
Kohlenstoff, welcher sich mehr unter dem Einflusse anderer
Kohlenstoffe befindet.*

Diese Regel gilt ebenso für die säurekatalysierte Addition von Wasser an unsymmetrisch substituierte C–C-Doppel- und Dreifachbindungen und beruht auf der induktiven Stabilisierung des im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt intermediär gebildeten kationischen Kohlenstoffzentrums durch benachbarte Alkylgruppen. Beide Schritte der Reaktion folgen dabei dem *Hammond-Postulat*^[28], welches besagt, dass bei exothermen Reaktionen die Geometrie des Übergangszustands dem Edukt ähnlicher ist. Jedoch ist der erste Schritt endotherm, besitzt also einen produktähnlichen Übergangszustand. Da aber der zweite, exotherme Schritt einen eduktähnlichen Übergangszustand aufweist, wird in beiden Fällen das intermediär gebildete Carbeniumion betrachtet. Durch den positiven induktiven Effekt der benachbarten σ_{CH} -Bindungen kann die positive Ladung in diese Molekülorbitale delokalisiert werden und damit die Energie des Systems verringert werden.^[29]

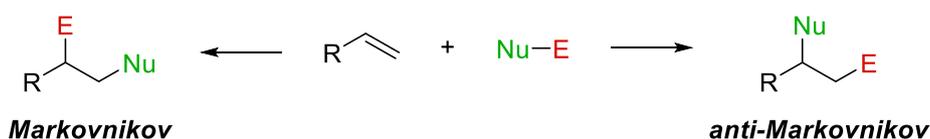


Abbildung 7: *Markovnikov*- und *anti-Markovnikov*-Addition an ein unsymmetrisch substituiertes Alken.

Abgesehen von der traditionellen Sicht von *Markovnikov* ist es heutzutage auch möglich, diese natürliche *Markovnikov*-Selektivität umzukehren und zum Beispiel durch die Zugabe von Radikalstartern oder Verwendung von Übergangsmetallkatalysatoren das *anti-Markovnikov*-

Produkt zu erhalten.^[26] Im Falle der radikalischen Addition ist ebenfalls die in Abbildung 8 dargestellte sekundäre Position besser stabilisiert, jedoch greift in diesem Fall zuerst X^\bullet anstelle von H^\bullet oder H^+ an. Dies führt zur Bildung des *anti*-Markovnikov-Produkts.

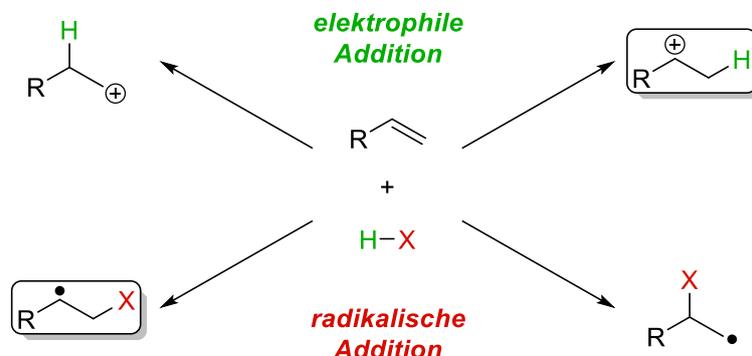


Abbildung 8: Bildung des Markovnikov- bzw. *anti*-Markovnikov-Produkts über das besser stabilisierte kationische oder radikalische Intermediat.

Die Synthese von *anti*-Markovnikov-Alkoholen stellt jedoch aus dem Blickwinkel der „grünen Chemie“ weiterhin eine Herausforderung dar. Der bekannteste Weg, diese zu generieren, verläuft über eine Zwei-Schritt-Sequenz bestehend aus *Brown*-Hydroborierung^[30,31] und Oxidation, wobei es sich formal um eine *anti*-Markovnikov-Addition von Wasser an Olefine handelt. Die hierfür benötigten Reagenzien sind nicht unproblematisch. Gasförmiges Diboran ist lebensgefährlich beim Einatmen und leicht brennbar, während die für die Oxidation benötigte Wasserstoffperoxid-Lösung stark ätzend und oxidierend ist. Des Weiteren besitzt die Reaktion eine schlechte Atomökonomie, vor allem, wenn zur Steigerung der Selektivität komplexere Borane, wie beispielsweise 9-BBN, verwendet werden.

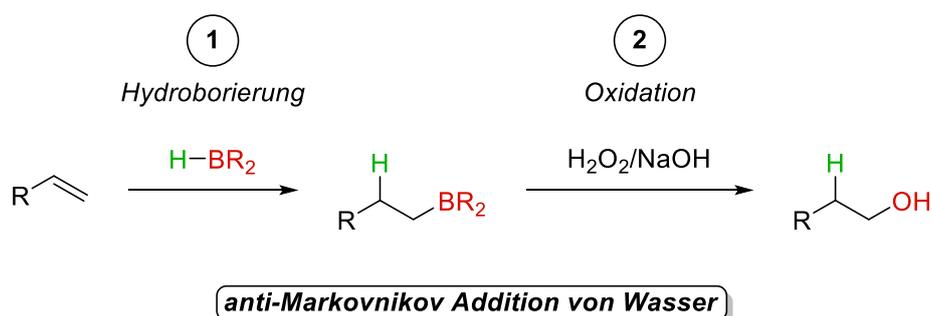


Abbildung 9: Hydroborierungs-Oxidations-Sequenz zur *anti*-Markovnikov-Addition von Wasser an Olefine.

Trotz erheblicher Nachteile ist die Hydroborierungs-Oxidations-Sequenz eine weit verbreitete Route zur Synthese von *anti*-Markovnikov-Alkoholen, da generell ein Mangel an nachhaltigen Alternativen besteht.

1.3 Epoxide als attraktive Intermediate

Epoxide sind nützliche Alkoholvorläufer, da sie ausgehend von Alkenen oder auch Ketonen und Aldehyden einfach zu synthetisieren sind. Auch für deren enantioselektive Synthese existieren etablierte Methoden, wie die von *Sharpless*,^[32] *Shi*^[33,34] und *Jacobsen*.^[35] Ebenso sind Epoxide interessant für großtechnische Synthesen, da eine industrielle Synthese durch nachhaltige Reaktion mit Sauerstoff auf heterogenen Silberkatalysatoren ebenfalls möglich ist.^[36]

Durch ihre hohe Ringspannung (27 kcal mol^{-1})^[37] sind Epoxide reaktive Intermediate sowohl in nukleophilen Substitutionen als auch bei reduktiven Öffnungen durch niedervalente Metallkomplexe.^[37] Abhängig davon, welche der beiden C–O-Bindungen gebrochen wird, öffnet sich das Epoxid zum *Markovnikov*- oder *anti-Markovnikov*-Alkohol. Nichtsdestotrotz benötigen Epoxide meist elektrophile Aktivierungen, was zu einer hohen Toleranz gegenüber verschiedensten Reaktionsbedingungen führt.^[38]

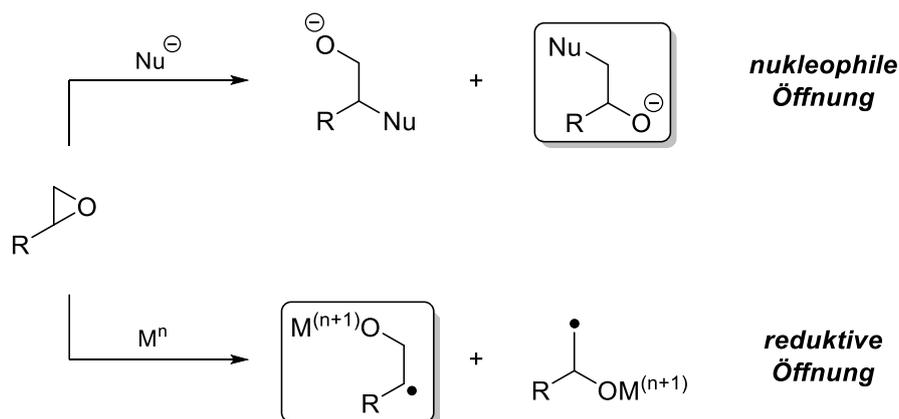


Abbildung 10: Nukleophile und reduktive Epoxidöffnung.^[39]

Im Gegensatz zu $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen, in denen bevorzugt das weniger gehinderte Kohlenstoffzentrum durch das Nukleophil angegriffen wird, bildet sich bei reduktiver Öffnung das stabilere, höher substituierte Radikal. Durch diese Selektivität kann in einer Zwei-Schritt-Sequenz, bestehend aus Epoxidierung und darauffolgender reduktiver Öffnung mit anschließender Wasserstoffatomübertragung die Hydroborierungs-Oxidations-Sequenz zur Synthese von *anti-Markovnikov*-Alkoholen umgangen werden. Hydroborierungs-Oxidations-Sequenz und Epoxidierungs-Öffnungs-Sequenz unterscheiden sich in der Reihenfolge ihrer Redoxschritte. Bei der Hydroborierung findet zuerst eine Reduktion statt, bevor das intermediäre Alkylboran oxidiert wird, während in der Übergangsmetall-katalysierten Route das Olefin zuerst in einer Epoxidierung oxidiert und anschließend zum Alkohol reduziert wird.

Gesucht wird also eine nachhaltige, katalytische Reaktion, welche in der Lage ist, Epoxide selektiv zu *anti-Markovnikov*-Alkoholen zu öffnen. Den Grundstein hierfür legten *Nugent* und *RajanBabu*, deren Forschungsansatz im Folgenden vorgestellt wird.

1.3.1 Epoxidöffnung mit Cp_2TiX

Nugent und *RajanBabu* haben als Erste den Nutzen von Cp_2TiCl als Ein-Elektronen-Transfer-Reagenz erkannt und nutzten dieses für reduktive Epoxidöffnungen.^[39–41] Neben dessen Eigenschaft als guter Ein-Elektronen-Donor ist Titan durch seine geringe Toxizität und sein häufiges Vorkommen in der Erdkruste besonders attraktiv für diese Anwendung.^[11]

Nugent und *RajanBabu* erkannten eine formale Analogie der reduktiven Epoxidöffnung zur Umlagerung des Cyclopropylmethylradikals zum Homoallylradikal, wobei der σ -Komplex eines Epoxids mit einem paramagnetischen Übergangsmetall eine elektronische Übereinstimmung mit dem Cyclopropylmethylradikal zeigt (Abbildung 11). *Nugent* und *RajanBabu* entdeckten, dass durch den Verlust der Ringspannung auf diese Weise eine homolytische C–O-Bindungsspaltung in Epoxiden möglich ist.^[40]

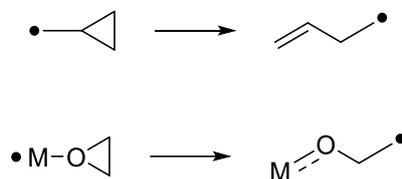


Abbildung 11: Analogie der Epoxidöffnung zur Umlagerung zum Homoallylradikal.^[40]

Die Öffnung des Epoxids erfolgt hierbei in Übereinstimmung mit bekannten Stabilitäten von C-zentrierten Radikalen zum höher substituierten und somit besser stabilisierten Radikal. Nach Öffnung des Epoxids zu einem β -Titanoxyradikal mit stabiler Ti–O-Bindung kann dieses für verschiedene Folgereaktionen genutzt werden. Im Kontext dieser Arbeit sind selektive Reduktionen mit einem H-Atom-Donor von besonderem Interesse, aber auch Deoxygenierungen sowie intra- als auch intermolekulare C–C-Bindungsknüpfungen sind möglich (Abbildung 12).^[39–41]

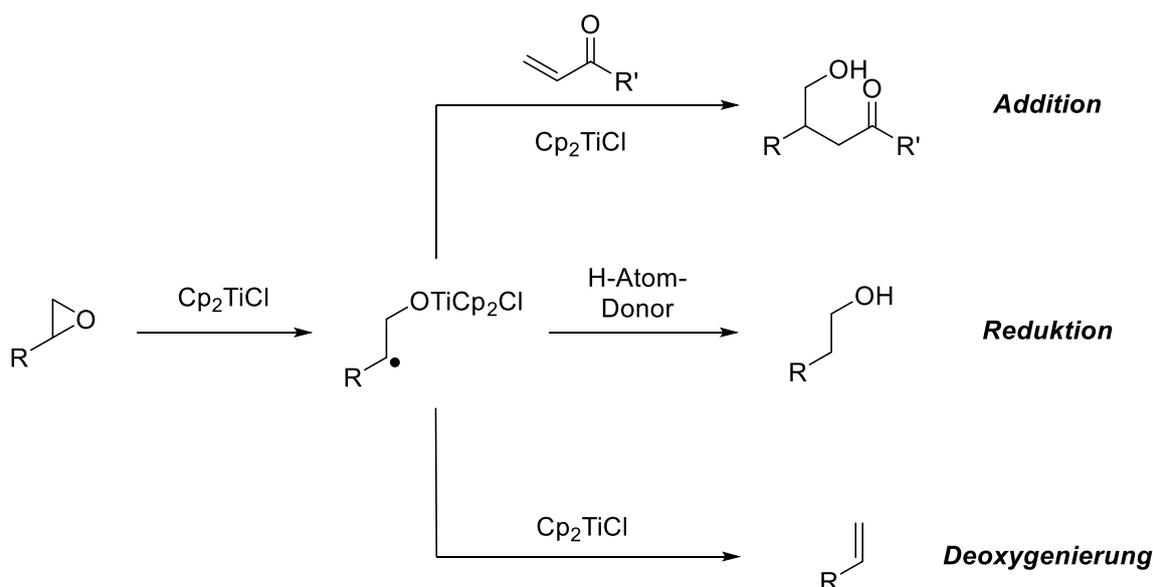


Abbildung 12: Addition, Reduktion und Deoxygenierung als Folgereaktionen des β -Titanoxylradikals.

Das für die Reaktion benötigte Cp_2TiCl kann aus kommerziell erhältlichem Cp_2TiCl_2 durch Reduktion mit Zink oder Mangan in THF generiert werden. Mit Wasserstoffatomdonoren wie 1,4-Cyclohexadien (CHD) kann dann ein Wasserstoffatom auf das aus dem Epoxid gebildete β -Titanoxylradikal übertragen werden. Die stabile Ti–O-Bindung wird erst in der wässrigen Aufarbeitung unter Bildung des Alkohols gespalten (Abbildung 13).



Abbildung 13: Epoxidöffnung mit Cp_2TiCl und Reduktion des β -Titanoxylradikals.^[41]

In den von *Nugent* und *RajanBabu* entwickelten Epoxidöffnungen wird in jedem Fall das Titanocen erst in der wässrigen Aufarbeitung freigesetzt. Um eine nachhaltigere Reaktion zu erhalten, wäre es wünschenswert, Titan nur in katalytischen Mengen verwenden zu können. Dem steht die erst in der wässrigen Aufarbeitung stattfindende Ti–O-Bindungsspaltung allerdings im Wege. Daher ist eine Methode erforderlich, welche Cp_2TiCl während der Reaktion regeneriert.

Gansäuer et al. haben basierend auf den Ergebnissen von *Nugent* und *RajanBabu* die erste Titanocen-katalysierte, reduktive Epoxidöffnung entwickelt.^[42] Im Folgenden wird das erste Beispiel dieser Reaktion vorgestellt, welches jedoch schon mehrfach im Hinblick auf dessen „Grünheit“ optimiert wurde. Die wesentliche Frage bei der Entwicklung war, wie sich

$\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Cl})\text{OR}$ unter Freisetzung des Alkohols wieder in Cp_2TiCl_2 überführen lässt. Hierfür ist eine geeignete Säure notwendig, welche diverse Anforderungen erfüllen muss. (1) Die Säure muss mild genug sein, um das Epoxid nicht für nukleophile Angriffe zu aktivieren, aber gleichzeitig ausreichend azide, um Ti–O-Bindungen zu protonieren. (2) Sie darf weder das Metallpulver (Mn oder Zn) noch die katalytisch aktive Ti^{III} -Spezies oxidieren. (3) Die konjugierte Base sollte die aktive Ti^{III} -Spezies nicht irreversibel koordinieren. Letzteres kann durch einen ausreichenden sterischen Anspruch erreicht werden. Für eine erfolgreiche Protonierung der Ti–O-Bindung muss die Azidität des Protonendonors höher als die gängiger Alkohole ($\text{p}K_{\text{s}}(\text{MeOH}) = 15.5$)^[43] sein. Außerdem ist bekannt, dass Pyridinhydrochlorid ($\text{p}K_{\text{s}} = 5.25$) Epoxide zu Chlorhydrin-Produkten öffnet.^[44] Dies führt zu einem durch diese Grenzen beschränkten Fenster für den $\text{p}K_{\text{s}}$ -Wert auf der Suche nach einer geeigneten Säure. Als geeignete Säure, die alle diese Bedingungen erfüllt, wurde 2,4,6-Collidinhydrochlorid (Coll*HCl) gefunden. Dies ermöglichte einen katalytischen Umsatz.^[42]

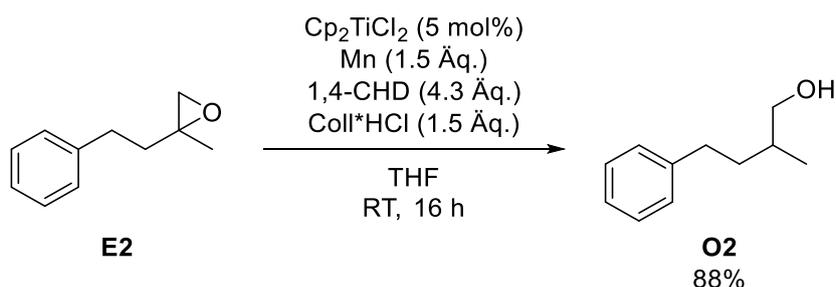


Abbildung 14: Titanocen-katalysierte reduktive Epoxidöffnung.^[42]

Im ersten Schritt des Katalysezyklus (Abbildung 15) wird $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2$ *in situ* zum katalytisch aktiven $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ reduziert. Die Epoxidöffnung erfolgt durch Ein-Elektronentransfer vom Titan unter Bildung des höher substituierten und somit besser stabilisierten β -Titanoxyradikals **K2**. In Gegenwart einer Wasserstoffatomquelle wie 1,4-Cyclohexadien wird das β -Titanoxyradikal reduziert. Im letzten Schritt wird das Titanalkoholat **K3** durch Coll*HCl protoniert, wobei Alkohol **K4** als Produkt freigesetzt und der Präkatalysator $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{IV}}\text{Cl}_2$ regeneriert wird.^[45]

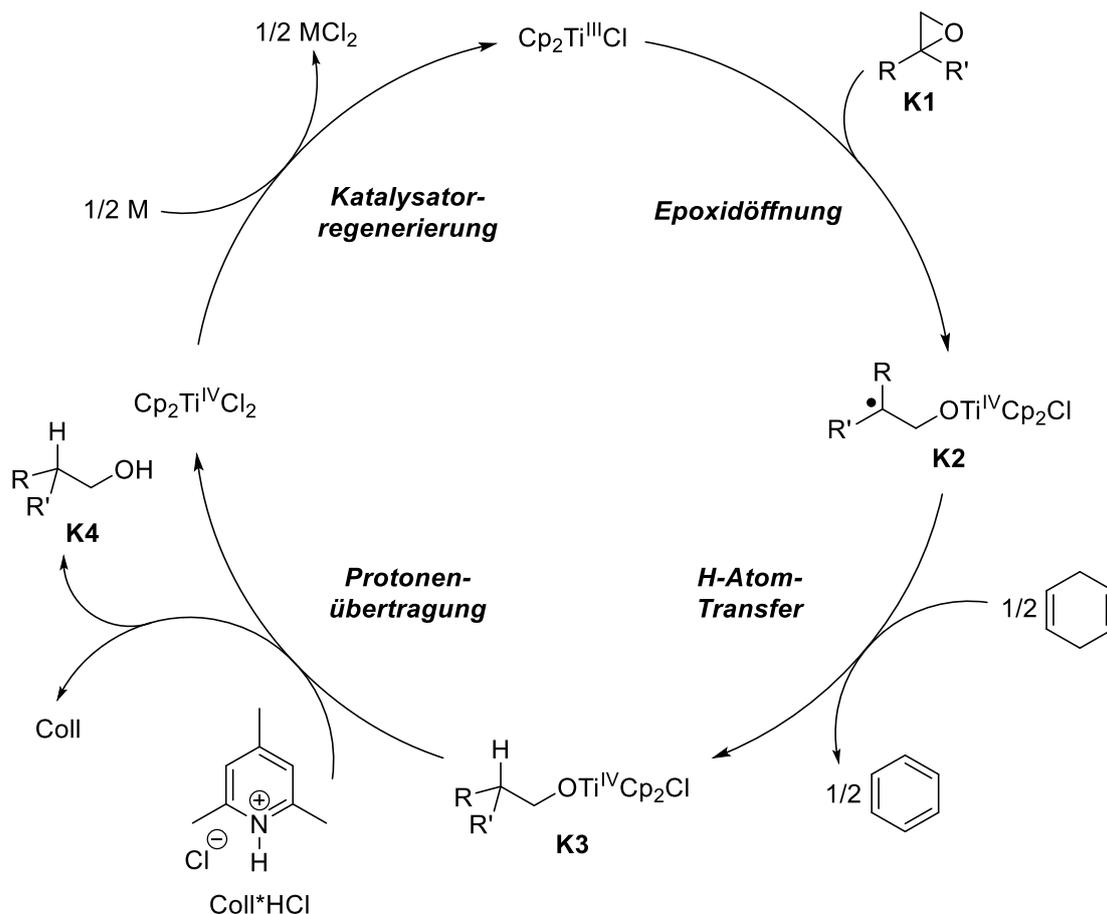


Abbildung 15: Katalysezyklus der Cp_2TiCl -katalysierten Epoxidöffnung, M = Mn oder Zn.^[45]

Dieses katalytische System behält die attraktiven Eigenschaften des stöchiometrischen Systems, wie dessen hohe Regioselektivität und gute Toleranz gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen, aufgrund der milden Reaktionsbedingungen bei. Dadurch werden sogar reduktionsempfindliche funktionelle Gruppen wie Pivalylester und Tosylate toleriert.^[42]

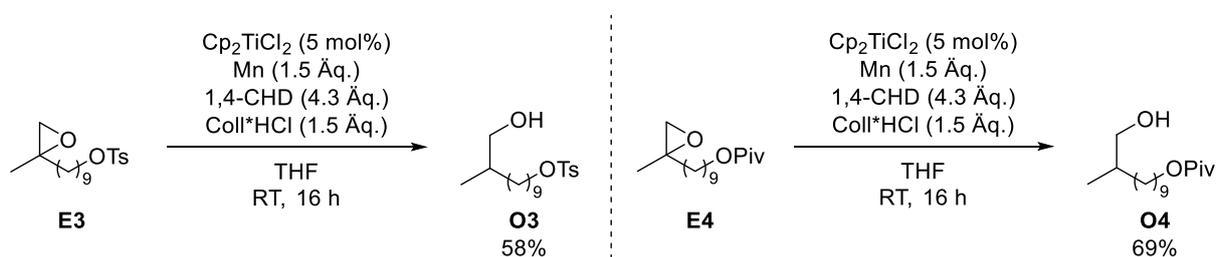


Abbildung 16: Titanocen-katalysierte reduktive Epoxidöffnung in Gegenwart empfindlicher funktioneller Gruppen.^[42]

Neben seiner hervorragenden Eignung als HAT-Reagenz hat die Verwendung von 1,4-Cyclohexadien aus dem Blickwinkel der „grünen Chemie“ einen entscheidenden Nachteil. Nach Wasserstoffatomübertragung bildet sich das kanzerogene und mutagene Benzol. Dies führte zu Anstrengungen, weniger problematische Alternativen zu finden. Zudem gibt es bei dieser

Reaktion auch in Bezug auf dessen Atomökonomie Potenzial zur Verbesserung, da Mangan oder Zink, 1,4-Cyclohexadien und Collidinhydrochlorid in stöchiometrischen oder sogar überstöchiometrischen Mengen benötigt werden. Auch in Bezug auf das verwendete Lösungsmittel besteht Verbesserungsbedarf, da THF inzwischen als vermutlich krebserzeugend eingestuft wurde. Dieses Lösungsmittel könnte jedoch potenziell durch das weniger gefährliche 2-Me-THF substituiert werden. 2-Me-THF kann aus nachwachsenden Rohstoffen gewonnen werden. Es entsteht bei der Hydrierung von Furfural, das ein Produkt der Dehydratisierung vieler landwirtschaftlicher Nebenprodukte wie Maisspindeln und Bagasse ist.^[46]

1.3.2 HAT-Reagenzien

Für eine effiziente Wasserstoffatomübertragung werden Verbindungen mit schwacher C–H- oder Heteroatom–H-Bindung mit niedriger Bindungsdissoziationsenergie (BDE) benötigt. Schwach bedeutet in diesem Fall, dass die X–H-Bindung des HAT-Reagenzes schwächer sein muss als die des Aliphaten, welcher erzeugt werden soll. Die Stärke einer tertiären C–H-Bindung beträgt ungefähr 95 kcal mol^{-1} .^[47] Mögliche Kandidaten für HAT-Reagenzien sind somit Stannane, Thiole, Übergangmetallhydride und das im letzten Kapitel bereits diskutierte 1,4-Cyclohexadien.^[47,48]

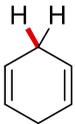
		<i>BDE / kcal mol⁻¹</i>
1,4-CHD		76
Stannane	$\text{Bu}_3\text{Sn}-\text{H}$	79
Thiole	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{CS}-\text{H}$	87
Silane	$(\text{TMS})_3\text{Si}-\text{H}$	84
ÜM-Hydride	$(\text{OC})_3\text{CpCr}-\text{H}$	62

Abbildung 17: Bindungsdissoziationsenergien für verschiedene Wasserstoffatom-donoren.^[47,48]

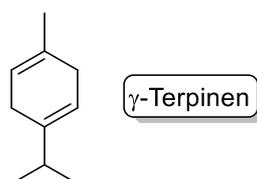


Abbildung 18: Struktur von γ -Terpinen.

Um das Problem der Bildung des gesundheitlich problematischen Benzols zu lösen, wurden substituierte Varianten von Cyclohexadienen gesucht, die zur Bildung weniger bedenklicher Abfallprodukte führen. Als Alternative wurde γ -Terpinen gefunden, welches kostengünstiger und weniger toxisch als 1,4-CHD ist und dennoch zu vergleichbaren Ergebnissen führt. Die Wasserstoffatomübertragung ist jedoch mit beiden Reagenzien vergleichsweise langsam, sodass überstöchiometrische Mengen notwendig sind. Erst die zweite Wasserstoffatomübertragung liefert die Triebkraft für die Reaktion, daher ist erstere geschwindigkeitsbestimmend. Trotz geringerer BDE ist die Wasserstoffatomübertragung mit Cyclohexadienen langsamer als mit Bu_3SnH . Dies gründet vermutlich auf einer nicht ausschließlich enthalpiegetriebenen Aktivierungsenergie. Die Sn–H-Bindung in Bu_3SnH ist länger als die C–H-Bindung in Cyclohexadienen, wodurch diese deutlich isolierter vorliegt.^[49]

Trotz seiner guten Eignung als Wasserstoffatomdonor wird die Verwendung von Bu_3SnH immer häufiger vermieden. Stannane sind aufgrund ihrer Toxizität und problematischen Aufreinigung der Reaktionsprodukte zunehmend unbeliebt. Toxische Zinnreste können auch nach gründlicher Aufreinigung im Produkt verbleiben. Dies gestaltet die Verwendung von Stannanen, zum Beispiel in der Synthese pharmazeutischer Wirkstoffe, problematisch. Eine bekannte, auf Bu_3SnH basierende Transformation ist die *Barton-McCombie-Desoxygenierung*.^[50] Um die gesundheitlichen Gefahren dieser Reaktion deutlich herabzusetzen, kann Bu_3SnH als Katalysator eingesetzt werden, welcher *in situ* aus $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ mit Polymethylhydrosiloxan (PMHS) als Wasserstoffquelle generiert wird (Abbildung 19).^[51]

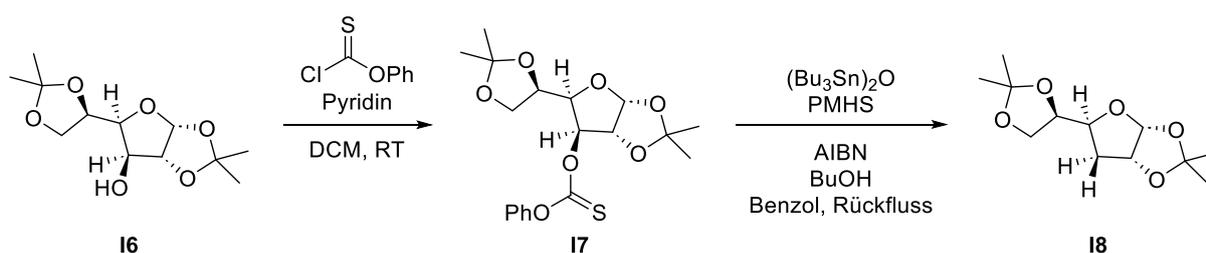
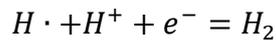


Abbildung 19: *Barton-McCombie-Desoxygenierung* mit $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ und PMHS.^[51]

Auch andere Organometallhydride, wie Bu_3GeH ^[52] und RHgH ,^[53] wurden als alternative Wasserstoffatomdonoren eingesetzt. Jedoch ist auch deren Verwendung mit entsprechenden Problemen verbunden. So ist die Verwendung von Germaniumhydriden sehr kostspielig, und Alkylquecksilberverbindungen sind sehr toxisch, sogar noch toxischer als Stannane.^[54] Des Weiteren kann auch von Thiolen, wie zum Beispiel *tert*-Butylthiol, Gebrauch gemacht werden. Dieses ist stärker reduzierend als 1,4-CHD und erlaubt damit ein effizienteres Abfangen

sekundärer Radikale.^[39] Aber auch Thiole sind häufig toxikologisch nicht unbedenklich und für ihren fauligen Geruch bekannt, sodass nur ungern mit ihnen gearbeitet wird.

Bei genauer Betrachtung der benötigten Reagenzien und Abfallprodukte der Titanocen-katalysierten reduktiven Öffnung von Epoxiden fällt auf, dass eigentlich lediglich ein Elektron, ein Wasserstoffatom und ein Proton benötigt werden.



In Anbetracht der Atomökonomie ist also H₂ das optimale HAT-Reagenz. Aufgrund der hohen kinetischen Barriere muss H₂ jedoch zuerst aktiviert werden, wofür insbesondere Übergangsmetallkatalysatoren präferiert eingesetzt werden. Übergangsmetallhydride wie CpCr(CO)₃H weisen niedrige Bindungsdissoziationsenergien auf, die sogar geringer als die etablierter Wasserstoffatomdonoren sind.

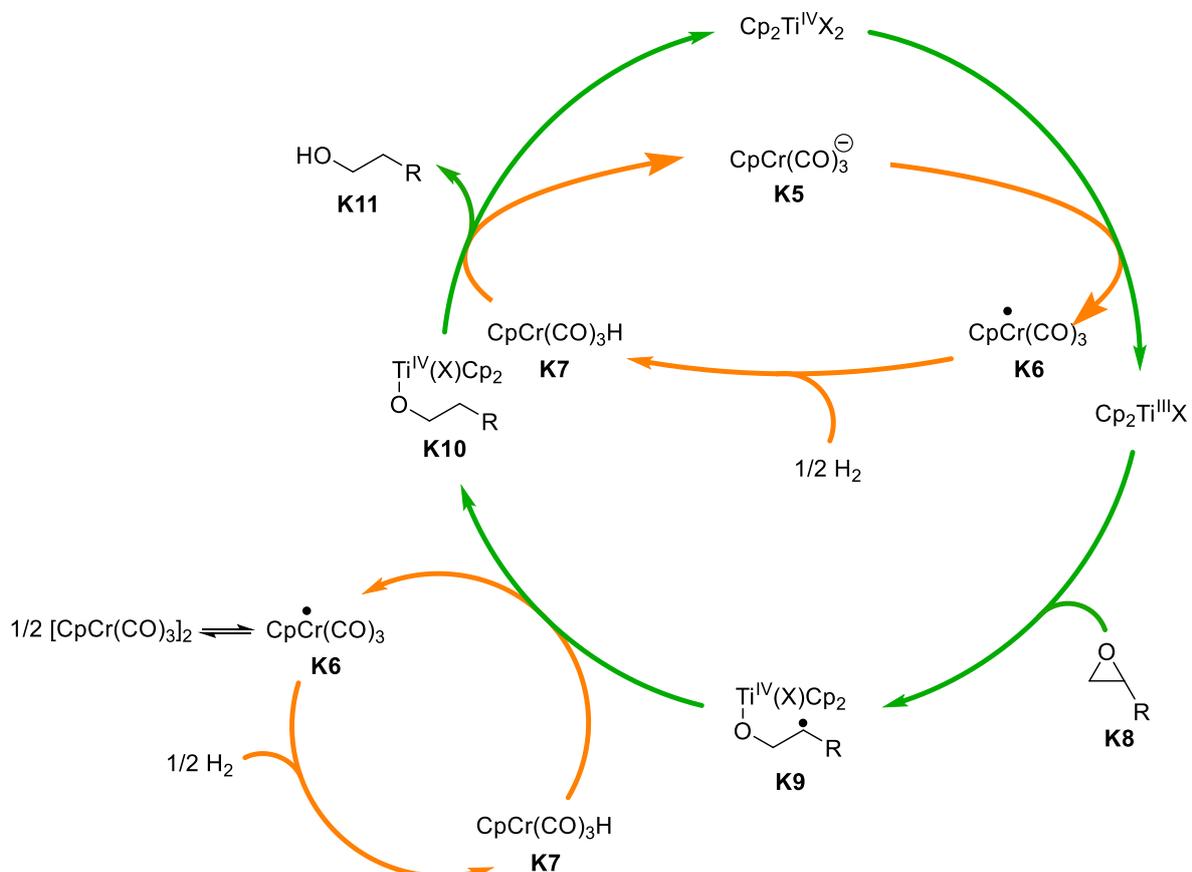
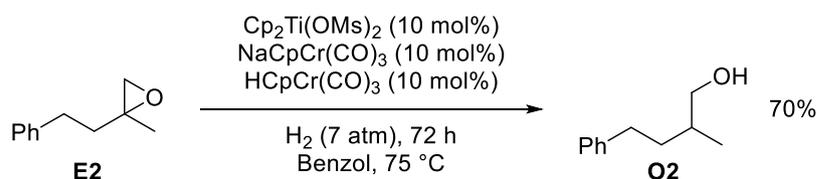


Abbildung 20: Vorgeschlagener kooperativer Katalysezyklus der Epoxid-Hydrierung.^[48]

Auf Basis dieser Erkenntnisse haben die Gruppen von *Gansäuer* und *Norton* eine Hydrierung von Epoxiden mit H_2 als terminalem Reduktionsmittel entwickelt (Abbildung 20).^[48] Die kooperative Katalyse mit einem Titan- und Chromkatalysator ermöglicht es in dieser Reaktion, Wasserstoff in die benötigten Bestandteile e^- , H^\bullet und H^+ zu zerlegen. Hierbei ist der Titanocen-Katalysator für die Ein-Elektronen oxidative Addition und der Chrom-Katalysator für die Aktivierung von H_2 zuständig.

Im vorgeschlagenen Katalysezyklus sind drei verschiedene Chromspezies mit verschiedenen Rollen vertreten. Das anionische $CpCr(CO)_3^-$ (**K5**) mit einem Oxidationspotential von -0.67 V vs. Fc/Fc^+ (in Acetonitril)^[55] reagiert als Ein-Elektronen Reduktionsmittel, wobei es Titan^{IV} zu Titan^{III} reduziert. Damit das Reduktionspotential des Titanocen-Präkatalysators hierzu passte und eine effektive Reduktion möglich war, musste Cp_2TiCl_2 (-1.03 V vs. Fc/Fc^+ in Acetonitril) durch $Cp_2Ti(OMe)_2$ (-0.76 V vs. Fc/Fc^+ in Acetonitril), welches deutlich leichter reduzierbar ist, ersetzt werden.^[56] $CpCr(CO)_3H$ (**K7**) besitzt zwei verschiedene Rollen. Einerseits konnte die Gruppe von *Norton* zeigen, dass $CpCr(CO)_3H$ mit einer Bindungsdissoziationsenergie von nur 62 kcal mol⁻¹ in der Lage ist, ein Wasserstoffatom auf organische Radikale zu übertragen,^[57] andererseits reagiert es auch als Säure. $CpCr(CO)_3H$ hat einen pK_s -Wert ähnlich dem von Collidinhydrochlorid (13.3 in Acetonitril),^[58] wodurch es in der Lage ist, die Ti–O-Bindung zu protonieren. Dieser Chrom-Katalysator musste mit Bedacht gewählt werden, um alle genannten Bedingungen zu erfüllen. Die Liganden sind hierbei nicht zufällig gewählt, sondern tragen zu den entsprechenden Eigenschaften bei. So führen die Carbonylliganden zu einer vergleichsweise hohen Azidität, während der Cyclopentadienylligand für die ausreichend stark reduzierenden Eigenschaften förderlich ist.

Ein Nachteil dieser Reaktion ist, dass sie vergleichsweise hohen Wasserstoffdruck benötigt. Dies erfordert die Verwendung spezieller Geräte, welche hohen Drücken standhalten, jedoch oftmals nicht Bestandteil einer Standard-Laboraausstattung sind. In der Industrie ist das Arbeiten mit unter Druck stehenden Gasen jedoch weit verbreitet. Das macht diese Reaktion besonders für großtechnische Anwendungen attraktiv.

Silane sind aufgrund ihrer leichteren Handhabbarkeit eine attraktive Alternative zu Wasserstoff. Si–H-Bindungen sind ausreichend schwach, um als Wasserstoffatomdonor fungieren zu können, jedoch stark genug, um eine sichere Handhabung zu gewährleisten. Aufgrund ihrer ähnlichen Eigenschaften und Nutzbarkeit als Wasserstoffatomdonor werden Silane häufig als „flüssiger Wasserstoff“ bezeichnet.^[59] Zudem ist Silizium das zweithäufigste Element auf der

Erde, wodurch dessen Verwendung vor allem im Anbetracht der Nachhaltigkeit vorteilhaft ist.^[11]

Chatgililoglu erkannte, dass Silane nach Substitution mit Silylgruppen eine geschwächte Si–H-Bindung besitzen und konnte sie somit als erster für die Wasserstoffatomübertragung nutzbar machen.^[54,60] Die Bindung zum zu übertragenden Wasserstoff in $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ ist nur unwesentlich stärker als in Bu_3SnH . Zudem weist $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ keine Toxizität auf.^[61] $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ kann für Defunktionalisierungen von Halogeniden und Alkoholen, Decarboxylierungen, aber auch für Hydrosilylierungen von Alkenen oder Carbonylgruppen genutzt werden.^[54,60] Studien von *Klatte* zur Eignung von Silanen als Wasserstoffatomtransfer-Reagenzien ergaben, dass durch Mangan reduziertes Cp_2TiCl_2 mit MePhSiH_2 nur begrenzt geeignet ist. Dennoch zeigt die Ausbeute von 49%, dass ein aktiver Katalysator gebildet wird, jedoch mit geringer Aktivität (Abbildung 21).^[62]

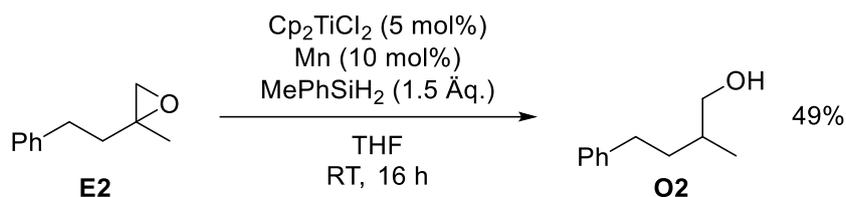


Abbildung 21: Epoxidöffnung mit MePhSiH_2 mit Metallreduziertem Cp_2TiCl_2 .^[62]

Erst ein neuer Mechanismus mit einem Titanocenhydrid als aktivem Katalysator ermöglichte eine erfolgreiche Epoxidöffnung mit einem Silan als Reduktionsmittel. Im Unterschied zu HAT-Reagenzien wie 1,4-Cyclohexadien, Stannanen und Thiolen reagiert das Silan in Titanocen-katalysierten Hydrosilylierungen von Epoxiden nicht als Wasserstoffatomdonor mit dem β -Titanoxyradikal, sondern regeneriert lediglich als terminales HAT-Reagenz den HAT-Katalysator, in diesem Fall Titanocenhydrid (Abbildung 33).

1.4 Cp₂TiH in der Katalyse

Titanocenhydride haben sich als nützliche Katalysatoren für eine Vielzahl von Reaktionen, wie Hydrosilylierungen und Hydrierungen von C=C-, C=O- und C=N-Bindungen, erwiesen. Die Erzeugung der Titanocenhydride geschieht hier in der Regel mit einem Silan als terminalem HAT-Reagenz über eine σ -Bindungsmetathese. Die erste Reaktion, welche sich diese σ -Bindungsmetathese zunutze machte, ist die Dehydropolymerisation von Silanen, in der über wiederholte σ -Bindungsmetathesen Polysilane entstehen.

1.4.1 Dehydropolymerisation von Silanen

Das erste Polysilan wurde in den 1920ern von *Kipping* über eine modifizierte *Wurtz*-Kupplung mit Dichlordiphenylsilan und Natrium synthetisiert.^[63] Über eine vergleichbare Route konnte *Burkhard* später das Dialkyl-Analogon herstellen.^[64] Weiterhin gilt die modifizierte *Wurtz*-Kupplung von Dichlorsilanen als generelle Syntheseroute von Polysilanen, welche jedoch zahlreiche Nachteile birgt. Die Substituenten müssen drastische Reaktionsbedingungen tolerieren, es entstehen stöchiometrische Mengen des Metallsalzes, welches aus dem Polymer entfernt werden muss, und von der Verwendung reaktiver Alkalimetalle geht eine nicht zu vernachlässigende Gefahr aus.^[65]

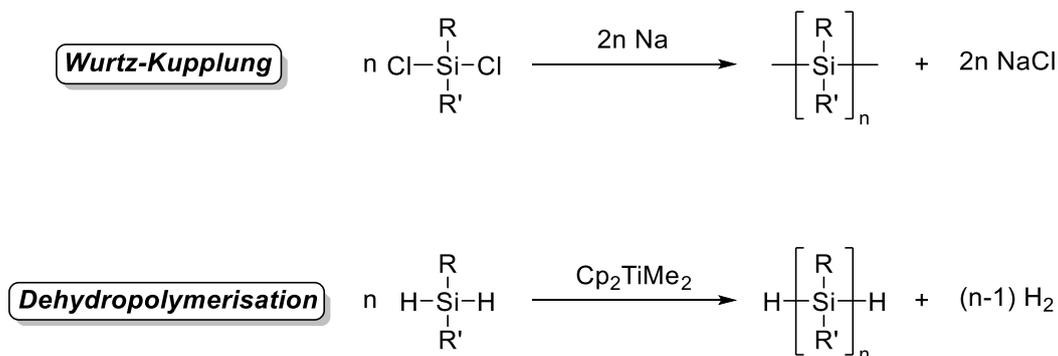


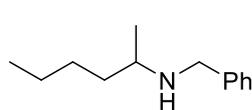
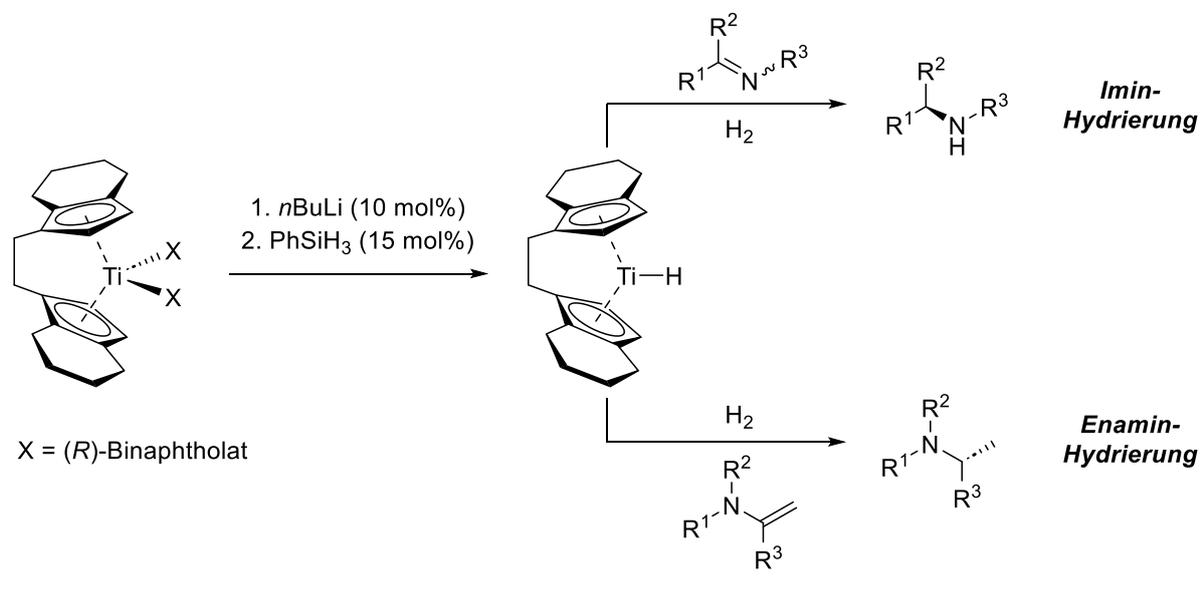
Abbildung 22: Klassische *Wurtz*-Kupplung und Dehydropolymerisation zur Synthese von Polysilanen.

Eine bessere Alternative stellt die Dehydropolymerisation mit katalytischen Mengen früher Übergangsmetallkomplexe wie Cp₂TiMe₂ dar, dessen einziges Nebenprodukt Wasserstoff ist. Untersuchungen von *Harrod* zeigten jedoch, dass primäre Silane lediglich zu Oligomergemischen mit n = 10 – 20 und sekundäre Silane nur sehr langsam zu niederen Oligomeren reagieren.^[66,67]

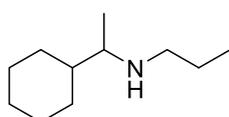
1.4.2 Reduktion von Iminen und Enaminen

Die Reduktion von Iminen ist eine attraktive Methode, um substituierte Amine zu erhalten. Die entsprechenden substituierten Imine lassen sich einfach aus der Reaktion von Carbonylverbindungen mit Aminen erhalten. Deren Reduktion kann dann sowohl über eine Hydrierung als auch eine Hydrosilylierung erfolgen. Dies erlaubt bei Verwendung enantiomerenreiner Katalysatoren auch den Zugriff auf enantiomerenreine Amine.

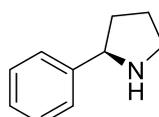
Zuerst veröffentlichte *Buchwald* eine Hydrierung von Iminen unter Verwendung eines Binaphtyl-Derivats des *Brintzinger*-Komplexes^[68] als chiralen Katalysator (Abbildung 23, oben).^[69,70]



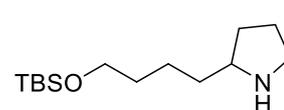
19
Imin *anti/syn* 3.3:1
68%, e.e. 58%



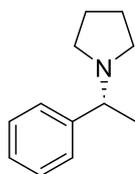
10
Imin *anti/syn* 9:1
70%, e.e. 79%



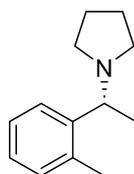
11
86%, e.e. 99%



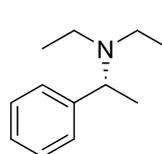
12
82%, e.e. 99%



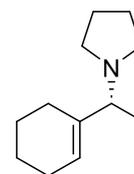
13
75%, e.e. 92%



14
87%, e.e. 98%



15
78%, e.e. 94%



16
72%, e.e. 95%

Abbildung 23: Hydrierung von Iminen und Enaminen nach *Buchwald*.^[69-71]

Dieser Präkatalysator wird mit *n*BuLi gefolgt von Phenylsilan unter Bildung des entsprechenden Titanocenhydrids aktiviert. Postuliert wurde an dieser Stelle die Bildung des Titanocen^{III}-hydrids, wobei auch ein Titanocen^{IV}-hydrid denkbar wäre. Durch Hydrierung lassen sich so die enantiomerenangereicherten Amine aus den entsprechenden Iminen erhalten.

Jedoch lassen sich so ausschließlich für zyklische Amine ausreichend hohe Enantiomerenüberschüsse (*e.e.*) von 97% bis 99% erhalten. Für azyklische Amine betragen die Enantiomerenüberschüsse lediglich 53% bis 85%, da sie vom (*E*)/(*Z*)-Verhältnis der Imin-Isomere abhängen. Da zyklische Imine bei ausreichend kleinen Ringen hauptsächlich strukturell als (*Z*)-Isomer vorliegen (formal kann dies den CIP-Regeln folgend abweichen), tritt dieses Problem hier nicht auf, wodurch hohe Enantiomerenüberschüsse erhalten werden.^[69] Analog zu dieser Reaktion ist auch die katalytische Hydrierung von 1,1-disubstituierten Enaminen möglich.^[71] Hierbei ist im Gegensatz zur Hydrierung von Iminen der Enantiomerenüberschuss nicht vom Wasserstoffdruck abhängig, und es können für ein breiteres Substratspektrum synthetisch nutzbare Enantiomerenüberschüsse (*e.e.* 89% – 98%) erreicht werden (Abbildung 23, unten).

Da die Arbeit mit hohen Drücken im Labormaßstab häufig mit Schwierigkeiten verbunden ist, entwickelte *Buchwald* ebenfalls eine Reaktion, welche auf eine alternative Wasserstoffquelle zurückgreift: die Hydrosilylierung von Iminen (Abbildung 24).^[72] Hierbei wird eine präparativ einfache Katalysatoraktivierung durch Bindungsmetathese zwischen einer Si–H- und einer Ti–F-Bindung erreicht, wobei die Bildung der Si–F-Bindung als Triebkraft dient. Die Zugabe von Methanol und Pyrrolidin ermöglicht die Aktivierung des Katalysators bei Raumtemperatur. Dies kann vermutlich durch die Verringerung der Elektronendichte am Silizium erklärt werden. Durch Bildung von Ph(MeO)SiH₂ und Ph(MeO)₂SiH wird die σ -Bindungsmetathese zwischen dem Silan und Ti–F erleichtert. Neben ihrer Praktikabilität ist die Hydrosilylierung der Hydrierung auch hinsichtlich ihrer erzielbaren Enantiomerenüberschüsse (*e.e.* 86% – 99%) deutlich überlegen.

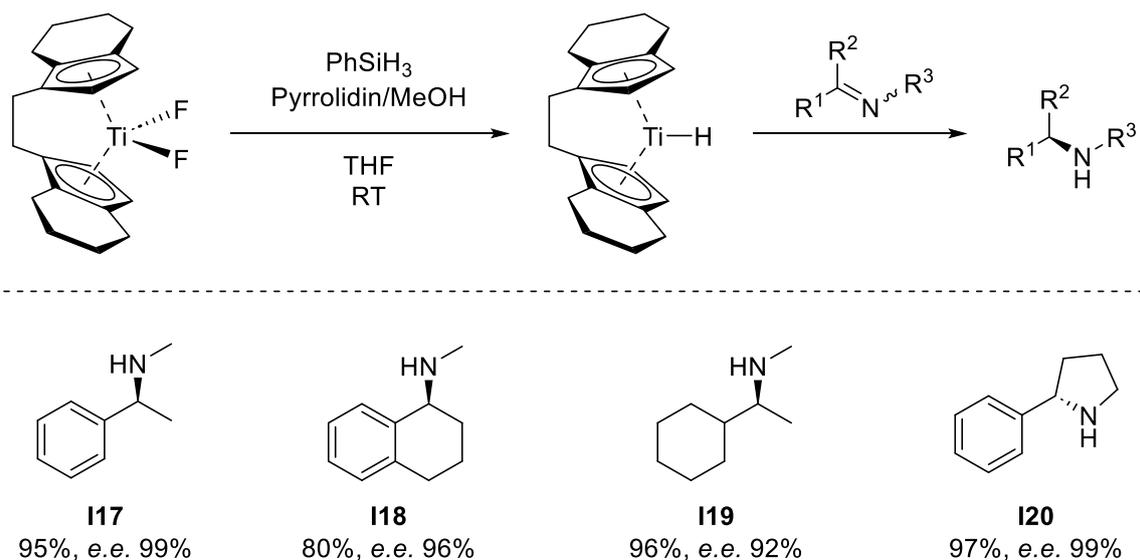


Abbildung 24: Hydrosilylierung von Iminen nach *Buchwald*.^[72]

Erkenntnisse aus einer Analyse des Reaktionsmechanismus erlaubten eine weitere Optimierung dieser Reaktion und somit eine Erweiterung des Substratspektrums, welches zuvor hauptsächlich auf methylsubstituierte Imine beschränkt war.^[73] Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Hydrosilylierung von Iminen ist die Spaltung der Ti–N-Bindung durch eine σ -Bindungsmetathese. Hierbei beeinflusst die Sterik, wie leicht sich der hierfür notwendige viergliedrige Übergangszustand bilden kann. Durch Einführung eines nukleophilen Additivs kann das Titan-Amid-Intermediat in einen reaktiveren Komplex überführt werden. Langsame Zugabe eines primärenamins führt zu einem Ligandenaustausch am Titanocen-Amid, wodurch das sterisch gehinderte Amin als Produkt freigesetzt wird und eine in der σ -Bindungsmetathese leichter zugängliche Ti–N-Bindung gebildet wird. Diese Optimierung erlaubt die Erweiterung des Substratspektrums auf Alkyl- und Benzylamine in einer vom Isomerenverhältnis der eingesetzten Imine unabhängigen Reaktion (Abbildung 25). Des Weiteren ermöglicht die Verwendung des Amin-Additivs eine Substitution von PhSiH_3 durch das deutlich kostengünstigere Polymethylhydrosiloxan (PMHS).

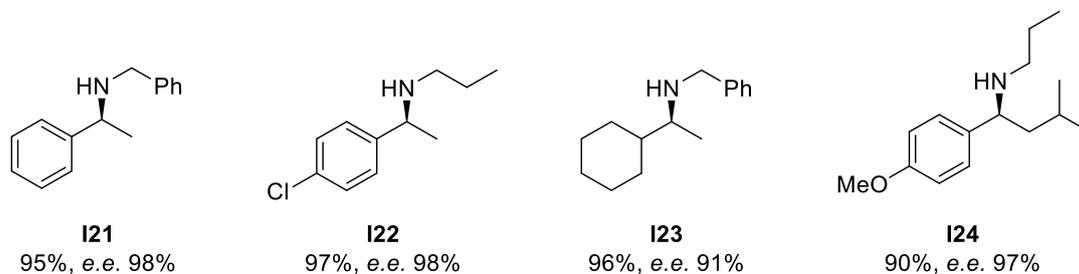
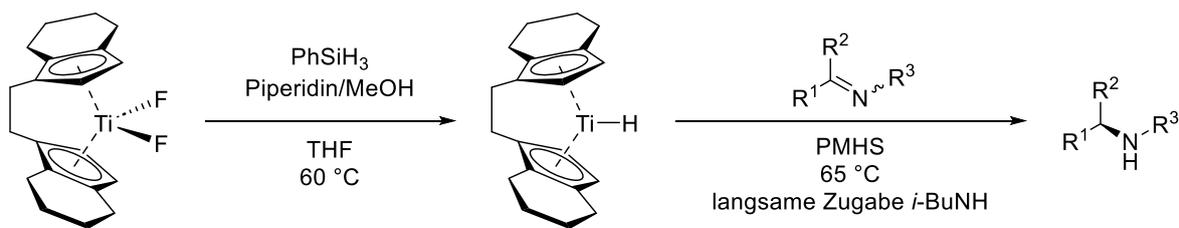


Abbildung 25: Optimierte Hydrosilylierung von Iminen nach *Buchwald*.^[73]

Buchwald postulierte als katalytisch aktive Spezies in all diesen Reduktionen von Iminen und Enaminen ein Titanocen^{III}-hydrid. Neuere mechanistische Untersuchungen sprechen allerdings dafür, dass bei Verwendung des Binaphtyl-Derivats ein Titanocen^{IV}-hydrid vorliegt und nur die Aktivierung des Difluorids zum postulierten Titanocen^{III}-hydrid führt. Das Vorliegen verschiedener aktiver Spezies würde die unterschiedlichen Selektivitäten erklären.^[74]

1.4.3 Reduktion von Estern

Die Gruppe von *Buchwald* entwickelte außerdem eine Titan-katalysierte Hydrosilylierung von Estern, welche unter milden Bedingungen verläuft, günstige Reagenzien verwendet und hohe Ausbeuten erzielt. Hierbei wird intermediär zunächst ein Aldehyd gebildet, welcher dann weiter zum Silylether reduziert wird. Damit stellt sie eine sichere Alternative zur Reduktion von Estern mit LiAlH_4 oder DIBAL-H dar.

In *Buchwalds* erster Generation dieser Reduktion wird der aktive Katalysator aus Cp_2TiCl_2 mit $n\text{BuLi}$ und $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ generiert (Abbildung 26).^[75] Die Reaktion weist eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen wie Phenolen und Anilinen auf. Sowohl di- und tri-substituierte als auch aktivierte C–C-Doppelbindungen, wie in α,β -ungesättigten Estern, werden toleriert. Für die selektive Reduktion eines Esters in Gegenwart von terminalen Olefinen oder Epoxiden wird *Brintzingers*-Komplex $(\text{ebthi})\text{TiCl}_2$ als sterisch anspruchsvolle Titanocen-Spezies benötigt.

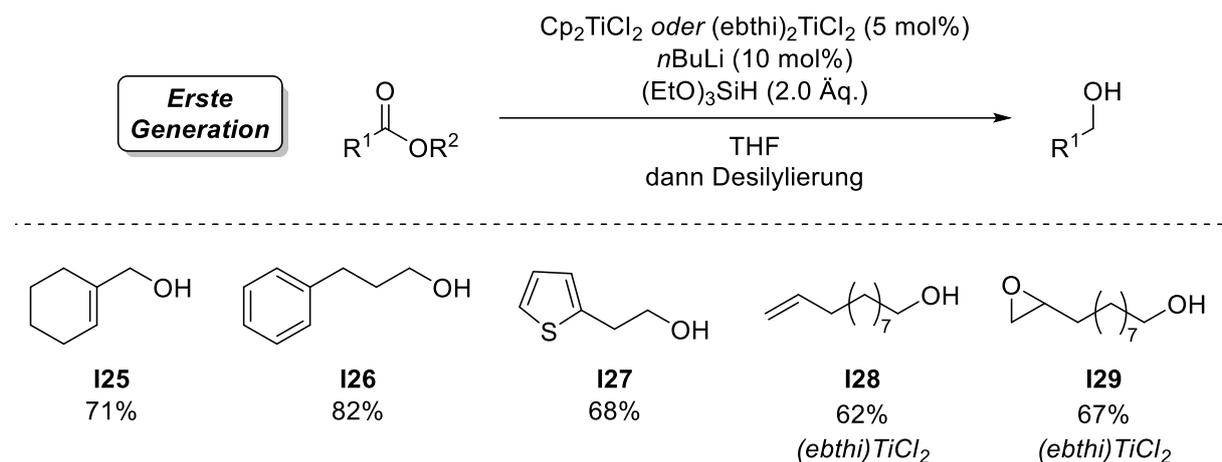


Abbildung 26: Erste Generation der Reduktion von Estern nach *Buchwald*.^[75]

Ersetzen der Titan-Spezies durch $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ erlaubt den Verzicht auf Metallorganyle zu deren Aktivierung, wodurch die Reaktionsführung unter Inertbedingungen nicht länger notwendig ist (Abbildung 27).^[76] Außerdem besitzt dieser Katalysator den Vorteil, kostengünstiger als das bisher verwendete Cp_2TiCl_2 zu sein.

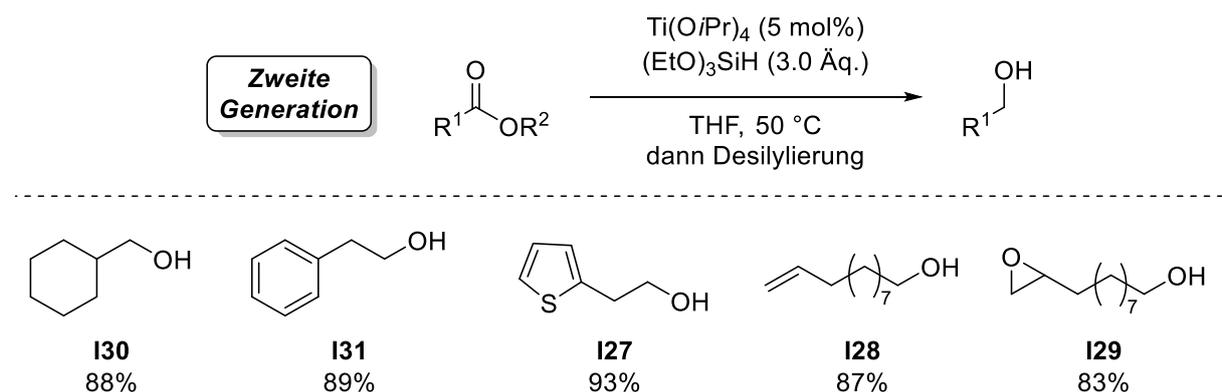


Abbildung 27: Zweite Generation der Reduktion von Estern nach *Buchwald*.^[76]

Aus gesundheits- und sicherheitstechnischen Gründen war eine Substitution von $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ sehr wünschenswert. Unter den gewählten Bedingungen entsteht das leicht entzündliche Gas SiH_4 , was *Buchwald* nach Berichten über einen Brandfall zu einem Warnhinweis veranlasste.^[77] Dies macht die sonst so gut skalierbare Reaktion für großtechnische Anwendungen unattraktiv. Daher wurde in einer dritten Generation der Hydrosilylierung von Estern das günstigere und vor allem weniger gefährliche PMHS als terminales Reduktionsmittel verwendet.^[78] Versuche, $n\text{BuLi}$ durch EtMgBr zu ersetzen, führten anfänglich zu keinem vollständigen Umsatz. Dies wurde auf die entstehenden Magnesiumsalze zurückgeführt. Dieses Problem konnte durch Ausfällen der Magnesiumsalze mit *N*-Methylmorpholin oder 1,4-Dioxan oder aber die Verwendung eines Überschusses EtMgBr (2.5 Äq. in Bezug auf den Katalysator) umgangen werden.

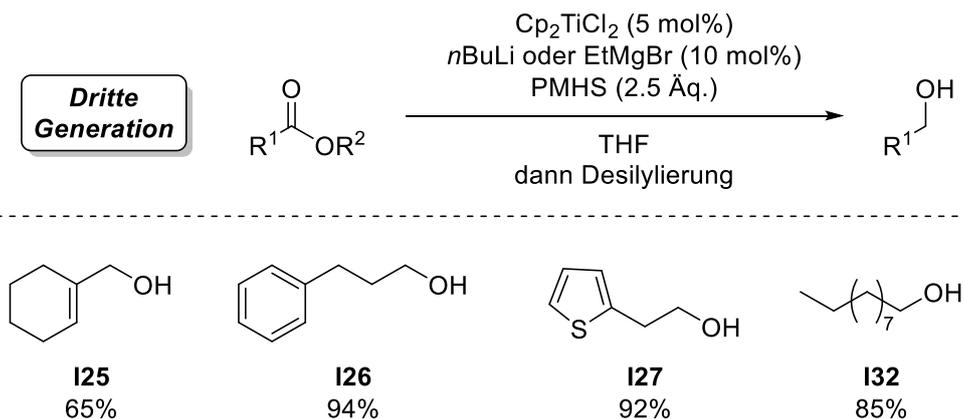


Abbildung 28: Dritte Generation der Reduktion von Estern nach *Buchwald*.^[78]

In einem letzten Evolutionsschritt kombinierte *Buchwald* die Vorteile aller vorherigen Generationen durch die Verwendung von PMHS und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (Abbildung 29).^[79] Hierbei handelt es sich um ein nachhaltiges Katalysatorsystem mit guter Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, welches luftstabile, nicht pyrophore und zudem leicht verfügbare Reagenzien verwendet. Des Weiteren benötigt dieses System kein Lösungsmittel, optimal im Hinblick auf „grüne Chemie“. Entscheidend für den Erfolg dieses Katalysatorsystems waren der Einsatz erhöhter Temperaturen (23 – 70 °C) und größerer Mengen $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.25 – 1.0 Äq.).

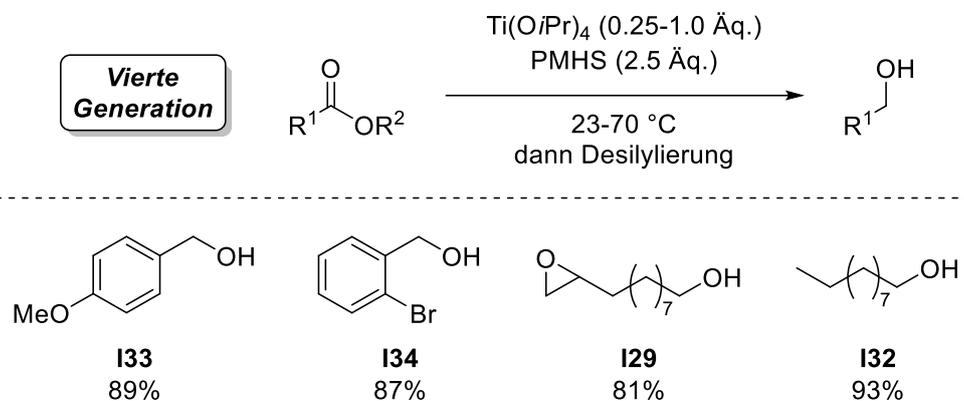


Abbildung 29: Vierte Generation der Reduktion von Estern nach *Buchwald*.^[79]

1.4.4 Reduktion von Ketonen

Die erste Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von Ketonen wurde 1988 von *Nakano* und *Nagai* vorgestellt.^[80] In dieser Reaktion aktiviert Cp_2TiPh_2 effektiv die Si–H-Bindung von Diphenylsilan, Methylphenylsilan und Phenylsilan für die Hydrosilylierung von Ketonen. Der Präkatalysator wird hierbei durch das Silan zu einem postulierten Titanocen^{III}-hydrid aktiviert, welches dann durch einen Ein-Elektronentransfer (single electron transfer, SET) zum Titanocenalkoholat **K13** reagiert. Eine σ -Bindungsmetathese mit der Si–H-Bindung des Silans

führt schließlich zur Freisetzung des Silylethers **K14** (siehe Abbildung 30). Analog zur Hydrosilylierung von Estern kann der entsprechende Alkohol nach Entschützung aus dem Silylether gewonnen werden.

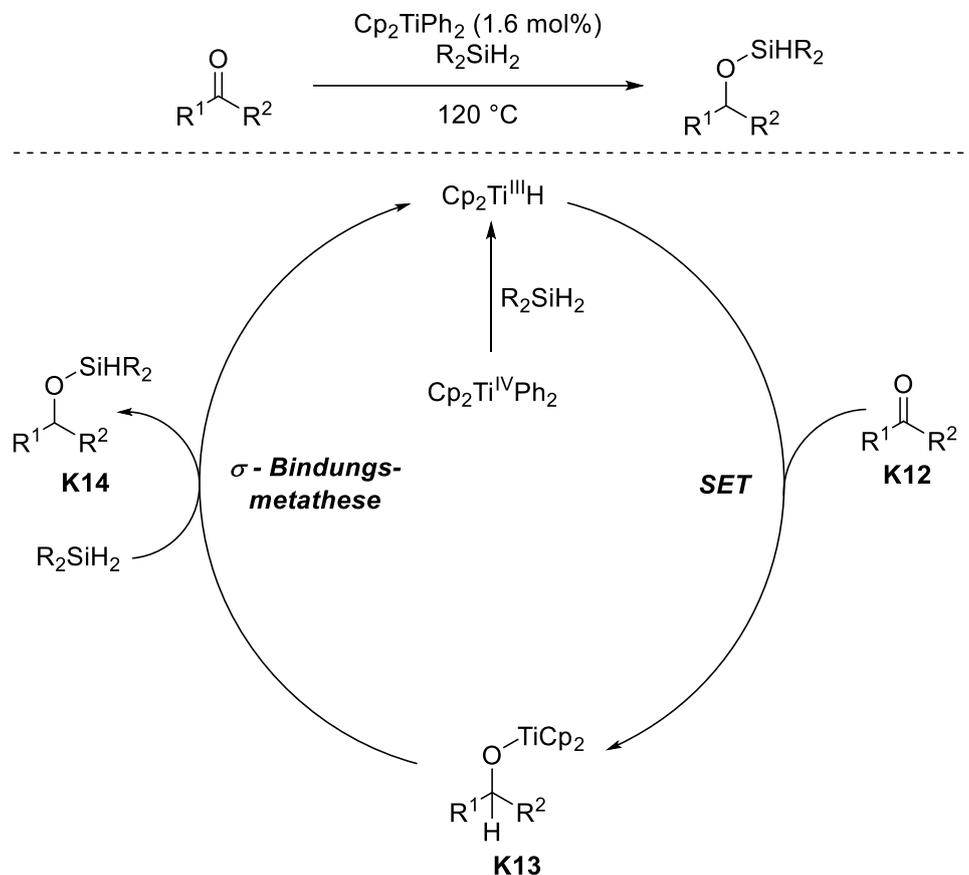


Abbildung 30: Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung nach *Nakano* und *Nagai*.^[80]

Haltermann, *Harrod* und *Buchwald* entwickelten basierend auf dieser Reaktion enantio-selektive Hydrosilylierungen prochiraler Ketone. Zur Einführung der Enantioselektivität verwendeten sie C_2 -symmetrische *ansa*-Titanocene, wobei *Buchwald* die besten Resultate erzielen konnte.

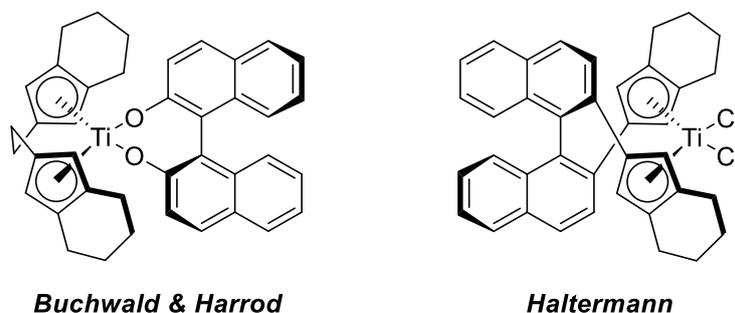


Abbildung 31: Verwendete Präkatalysatoren für die enantioselective Hydrosilylierung von Ketonen.^[81–83]

Haltermann entwickelte die erste Titan-katalysierte asymmetrische Hydrosilylierung von Ketonen.^[81] Für die Hydrosilylierung prochiraler aromatischer Ketone mit Triethoxysilan wurden gute Ausbeuten erzielt. Als Katalysator wurde ein sterisch modifizierter *Brintzinger*-Komplex verwendet, welcher nach Reduktion mit *n*BuLi als aktive Titanocen^{III}-hydrid-Spezies vorliegt. Die erzielten Enantioselektivitäten waren jedoch mit einem Enantiomerenüberschuss von maximal 40% nur mäßig. Auch eine Substitution des Silans durch Diphenylsilan oder Phenylmethylsilan konnte die Enantioselektivität nicht verbessern, sondern führte lediglich zu einer Verlängerung der Reaktionszeit.

Buchwald hingegen konnte als erster sehr gute Enantioselektivitäten bei der Hydrosilylierung aromatischer Ketone mit frühen Übergangsmetallkatalysatoren erzielen.^[82] Dieser Erfolg basierte hauptsächlich auf der Verwendung eines anderen Katalysators. Der Gebrauch des Biphenolat-Derivats des *Brintzinger*-Komplexes, welcher mit *n*BuLi und PMHS aktiviert wurde, führte ebenfalls zu einer postulierten Titanocen^{III}-hydrid-Spezies, welche in diesem Fall die Hydrosilylierung mit exzellenter Enantioselektivität katalysierte.

Ergebnisse von *Harrod*, welcher ebenfalls vom Biphenolat-Derivat des *Brintzinger*-Komplexes Gebrauch machte, zeigen eine stark von den Reaktionsbedingungen oder der Katalysatoraktivierung abhängige Selektivität.^[83] Trotz Verwendung des gleichen Katalysators wurden in dieser Hydrosilylierung deutlich schlechtere Enantioselektivitäten als von *Buchwald* erzielt. *Harrod* aktivierte den Katalysator mit MeLi in Kombination mit Diphenyl- oder Methylphenylsilan. So konnten die Katalysatorbeladung herabgesetzt und die Ausbeute gesteigert werden, allerdings auf Kosten der Enantioselektivität. Die Enantioselektivität zeigte eine starke Abhängigkeit von der Sterik des Substrats. So konnte Cyclopentylethylketon zum entsprechenden Alkohol mit einem *e.e.* von 70% reduziert werden, wohingegen für Acetophenon **I35** nur ein *e.e.* von 12% erzielt wurde.

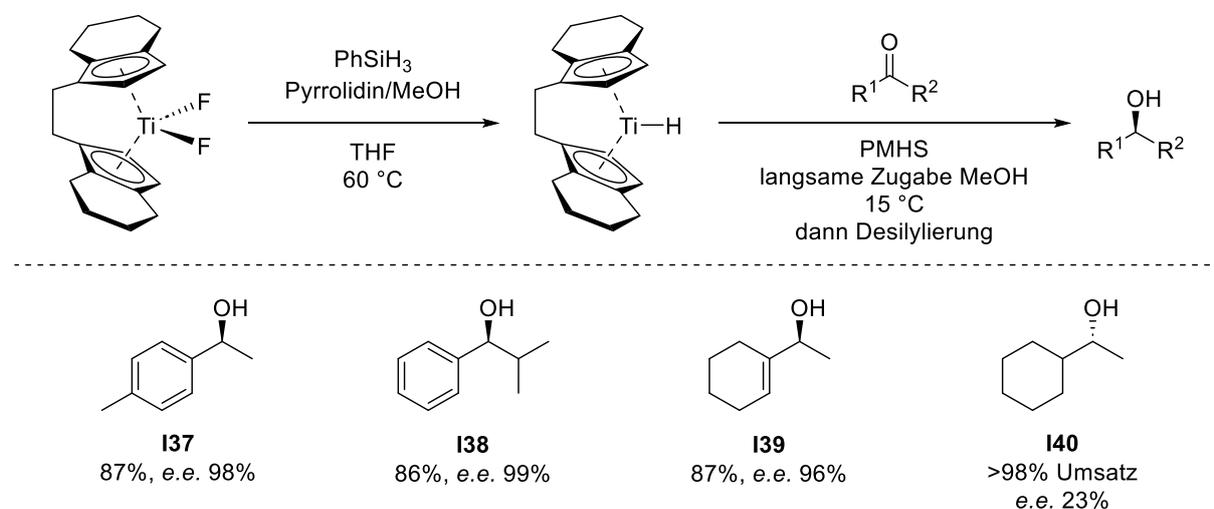
Tabelle 1: Hydrosilylierung von Acetophenon **I35** nach *Haltermann, Buchwald* und *Harrod*.^[81–83]

Ti-Katalysator
RLi
Silan

I35 **I36**

	Silan	RLi	Katalysator	Bedingungen	Ausbeute	e.e.
<i>Haltermann</i>	(EtO) ₃ SiH	<i>n</i> BuLi	0.5 mol%	THF, RT, 2 h	100%	32%
<i>Buchwald</i>	PMHS	<i>n</i> BuLi	4.5 mol%	Toluol, RT, 22 h	73%	97%
<i>Harrod</i>	Ph ₂ SiH ₂	MeLi	1.0 mol%	RT, 12.5 Tage	90%	12%

Nur *Buchwald* konnte Alkohole mit Enantiomerenüberschüssen von synthetischem Nutzen darstellen, wobei er zudem das kostengünstige Silan PMHS nutzte. Die bei der Hydrosilylierung von Iminen^[73] gewonnenen Erkenntnisse wurden auf die Hydrosilylierung von Ketonen übertragen. So konnte das System weiter verbessert werden (Abbildung 32).^[84]

**Abbildung 32:** Optimierte Hydrosilylierung von Ketonen nach *Buchwald*.^[84]

So verwendet die optimierte Variante der Hydrosilylierung von Ketonen das Difluoro-Derivat des *Brintzinger*-Komplexes in Kombination mit Alkoholadditiven. Bei Iminen konnte die σ -Bindungsmetathese des Titanocen-Amids mit dem Silan als geschwindigkeitsbestimmender Schritt identifiziert werden, wodurch die Zugabe eines sterisch ungehinderten Amins zur Optimierung der Reaktion beitrug. Analog hierzu konnten sterisch anspruchsvolle Alkoxy-Liganden durch langsam zugetropfte, primäre Alkohole substituiert werden. Mit dem bisherigen System war eine relativ hohe Katalysatorbeladung von 4.5 mol% für einen voll-

ständigen Umsatz bei vernünftigen Reaktionszeiten (bis 4.5 Tage) erforderlich. Die Katalysatorbeladung konnte mit dem neuen System auf 0.5 bis 2 mol% reduziert werden, während gleichzeitig die Enantioselektivität verbessert wurde. Während für Acetophenone nahezu perfekte Enantiomerenüberschüsse von 96 bis 99% erzielt werden können, bleiben lediglich Dialkylketone weiterhin problematisch. *Buchwald* führte die Notwendigkeit α,β -ungesättigter Ketone auf die Koplanarität der Carbonylgruppe und des aromatischen Rings zurück, wodurch der Übergangszustand sterisch fixiert wird. Für Ketone mit gesättigten Alkylresten können sterische Interaktionen durch Rotation der Alkylketten minimiert werden, wodurch die Energiedifferenz der Übergangszustände sehr gering ist.^[84]

1.5 Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von Epoxiden

Die erste Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von Epoxiden wurde von *Gansäuer et al.* im Jahr 2012 veröffentlicht.^[85] Aufgrund der intrinsischen Eigenschaft von Radikalreaktionen, das stabilere, höher substituierte Radikal zu bilden, findet eine selektive Öffnung der Epoxide zum besser stabilisierten β -Titanoxyradikal statt, woraus anschließend die Bildung des *anti-Markovnikov*-Alkohols resultiert. Wie auch Cp_2TiCl -katalysierte Epoxidöffnungen^[42] bieten Titanocen-katalysierte Hydrosilylierungen eine attraktive Alternative zur Hydroborierungs-Oxidations-Sequenz für eine formale *anti-Markovnikov*-Addition von Wasser an Olefine. Analog zur Hydrosilylierung von Ketonen^[80] werden als Produkte zunächst silylierte Alkohole erhalten, die dann in einer wässrigen, basischen Aufarbeitung einfach entschützt werden können.

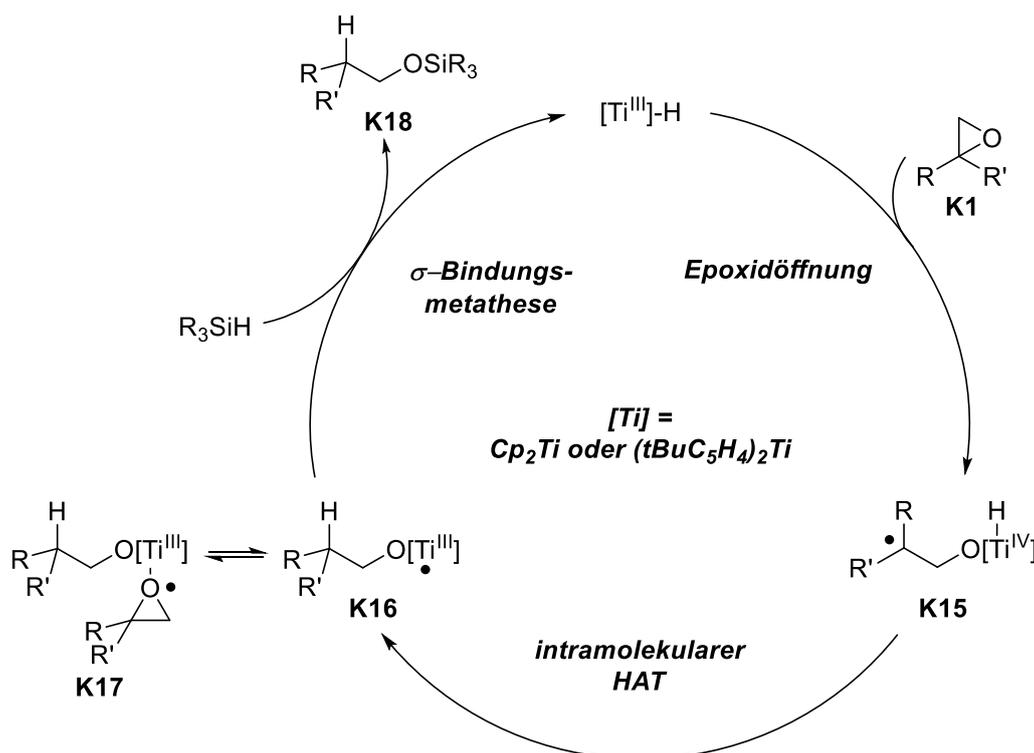


Abbildung 33: Mechanismus der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung.^[85,86]

Als aktiver Katalysator wird Cp_2TiH benötigt, welches auf verschiedene Weisen generiert werden kann, die später diskutiert werden. Im ersten Schritt wird das Epoxid **K1** mit einer Regioselektivität analog der von Cp_2TiCl unter Bildung des stabileren β -Titanoxyradikals **K15** geöffnet. Titan^{III} wird in diesem Schritt zu Titan^{IV} oxidiert. Aus thermodynamischer Sicht ist dieser Schritt günstig, da die Epoxidringsspannung aufgelöst wird und eine stabile Ti–O-Bindung

entsteht.^[47] Im Gegensatz zu Cp_2TiCl -katalysierten Reaktionen, welche ein externes HAT-Reagenz benötigen, kann hier die Wasserstoffatomübertragung intramolekular erfolgen, da die $\text{Ti}^{\text{IV}}\text{-H}$ -Bindung nur schwach ist. Im letzten Schritt wird der aktive Katalysator durch σ -Bindungsmetathese mit einem Silan regeneriert und der silylierte Alkohol **K18** erhalten.^[85,86] Entscheidend hierbei ist, dass die Si-H -Bindung ausreichend schwach ist (ca. 90 kcal mol^{-1})^[87] um als Wasserstoffatomdonor zu reagieren, jedoch zugleich stark genug, um eine sichere Handhabung von Silanen zu gewährleisten. Um den Mechanismus der Hydrosilylierung von Epoxiden aufzuklären, wurden unter anderem Kinetikexperimente durchgeführt. Diese zeigten überraschenderweise eine inverse Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Konzentration des Epoxids. Zur Erklärung wurde ein „resting state“ (**K17**) angenommen, in dem der Katalysator reversibel ohne Ringöffnung an das Epoxid bindet.^[86]

In der ersten Generation der Hydrosilylierung von Epoxiden wurde MePhSiH_2 als terminales Reduktionsmittel verwendet, da es bereits für die Generierung von Titanocen^{III}-hydriden aus Cp_2TiMe_2 und die Darstellung von $(\text{Cp}_2\text{TiOEt})_2$ etabliert war.^[67,85,88] Im nächsten Evolutions-schritt wurde PhSiH_3 als geeignetes Reagenz für eine σ -Bindungsmetathese mit $\text{Cp}_2\text{TiAllyl}$ gefunden.^[86]

Exkurs: σ -Bindungsmetathese

Da die σ -Bindungsmetathese ein Schlüsselschritt der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung ist, soll sie in diesem Exkurs detailliert betrachtet werden. Es handelt sich bei dieser Reaktion um den konzertierten Austausch einer Metall–Ligand σ -Bindung mit der eines Substrats, der meistens an d^0 -Metallzentren stattfindet. Formal handelt es sich um eine symmetrieverbotene $[2_\sigma+2_\sigma]$ -Cycloaddition. Durch die Beteiligung freier d-Orbitale kann diese Symmetriebedingung jedoch umgangen werden. Obwohl ähnliche Produkte erhalten werden, ist die σ -Bindungsmetathese nicht mit dem Prozess der oxidativen Addition/reduktiven Eliminierung zu verwechseln, welcher im Fall früher Übergangsmetalle elektronisch nicht möglich ist.^[89]

Silane sind aufgrund ihrer elektronischen Eigenschaften hervorragend für eine σ -Bindungsmetathese mit Titankomplexen geeignet, da Silizium weniger elektronegativer als Wasserstoff ist, welcher wiederum elektronegativer als Titan ist. Dies sorgt für eine passende Polaritätsverteilung im Übergangszustand. Um den aktiven Katalysator in der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung von Epoxiden zu regenerieren, muss eine stabile Ti–O-Bindung des Titanalkoholats gebrochen werden. Die σ -Bindungsmetathese liefert hierfür durch die Bildung einer starken Si–O-Bindung die Triebkraft.^[47]

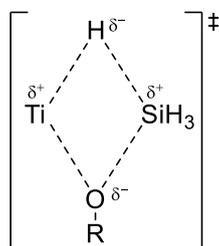


Abbildung 34: Rautenförmiger Übergangszustand der σ -Bindungsmetathese eines Titanalkoxids mit SiH_4 .^[89]

Dadurch kann sich der in Abbildung 34 gezeigte Übergangszustand ausbilden, welcher entgegen der häufig quadratischen Darstellung eher rautenförmig ist. Dies wird durch stabilisierende Orbitalüberlappungen des Metalls (hier Titan) mit dem Element in β -Position (hier Silizium) verursacht.

1.5.1 Stereoselektive Wasserstoffatomübertragung

Durch die Verwendung eines bifunktionalen Katalysators, welcher sowohl für die Epoxidöffnung als auch für die intramolekulare Wasserstoffatomübertragung verantwortlich ist, eröffnet die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung neue Möglichkeiten zur Steuerung der Diastereoselektivität der Radikalreduktion. Intramolekulare Wasserstoffatomübertragungen sind in der stereoselektiven Synthese besonders attraktiv, da die Übertragung über einen zyklischen, oftmals gut definierten Übergangszustand verläuft.^[90]

Wie in Abbildung 35 gezeigt, führt dies zu einer hochselektiven Bildung des *trans*-Produkts **trans-O5** über eine *syn*-selektive Radikalreduktion. Das bei Epoxidöffnung gebildete β -Titanoxyradikal ist sterisch fixiert, sodass die fast ausschließlich *syn*-selektive Wasserstoffatomübertragung zu nur einem Produkt führen kann. Die mit einem externen HAT-Reagenz stattfindende Radikalreaktion ist vergleichsweise unselektiv, wobei die Bildung des *cis*-Produkts **cis-O5** leicht bevorzugt ist.^[85]

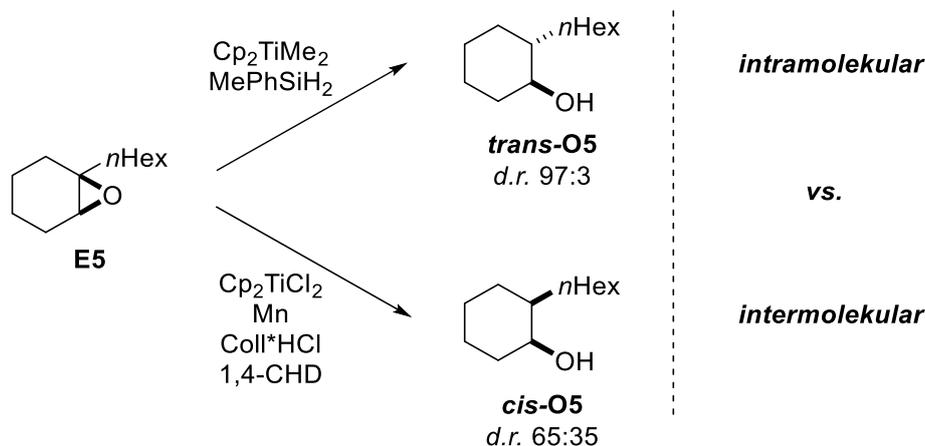


Abbildung 35: Vergleich der *syn*- oder *anti*-selektiven Wasserstoffatomübertragung auf Cyclohexylradikale.^[85]

Die diastereoselektive Reduktion „azyklischer Epoxide“ stellt eine größere Herausforderung dar, da in diesem Fall die an das Radikal grenzenden Bindungen nicht sterisch fixiert sind, sondern eine Rotation um die C–C-Bindung des Epoxids möglich ist. Mit „azyklischen Epoxiden“ werden hier Epoxide bezeichnet, welche kein zyklisches Rückgrat an der C–C-Bindung des Epoxids besitzen. Dadurch können sich zwei zueinander rotamere Intermediate in einem vorgelagerten Rotationsgleichgewicht bilden. Mit der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung konnten jedoch auch für diesen Fall exzellente Diastereoselektivitäten erzielt werden, wobei allerdings ein sterisch anspruchsvoller *tert*-Butyl-substituierter Katalysator benötigt wird.^[85]

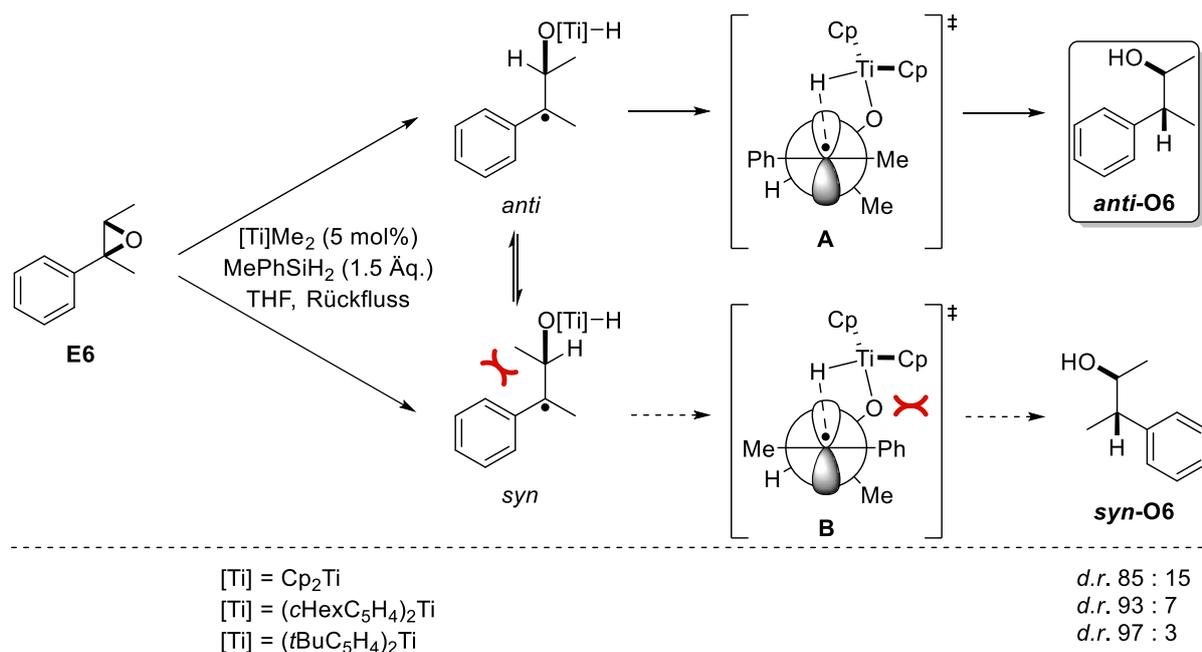


Abbildung 36: Diastereoselektive Reduktion azyklischer Radikale in der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung von Epoxiden.^[85]

Da während der Wasserstoffatomübertragung eine schwache Ti–H-Bindung gebrochen und eine starke C–H-Bindung gebildet wird, handelt es sich um eine stark exotherme Teilreaktion, die somit nach dem *Hammond*-Postulat über einen eduktähnlichen Übergangszustand verläuft.^[28] Für das Diastereomerenverhältnis des gebildeten Alkohols ist nach dem *Curtin-Hammett*-Prinzip die Energiedifferenz der Übergangszustände entscheidend und nicht das vorgelagerte Rotationsgleichgewicht.^[91] Daher wird hauptsächlich der *anti*-Alkohol **anti-O6** über den energetisch günstigeren Übergangszustand **A** durch Minimierung der sterischen Wechselwirkungen gebildet. Im Übergangszustand **A** sind die sterischen Wechselwirkungen zwischen einem der Cyclopentadienyl-Liganden und der Methylgruppe schwächer als die Wechselwirkungen mit der Phenylgruppe im Übergangszustand **B**. Dieser Effekt ist mit sterisch anspruchsvollen Gruppen am Cyclopentadienyl-Liganden stärker ausgeprägt, sodass mit $(tBuC_5H_4)_2TiH$ als aktivem Katalysator die beste Diastereoselektivität (*d.r.* 97:3) erzielt wurde. Eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung ist deren Diastereokonvergenz. Dies bedeutet, dass auch bei Einsatz von *cis/trans*-Mischungen des Epoxids nur der *anti*-Alkohol erhalten wird. Da das vorgelagerte Rotationsgleichgewicht schneller als die Wasserstoffatomübertragung ist, können die beiden Rotationsisomere des β -Titanoxyradikals durch Rotation um die C–C-Bindung ineinander überführt werden.^[85]

1.5.2 Generationen der Cp_2TiH -Generierung

In der ersten Generation der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung wurden entweder $(\text{Cp}_2\text{TiOEt})_2$ oder Cp_2TiMe_2 als Präkatalysatoren verwendet.^[85] Der auffälligste Unterschied zwischen diesen beiden Präkatalysatoren ist, dass Titan in unterschiedlichen Oxidationsstufen vorliegt. In Ersterem liegt Titan bereits in der gewünschten Oxidationsstufe +III vor, wohingegen der zweite für eine erfolgreiche Aktivierung reduziert werden muss, was für beide mit entsprechenden Vor- und Nachteilen einhergeht.

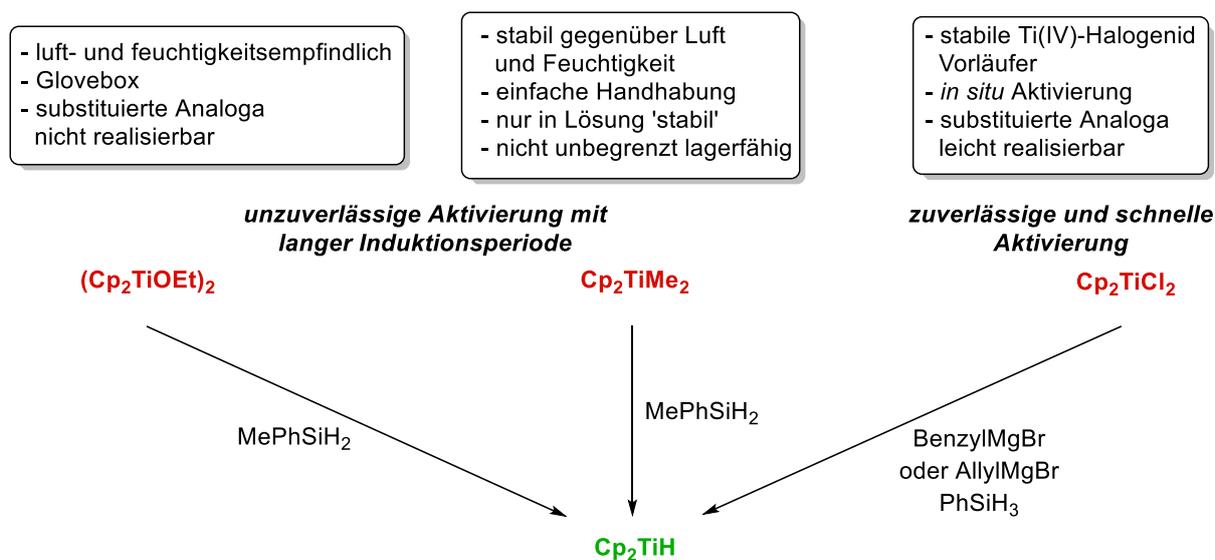


Abbildung 37: Vergleich verschiedener Generationen der Katalysatoraktivierung.^[85,86,92]

$(\text{Cp}_2\text{TiOEt})_2$ ist ein luft- und feuchtigkeitsempfindlicher Feststoff. Deshalb muss er in einer Glovebox gelagert und abgewogen werden. Das geht mit einem präparativ größeren Aufwand einher. Da Titan bereits in der benötigten Oxidationsstufe vorliegt, verläuft die Aktivierung des Präkatalysators über eine σ -Bindungsmetathese mit dem Silan. Ein Nachteil ist, dass substituierte Titanocene, welche teilweise für gute Diastereoselektivitäten erforderlich sind, nicht darstellbar sind. Da sie nicht dimerisieren, handelt es sich um labile Verbindungen, welche als isolierbare Katalysatoren ungeeignet sind, vergleichbar zu Verbindungen mit sterisch anspruchsvollen Alkoholaten.^[92,93]

Cp_2TiMe_2 hingegen ist in Gegenwart von Sauerstoff und Wasser stabil. Dies führt zu einer besseren Handhabbarkeit. Betrachtet man die gegenüber Sauerstoff und Wasser empfindlichen Zirkonium- und Hafnium-Analoga dieser Verbindung, ist die Stabilität überraschend.^[67] Cp_2TiMe_2 muss allerdings in Lösung gelagert werden, da es unter Vakuum und Argonatmosphäre zur Zersetzung kommt. Der Zerfall wird photochemisch initiiert. Deshalb muss die

Verbindung zusätzlich unter Lichtausschluss gelagert werden.^[67] Dennoch sind THF-Lösungen von Cp_2TiMe_2 nur begrenzt lagerfähig, da sie trotz Aufbewahrung im Dunkeln und im Kühlschrank nach einigen Wochen Aktivität einbüßen. Die Aktivierung des Präkatalysators erfolgt durch Reduktion von Titan^{IV} zu Titan^{III}. Der Mechanismus dieser Reaktion ist allerdings nicht vollständig aufgeklärt.^[94] Mit beiden Aktivierungsmethoden können zwar sehr gute Ausbeuten erzielt werden, allerdings verläuft die Aktivierung nur unzuverlässig mit langen Induktionsperioden.

Da die bisher verwendeten Vorläuferverbindungen nur schwierig und begrenzt lagerfähig sind, war das Ziel einer nächsten Generation der Katalysatoraktivierung die *in situ* Herstellung von Cp_2TiH aus der stabilen, kommerziell erhältlichen Vorläuferverbindung Cp_2TiCl_2 . Aufgrund ihrer relativ schwachen Ti–C-Bindung schienen Cp_2TiR -Komplexe der richtige Anknüpfungspunkt hierfür zu sein. Deshalb wurde die σ -Bindungsmetathese dieser Komplexe mit PhSiH_3 und $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ untersucht. PhSiH_3 erzielte in dieser Studie bessere Ergebnisse, wobei mit $\text{R} = \text{Me}$ eine exergonische und mit $\text{R} = \text{Allyl}$ eine thermoneutrale Reaktion vorhergesagt wurde. Die Synthese von $\text{Cp}_2\text{TiAllyl}$ ist besonders attraktiv, da es *in situ* aus dem kommerziell erhältlichen Cp_2TiCl_2 und AllylMgBr synthetisiert werden kann.^[86] $\text{Cp}_2\text{TiAllyl}$ kann als violetter Feststoff isoliert und unter Luft- und Lichtausschluss mehrere Monate gelagert werden.^[95] Durch Zugabe von PhSiH_3 wird Cp_2TiH über eine σ -Bindungsmetathese gebildet.

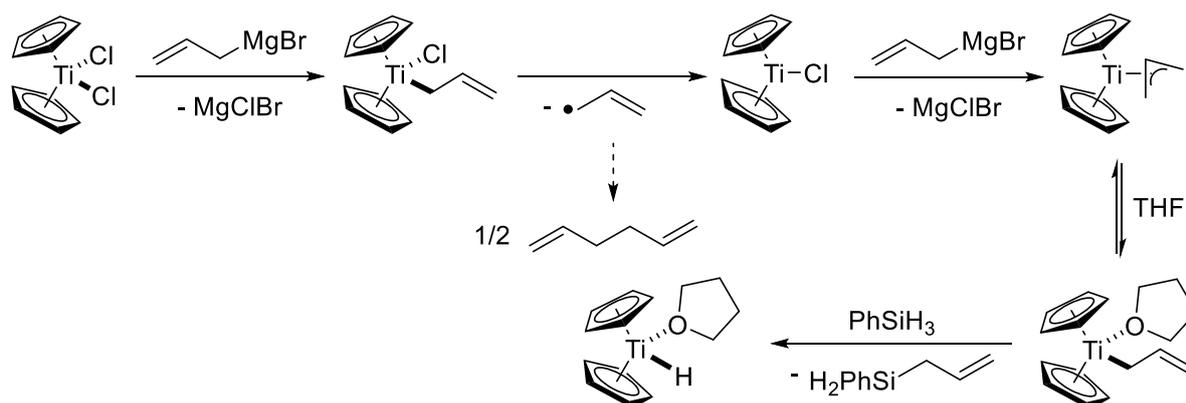


Abbildung 38: Mechanismus der „Allylaktivierung“ zur *in situ* Generierung von Cp_2TiH .^[86,96]

Die Synthese von $\text{Cp}_2\text{TiAllyl}$ erfolgt in zwei Schritten (Abbildung 38). Mit dem ersten Äquivalent *Allyl-Grignard*-Reagenz erfolgt eine Allylierung zu $\text{Cp}_2\text{Ti(Cl)Allyl}$ mit anschließender Selbstreduktion, deren Triebkraft die hohe Stabilität des gebildeten Allylradikals ist. Ohne zusätzliches Reduktionsmittel wird hier unter Bildung von Hexa-1,5-dien Titan^{IV} zu Titan^{III} reduziert.

Mit dem zweiten Äquivalent des *Grignard*-Reagenzes entsteht $\text{Cp}_2\text{TiAllyl}$, welches dann in einer σ -Bindungsmetathese mit PhSiH_3 zum aktiven Katalysator reagiert.^[94,95]

In einem letzten Evolutionsschritt wurde das *Allyl-Grignard*-Reagenz durch das *Benzyl-Grignard*-Reagenz ersetzt. Die Vorteile dieser Substitution werden in Kapitel 3.1.1 in Bezug auf die Deuteriosilylierung von Epoxiden diskutiert.^[96] Analog zur *in situ* Reduktion von Titan^{IV} zu Titan^{III} durch Abspaltung eines stabilisierten Allylradikals kann hier ein ähnlich stabilisiertes Benzylradikal abgespalten werden. Es konnte gezeigt werden, dass bei Verwendung von BenzylMgBr die Aktivierung des Katalysators, genauer gesagt die σ -Bindungsmetathese mit PhSiH_3 , schneller erfolgt. Dies zeigt sich durch einen Farbumschlag innerhalb weniger Sekunden von violett nach grün. Für die entsprechende Allylspezies kann dies mitunter Minuten dauern.

Durch die *in situ* Herstellung des aktiven Katalysators aus dem stabilen und kommerziell erhältlichen Cp_2TiCl_2 konnten sowohl mit der Allyl- als auch Benzylaktivierung die Probleme der schlechten Lagerfähigkeit der Präkatalysatoren umgangen werden. Dies führt allgemein zu einer zuverlässigen und schnellen Aktivierung des Katalysators. Ebenfalls anwendbar sind diese Aktivierungsmethoden auf am Cyclopentadienylring substituierte Katalysatoren, welche für eine ausreichende sterische Induktion im Falle „azyklischer Epoxide“ unabdingbar sind.

1.5.3 PMHS als nachhaltiges Reduktionsmittel

Aus dem Blickwinkel der nachhaltigen Chemie ist die Verwendung von Polymethylhydro-siloxan (PMHS) als terminales Reduktionsmittel eine logische Konsequenz seiner guten Verfügbarkeit. Es wird durch Hydrolyse von Methyl-dichlorsilan hergestellt, welches als Abfallprodukt der *Müller-Rochow*-Synthese von Chlorsilanen auftritt.^[97] Aufgrund dessen ist PMHS zu einem attraktiven Preis von nur 0.01 €/mmol erhältlich. Dieser liegt deutlich unter dem anderer als terminales Reduktionsmittel nutzbarer Silane sowie Borane.^[98]

Die Verwendung von PMHS als günstiges, verfügbares Reduktionsmittel ist prinzipiell keine neue Idee, da es bereits häufig als solches verwendet wurde.^[99] Es kann auf zwei Arten als Reduktionsmittel verwendet werden: Entweder kann es ein Hydridion auf eine Metallverbindung übertragen, sodass Metallhydride als Reduktionsmittel erhalten werden, oder nach Aktivierung der Si-H-Bindung mit Anionen wie Fluorid direkt als Reduktionsmittel reagieren (Abbildung 39). Metallhydrid-vermittelte Reduktionen mit PMHS wurden bereits in

Kapitel 1.4 in den vorgestellten Cp₂TiH-katalysierten Reduktionen von Iminen, Estern und Ketonen von *Buchwald* diskutiert.^[73,84,100,101]

Hypervalente Silikate können durch Reaktion mit Fluoridquellen wie KF oder TBAF entstehen und dann die Hydrosilylierung von Ketonen und Estern katalysieren. Das Fluoridion wirkt hierbei elektronenschiebend, wodurch das Hydridion zur Abgangsgruppe wird.^[102]

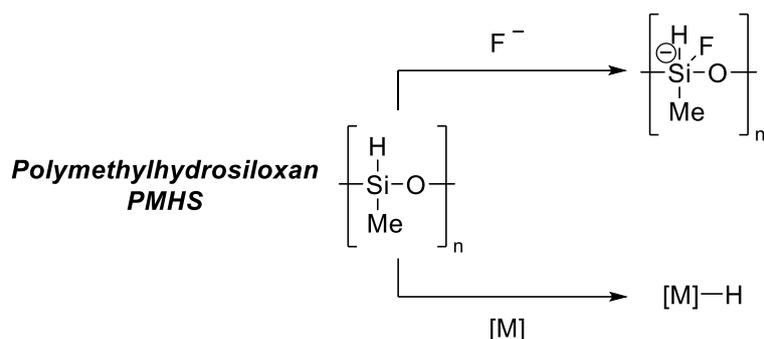


Abbildung 39: PMHS als Reduktionsmittel.

Hierbei wird angenommen, dass das Siliziumatom des PMHS durch Fluorid angegriffen wird, wodurch pentakoordinierte Hydridosilikate gebildet werden, welche dann für die Hydridübertragung aktiviert sind. Neuere Studien nehmen allerdings eine Umverteilung des Polysiloxans zu H₃SiMe an, an welches dann unter Bildung des Silikats [H₃SiFMe] Fluorid addiert wird.^[103]

Gansäuer et al. konnten den Nutzen von PMHS als nachhaltiges terminales Reduktionsmittel auch für die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von Epoxiden zeigen (Abbildung 40).^[94,104] Die Verwendung dieses Reduktionsmittels stellt einen wichtigen Schritt auf dem Weg zu einer nachhaltigen, großtechnischen Synthese von *anti-Markovnikov*-Alkoholen ausgehend von Olefinen dar. Unter den Gesichtspunkten Sicherheit, Verfügbarkeit und Kosteneffizienz ist diese zweischrittige Syntheseroute der Hydroborierungs-Oxidations-Sequenz überlegen.

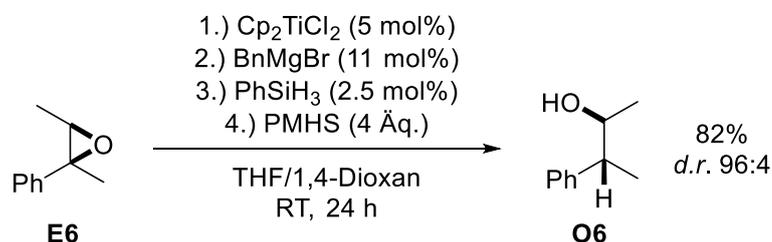
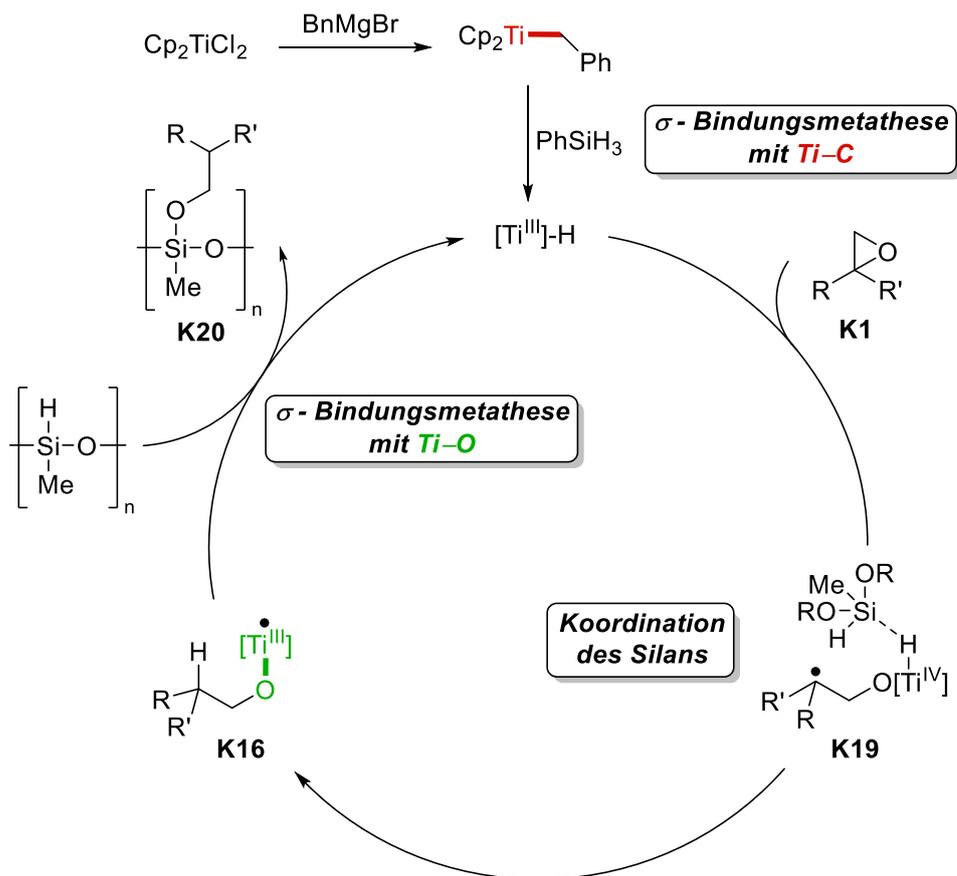


Abbildung 40: Katalysezyklus der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung mit PMHS als terminales Reduktionsmittel.^[104]

Obwohl die alleinige Benutzung von PMHS wünschenswert ist, zeigten erste Experimente Schwierigkeiten bei der Aktivierung des violetten Cp_2TiBn zum grünen Cp_2TiH . Wenn PMHS als einziges terminales Reduktionsmittel verwendet wird, findet keine Aktivierung des Katalysators zum Titanocenydrid statt. Durch Ergänzung einer unterstöchiometrischen Menge PhSiH_3 (2.5 mol%, 0.5 Äq. in Bezug auf Cp_2TiBn) ist die Aktivierung trotzdem möglich.^[94,104] Berechnungen zur σ -Bindungsmetathese erklären diese Beobachtung.^[86] Während diese mit PhSiH_3 thermoneutral verläuft, ist sie für $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ endergonisch, wobei sich PMHS wohl elektronisch ähnlicher zu $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ verhält als zu PhSiH_3 .

Nach erfolgreicher Aktivierung des Katalysators versagten die „Standardbedingungen“ für die Hydrosilylierung jedoch zuerst bei Verwendung von PMHS. In einem „Lösungsmittelscreening“

wurde eine Mischung aus THF und 1,4-Dioxan als einziges Lösungsmittel gefunden, in welchem die Reaktion mit vollständigem Umsatz abläuft. Schon von *Buchwald* wurde 1,4-Dioxan bei der Reduktion von Estern erfolgreich verwendet, um entstehende Magnesiumsalze auszufällen.^[100]

Neben der Nachhaltigkeit hat sich ein weiterer großer Vorteil bei Untersuchung der Diastereoselektivität der Reaktion gezeigt. Mit dem kommerziell erhältlichen Präkatalysator Cp_2TiCl_2 ließ sich bereits ein hervorragendes Diastereomerenverhältnis von 96:4 erzielen (Abbildung 40). Im Vergleich hierzu wurde in früheren Studien mit diesem Katalysator nur ein *d.r.* von 85:15 erreicht. Hier musste auf einen sterisch anspruchsvolleren Katalysator zurückgegriffen werden.^[85] Diese Ergebnisse lassen auf eine Beteiligung des Silans an der intramolekularen Wasserstoffatomübertragung schließen. Deshalb wurde von *Gansäuer et al.* eine Koordination des Silans an das Hydrid vorgeschlagen, welche am Beispiel von Phenylsilan auch durch EPR-Spektroskopie bewiesen wurde.^[86] Auf diese Weise konnten zahlreiche benzyliche und auch alkylsubstituierte Epoxide mit sehr guten Diastereoselektivitäten und typischerweise hohen Ausbeuten zu *anti-Markovnikov*-Alkoholen geöffnet werden.^[104]

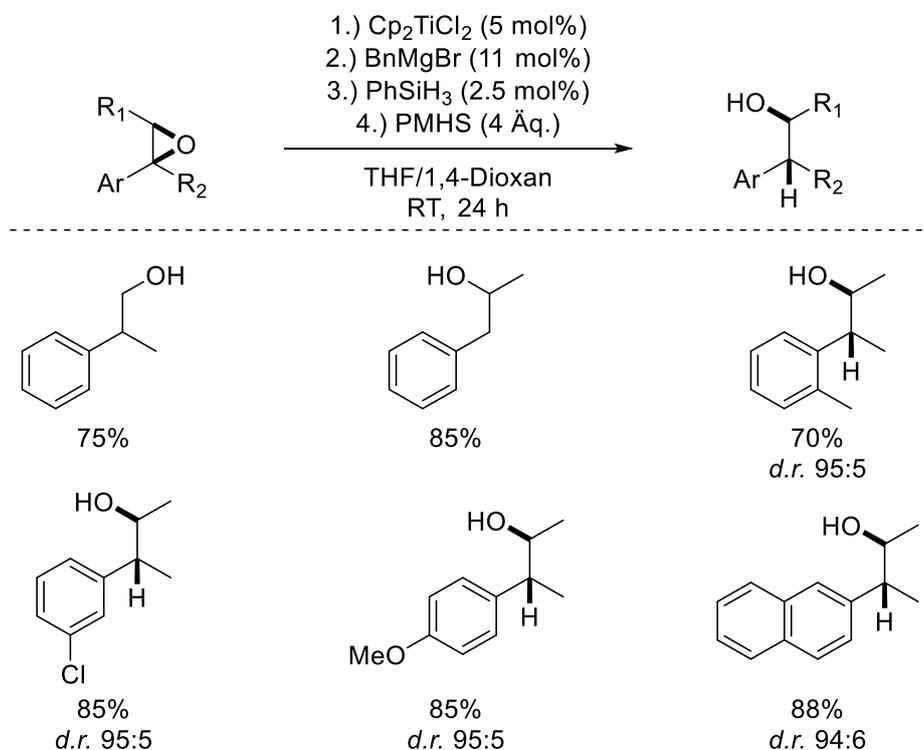


Abbildung 41: Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung mit PMHS als terminales Reduktionsmittel.^[104]

1.6 1,3-Diolstrukturen in der organischen Chemie

1.6.1 Polyketide als wichtige Wirkstoffe

Die Synthese von Polyketiden ist von besonderem Interesse für die Entwicklung neuer Wirkstoffe. Sie besitzen häufig pharmakologisch interessante Eigenschaften. Deshalb haben sie eine große Bedeutung als Arzneistoffe, zum Beispiel als Antibiotika oder Antimykotika.

Die Polyketide *Amphotericin B*, *Erythromycin A* und *Rifampicin* sind sogar auf der Liste unentbehrlicher Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation zu finden.^[105] Bei *Amphotericin B* handelt es sich um ein Antimykotikum zur Behandlung von Pilzinfektionen, während *Rifampicin* ein Antibiotikum ist, welches unter anderem zur Behandlung von Tuberkulose und Lepra eingesetzt wird. *Erythromycin A* wird zur Behandlung von Infektionen mit grampositiven sowie anaeroben Keimen und Mykoplasmen verwendet. Grund für den häufigen Einsatz von Polyketiden als Arzneistoffe ist deren fünfmal so hohe Wahrscheinlichkeit für Bioaktivität im Vergleich zu anderen Naturstoffen.^[106]

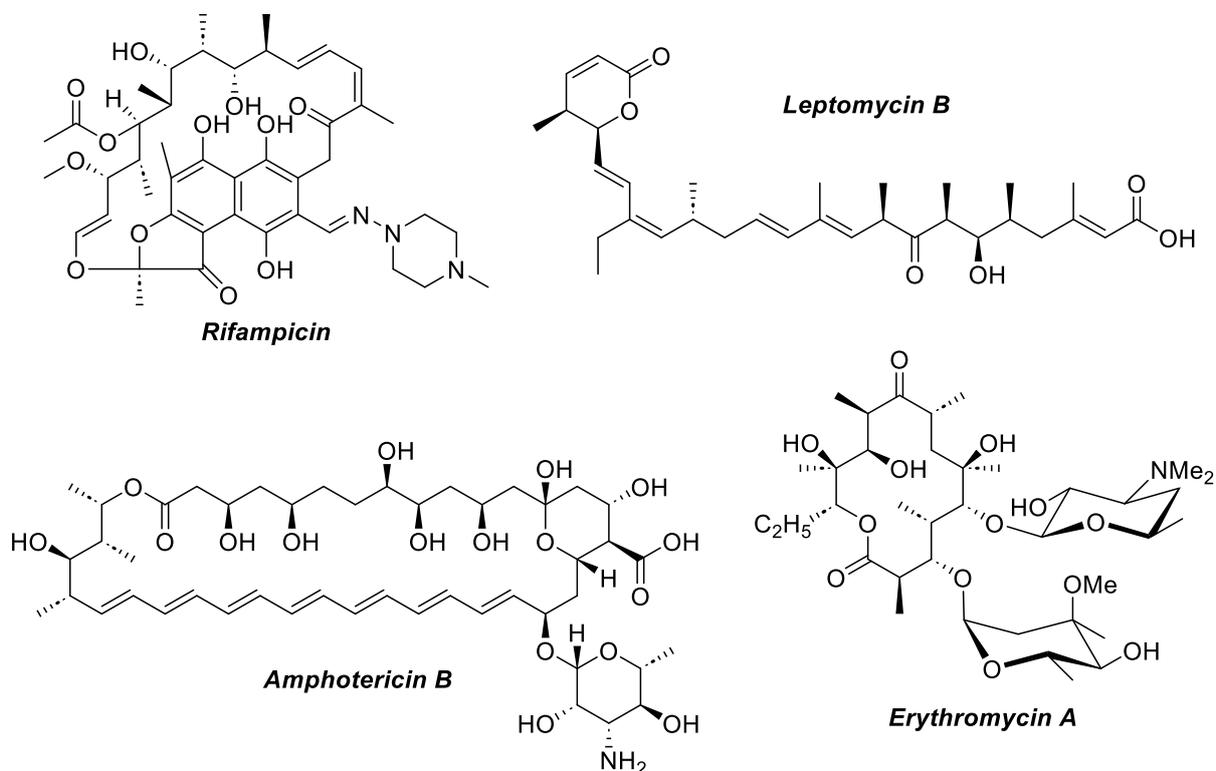


Abbildung 42: Strukturelle Diversität verschiedener Polyketide mit pharmakologisch interessanten Eigenschaften.

Bei Polyketiden handelt es sich um eine Stoffklasse mit bemerkenswert struktureller Diversität. Sie besitzen Struktur motive wie Polyether, Polyphenole, Polyene, Makrolide, Spiroketale und

Polyole. Jedoch werden sie alle über denselben Biosyntheseweg, den Polyketidweg (Abbildung 43), hergestellt. Hierbei handelt es sich um einen Biosyntheseweg mit iterativem Aufbau, ähnlich dem von Fettsäuren, allerdings mit einer größeren Flexibilität.^[107,108]

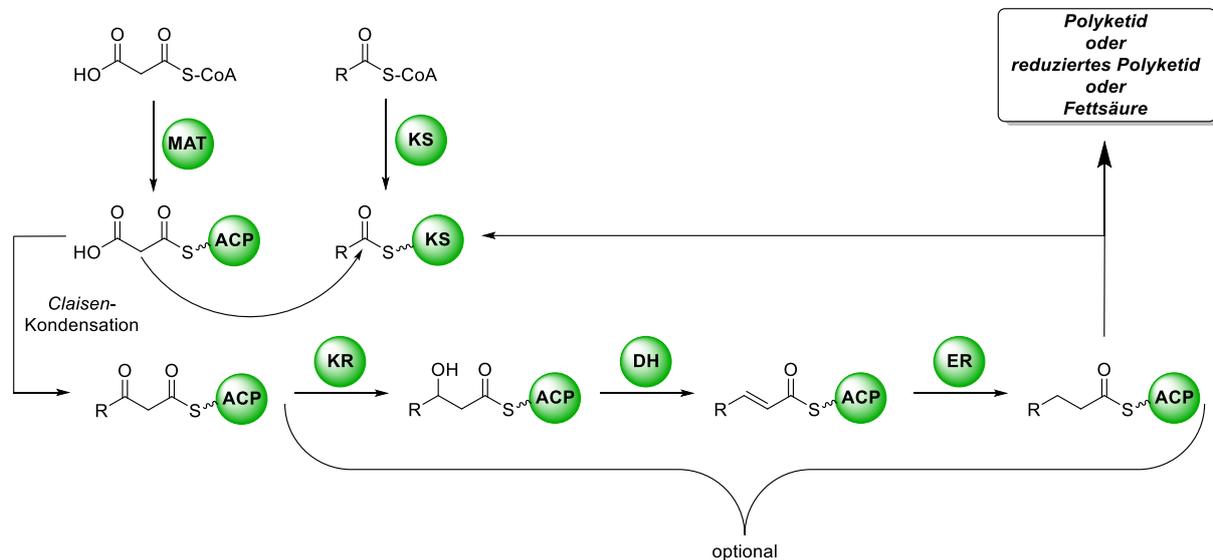


Abbildung 43: Allgemeines Reaktionsschema der Biosynthese von Polyketiden und Fettsäuren.^[107,108]

Trotz ihrer großen strukturellen Diversität werden Polyketide lediglich aus den einfachen Bausteinen Acetat und Propionat aufgebaut. Sie werden prinzipiell, ebenso wie Fettsäuren, durch eine repetitive *Claisen*-Thioesterkondensation und anschließende spontane Decarboxylierung von einer aktivierten Acyl-Starteinheit mit einer von Malonyl-CoA abgeleiteten Kettenverlängerungseinheit aufgebaut. Hierbei liegen die Acyl-Einheiten als Thioester, gebunden an Coenzym A (CoA) vor. Die in der Kettenverlängerung involvierten Enzyme sind Ketosynthasen (KS), Malonyl-/Acyltransferasen (MAT/AT) und ein Acyl-Carrier-Protein (ACP). Nach jeder Kettenverlängerung wird die β-Ketogruppe durch die Ketoreduktase (KR), Dehydratase (DH) und Enoylreduktase (ER) zu einer CH₂-Gruppe umgesetzt. Während bei der Biosynthese von Fettsäuren die Fettsäuresynthasen (FAS) einen vollständigen reduktiven Zyklus nach Kettenverlängerung katalysieren, sind die reduktiven Schritte in der Polyketidbiosynthese optional. So werden unterschiedlich stark reduzierte Polyketide gebildet. Des Weiteren sind Polyketidsynthasen (PKS) anders als FAS nicht auf die Verwendung von Acetyl- und Malonyl-CoA als Starter- bzw. Verlängerungseinheit limitiert, sondern können auch Propionyl- oder Methylmalonyl-CoA umsetzen. Dadurch wird eine deutlich größere strukturelle Diversität als bei Fettsäuren erzielt. Anders als bei vollständig gesättigten Kohlenstoffketten sind mit nicht vollständig reduzierten Kohlenstoffketten weitere intramolekulare

Reaktionen möglich. So können aus Fragmenten mit Ketogruppen Aromaten durch Abspaltung von Wasser entstehen und Makrolide durch Lactonisierung der endständigen Carbonsäure oder des Thioesters mit einer Hydroxygruppe.^[107,108]

Die große strukturelle Diversität macht die organische Synthese von Polyketiden allerdings zu einer großen Herausforderung. Da für deren Synthese keine generelle Route existiert, sind effiziente Reaktionen zu häufig in Polyketiden auffindbaren Strukturmotiven wie zum Beispiel 1,3-Diolen von besonderem Interesse. Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf der erforderlichen Diastereo- und Enantioselektivität der Synthese durch das häufig vorkommende Strukturmotiv der 1,2,3-Stereotriade.^[109]

Ein Beispiel für eine Polyketidsynthese ist die 1990 von *Evans et al.* veröffentlichte Synthese von Ionomycin (Abbildung 44).^[109,110] Sie zeigt, wie Stereozentren in Totalsynthesen aufgebaut werden. Ionomycin wurde zuerst 1978 aus *Streptomyces congoblatus* isoliert. Es handelt sich um ein Ionophor mit besonderer Affinität zu Ca^{2+} , welche in der neurochemischen Forschung ausgenutzt wird.

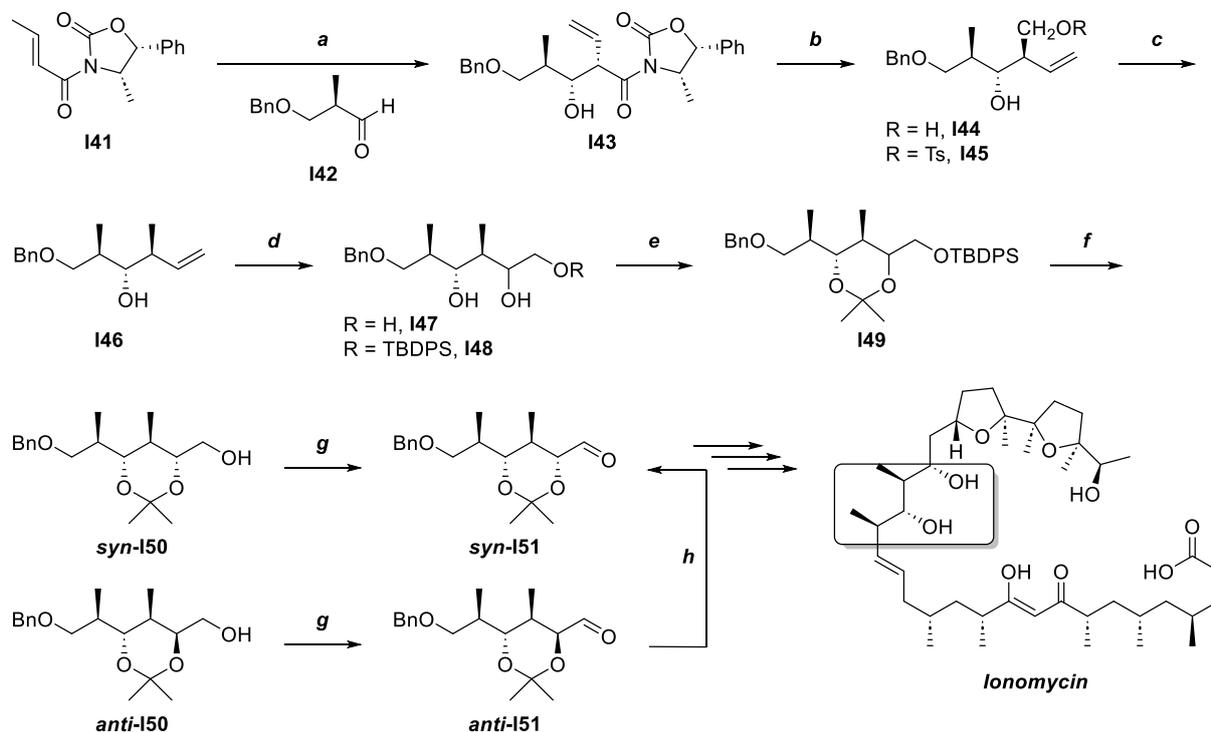


Abbildung 44: Ausschnitt der Totalsynthese von Ionomycin nach *Evans et al.*^[110]
a Bu_2BOTf , Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C , H_2O_2 , MeOH ; **b** 1. Bu_3B , HOAc , THF ; 2. LiBH_4 , THF , 0°C ; 3. H_2O_2 , MeOH , **c** 1. *p*- ToISO_2Cl , Pyridin , 5°C ; 2. LiEt_3BH , THF ; 3. H_2O_2 , NaOH (wässr.), MeOH ; **d** 1. OsO_4 , $\text{R}_3\text{N}\cdot\text{O}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$; 2. TBDPSCI , Et_3N , DMAP , CH_2Cl_2 ; **e** $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, CSA , Aceton ; **f** $(n\text{Bu})_4\text{NF}$, THF ; **g** $\text{Py}\cdot\text{SO}_3$, Et_3N , DMSO ; **h** K_2CO_3 , MeOH .

Diese Totalsynthese beruht auf einer Strategie, welche chirale Auxiliare zur Generierung der ersten asymmetrischen Zentren verwendet. In einer Aldoladdition des Borylenolats **I41** mit dem Aldehyd **I42** wird ein *syn*- α -Vinyladdukt **I43** erhalten, aus dem nach reduktiver Spaltung des chiralen Auxiliars der zugehörige Alkohol **I44** erhalten wird. Nach Deoxygenierung und einer Alkendihydroxylierung werden zwei epimere Alkohole (**I47**) erhalten. Nach selektiver TBDS-Schützung des primären Alkohols, gefolgt von einer Ketalbildung, sind die beiden diastereomeren Alkohole trennbar. Beide Diastereomere werden zum Aldehyd oxidiert, wobei das Nebenisomer *anti*-**I51** durch eine basenvermittelte Epimerisierung in den thermodynamisch stabileren Aldehyd *syn*-**I51** überführt wird.^[110]

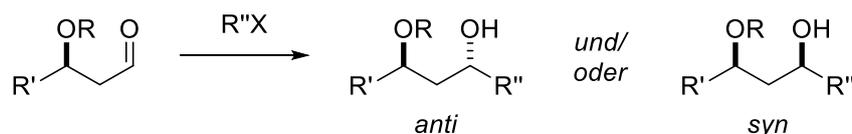
Neben der in dieser Syntheseroute beschriebenen Strategie zum Aufbau der Stereozentren durch eine Aldoladdition gibt es selbstverständlich noch eine Vielzahl weiterer Reaktionen. Jedoch beruhen Totalsynthesen von Naturstoffen, welche Stereotriaden aufweisen, meistens auf asymmetrischen *Evans*-Aldolreaktionen, asymmetrischen *Sharpless*-Epoxidierungen und -Dihydroxylierungen, asymmetrischen Crotylierungen und diastereoselektiven Aldolreaktionen zwischen Aldehyden und (*E*)-Enolaten eines Ketons.^[109]

1.6.2 Synthesewege von 1,3-Diolen

Bei der Betrachtung der Strukturen von Polyketiden ist der wiederholte 1,3-Abstand zwischen zwei auf Sauerstoff basierenden, funktionellen Gruppen auffällig, der durch den iterativen Aufbau in Schritten von zwei Kohlenstoffatomen entsteht. Da Ketogruppen im 1,3,5-Abstand dazu tendieren, in Kondensationsreaktionen zu Aromaten zu reagieren, werden in Polyketiden meist Hydroxygruppen in 1,3-Abständen gefunden. Daher sind Reaktionen zur Bildung von 1,3-Diolen von besonderem Interesse. Dies hat zu einer Vielzahl von Methoden der stereoselektiven Synthese ebendieser geführt. Generell lassen sich hier Reaktionen unterscheiden, welche zu *syn*- oder *anti*-Diolen führen. Liegen zwischen den Hydroxygruppen Methylgruppen, wird die stereoselektive Synthese durch eine größere Anzahl möglicher Diastereomere noch komplexer. Zur Synthese von 1,3-Diolen geeignete Methoden lassen sich in drei Kategorien einteilen: (1) Reaktionen zur C–C-Bindungsknüpfung, (2) Aldolreaktionen mit darauf folgender Reduktion und (3) Ringöffnung von *Sharpless*-Epoxiden.^[111]

1.6.2.1 C–C-Bindungsknüpfung

Alkylierungen oder Allylierungen gehören zu den am häufigsten genutzten Reaktionen zur C–C-Bindungsknüpfung, welche sich zur stereoselektiven Generierung von Alkoholen eignen.^[112–114] Durch Verwendung einer Verbindung, die bereits eine der beiden Hydroxygruppen enthält, kann in einer Alkylierung oder Allylierung das zweite Stereozentrum relativ hierzu aufgebaut werden. In einer nukleophilen Addition wird der Alkyl- oder Allylrest an eine Carbonylgruppe addiert, wobei bestenfalls selektiv ein *anti*- oder *syn*-1,3-Diol entsteht.



R'' = Alkyl oder Allyl

Abbildung 45: Allgemeine Reaktionsgleichung der Alkylierung oder Allylierung zur Bildung eines 1,3-Diols.

In der Alkylierung wird die Kontrolle der Selektivität meist durch den Einsatz metallorganischer Reagenzien wie Organozinkverbindungen in Kombination mit chiralen Katalysatoren erreicht.^[112–114] Ein Beispiel hierfür ist die in Abbildung 46 dargestellte katalytische Alkylierung von β -Alkoxyaldehyden nach *Soai et al.*^[112]

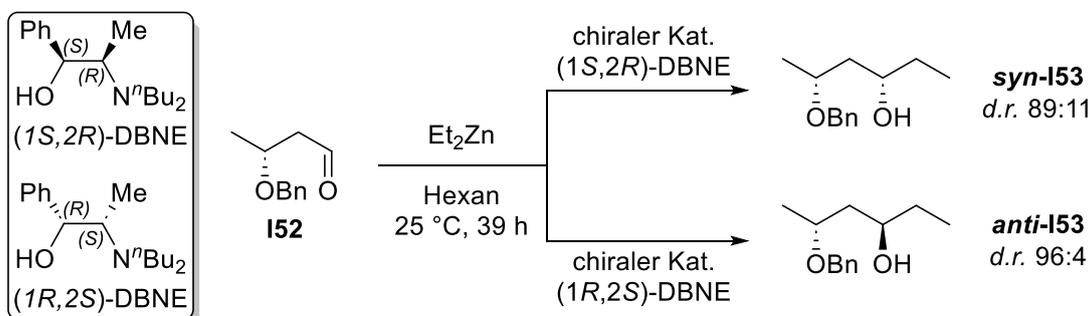


Abbildung 46: Katalytische Alkylierung von β -Alkoxyaldehyden.^[112]

Allylierungen haben den Vorteil, iterative Synthesen zu ermöglichen. Nach Ozonolyse der Doppelbindung wird ein β -Alkoxyaldehyd erhalten, welcher seinerseits ein Substrat für eine weitere Allylierung ist. Stereoselektivität wird hier meistens durch Chelatkontrolle^[115] oder die Einführung chiraler Auxiliare erzielt. Besonders populär ist *Browns* Methode der Einführung chiraler Auxiliare für stereoselektive Allylborierungen.^[116]

In der *Brown*-Allylierung reagiert ein Aldehyd mit B-Allyldiisopinocampheylboran ((*Ipc*)₂BAllyl) zu einem homoallylischen Alkohol, welcher eine Enantiomerenreinheit von bis zu

100% *e.e.* erreichen kann.^[116,117] Die sterische Induktion basiert hierbei auf der Bildung eines 6-gliedrigen, sesselförmigen *Zimmerman-Traxler*-Übergangszustands.

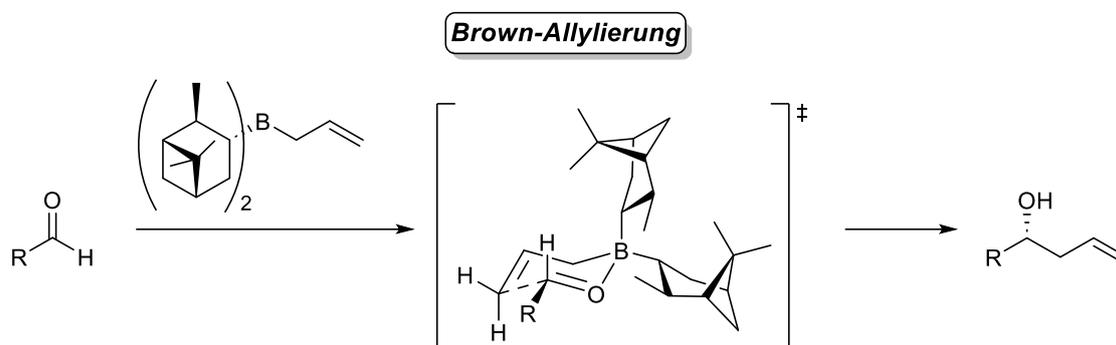


Abbildung 47: Enantioselektive *Brown-Allylierung* über einen sesselförmigen Übergangszustand.^[118]

In diesem wird die Stereoselektivität durch Minimierung der sterischen Wechselwirkung des axialen *lpc*-Liganden und der Allylgruppe bestimmt. Mit den enantiomeren Boranreagenzien, welche von den einfach erhältlichen Verbindungen (+)- oder (-)- α -Pinen abgeleitet werden, können beide Enantiomere des homoallylischen Alkohols erhalten werden. Des Weiteren ist auch die simultane Einführung von zwei Stereozentren über eine Crotylierung möglich. Hierbei führt die Reaktion eines Aldehyds mit (*Z*)-Crotyldiisopinocampheylboran zur Bildung des *syn*-Diastereomers, während die Verwendung von (*E*)-Crotyldiisopinocampheylboran zum *anti*-Produkt führt.^[118] Während sich diese Reaktionen durch ihre exzellenten Enantioselektivitäten auszeichnen, zeigen sie hingegen Nachteile bezüglich ihrer Atomökonomie. Die enantiomerenreinen Boranreagenzien werden hier in stöchiometrischen Mengen benötigt. Dies macht die Entwicklung katalytischer Methoden attraktiv.

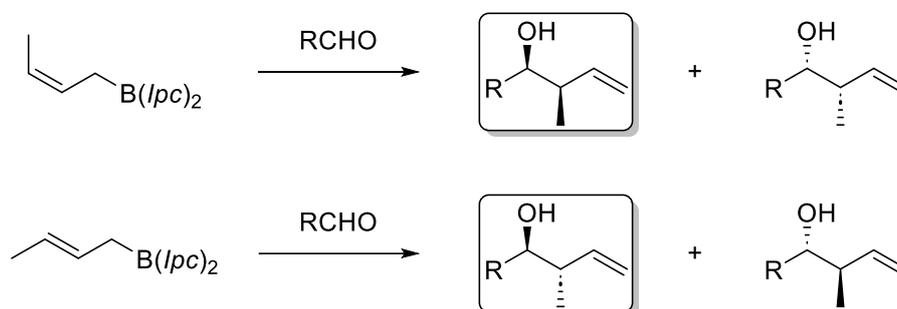


Abbildung 48: Mögliche Stereoisomere des homoallylischen Alkohols nach einer *Brown-Crotylierung*; Hauptprodukte für die Verwendung von (+)- α -Pinen als Vorläufer des Crotylborans angegeben.^[118]

Eine besonders beeindruckende Methode der enantioselektiven Synthese stellt die *Krische-Allylierung* dar.^[119,120] Dabei handelt es sich um eine Iridium-katalysierte Addition einer Allylgruppe, welche auch die direkte Verwendung von Alkoholen anstelle von Aldehyden erlaubt.

Dies vermeidet zusätzliche Oxidations-Reduktions-Sequenzen, wodurch die Anzahl der Schritte einer Syntheseroute verringert werden kann. In diesem Fall dient der Alkohol sowohl als Reduktionsmittel als auch als Aldehydvorläufer. So kann die Verwendung häufig instabiler intermediärer Aldehyde vermieden werden. Im Gegensatz zur *Brown-Allylierung* vermeidet diese katalytische Methode die Bildung stöchiometrischer Mengen metallischer Nebenprodukte.

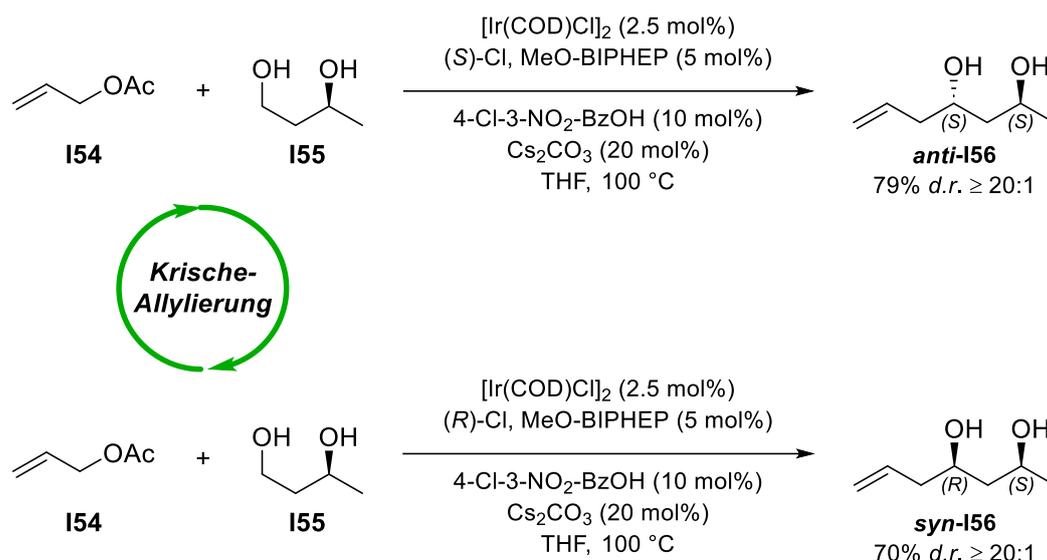


Abbildung 49: Stereoselektive *Krische-Allylierung* von (*S*)-Butan-1,3-diol **I55** mit katalysatorgesteuerter Diastereoselektivität.^[120]

1.6.2.2 Die Aldolreaktion als Spezialfall der C–C-Bindungsknüpfung

Die Aldolreaktion ist ein Spezialfall einer Reaktion zur C–C-Bindungsknüpfung, soll aber hier aufgrund der Sonderrolle, die sie einnimmt, separat diskutiert werden. Bei der Aldolreaktion handelt es sich um die säure- oder basenkatalysierte Addition eines Enols oder Enolats an eine Carbonylverbindung. Dabei entstehen β -Hydroxycarbonylverbindungen, welche in einem nächsten Reaktionsschritt zu *syn*- oder *anti*-1,3-Diolen reagieren können. Die asymmetrische Aldolreaktion imitiert die Kettenverlängerung in der Biosynthese von Polyketiden. Dadurch ist sie eine häufig in Naturstoffsynthesen genutzte Reaktion.^[111,121]

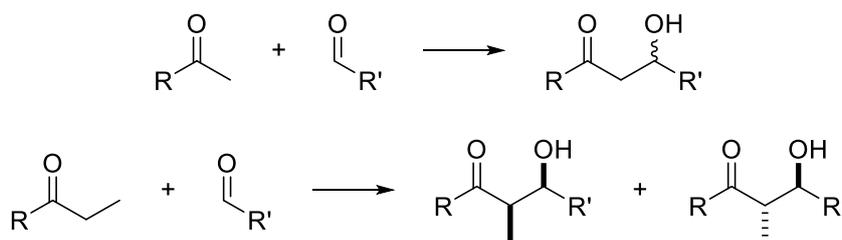


Abbildung 50: Mögliche Produkte der gekreuzten Aldolreaktion.

In Aldolreaktionen mit prochiralen Methylketonen können sich zwei verschiedene Stereoisomere bilden, während die Reaktion mit einem sekundären α -Kohlenstoffzentrum schon deutlich komplexer wird, da vier mögliche Stereoisomere entstehen können.

Prinzipiell wäre eine Reagenzkontrolle der Stereoselektivität sehr wünschenswert, jedoch findet in den meisten Fällen Substratkontrolle durch Chelatisierung statt.^[115] Hierfür haben *Zimmerman* und *Traxler* einen sesselförmigen Übergangszustand vorgeschlagen, welcher auf der Minimierung 1,3-diaxialer Wechselwirkungen basiert und eine Erklärung für die Stereospezifität liefert. Dies bedeutet, dass (*E*)-Enolate bevorzugt zu *anti*-Produkten und (*Z*)-Enolate bevorzugt zu *syn*-Produkten reagieren.^[122]

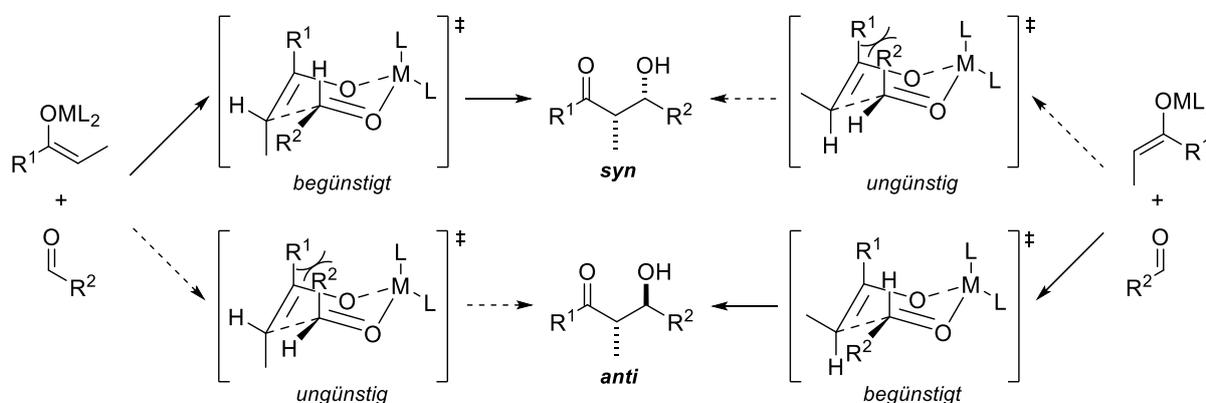


Abbildung 51: Zimmerman-Traxler-Übergangszustände der diastereomeren Aldolprodukte.^[122]

Besonders attraktiv wird eine reagenzkontrollierte Reaktion durch Verwendung chiraler Katalysatoren bei asymmetrischen Aldolreaktionen, jedoch ist die Substratkontrolle immer noch der am weitesten verbreitete Ansatz. Die Stereoselektivität kann auch durch metallierte Enolate, Chelatisierung und/oder chirale Auxiliare vermittelt werden, wobei die *Evans*-Acyloxazolidon-Methode die größte Popularität erreicht hat.^[123] Ein großer Fortschritt in stereoselektiven Aldolreaktionen wurde durch Verwendung von Bor-^[124] und Siliziumenolaten^[125] durch *Mukaiyama* gemacht, dessen Reaktionen für ihre große Substratbreite und hohe Enantioselektivität geschätzt werden. Der Unterschied bei Verwendung verschiedener Enolate ist hierbei im Übergangszustand zu finden. Siliziumenolate reagieren über einen offenen, Borenolate hingegen über einen sterisch fixierten, zyklischen Übergangszustand. Da es sich bei Bor um eine starke Lewisäure mit freier Koordinationsstelle handelt, können sowohl das Enolat als auch die anzugreifende Carbonylgruppe gebunden werden.^[126]

In Aldoladditionen werden lediglich β -Hydroxycarbonylverbindungen und keine 1,3-Diole gebildet. Die erforderlichen Substrate müssen daher bereits eine Hydroxygruppe im

1,3-Abstand besitzen oder eine anschließende stereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe zulassen.

1.6.2.3 Stereoselektive Reduktionen

Durch Chelatkontrolle können sowohl *syn*- als auch *anti*-Diole durch Reduktion von β -Hydroxyketonen erhalten werden. Diese Methode ist attraktiv, da ausgehend vom selben Substrat durch geeignete Wahl der Reagenzien und Reaktionsbedingungen beide Diastereomere erhalten werden können. Ist das Reduktionsmittel in der Lage, an die Hydroxygruppe mit intramolekularer Übertragung des Hydridions zu binden, bildet sich bevorzugt das *anti*-1,3-Diol. Bei intermolekularer Hydridübertragung entsteht hingegen überwiegend das *syn*-Produkt.^[111]

Die bekannteste Reaktion zur Synthese von *syn*-1,3-Diolen ist die *Narasaka-Prasad*-Reduktion (Abbildung 52). Durch Chelatisierung mit einem Trialkylboran oder einem Alkoxydialkylboran und anschließender intermolekularer Reduktion mit NaBH_4 wird bevorzugt das *syn*-Produkt erhalten. *Narasaka* verwendete zunächst Trialkylborane, welche jedoch eine vorherige Aktivierung durch Luft benötigten. Die Weiterentwicklung von *Prasad* verwendet Alkoxydialkylborane. Dies führt effizient zu den gewünschten zwei Koordinationsstellen.^[127,128]

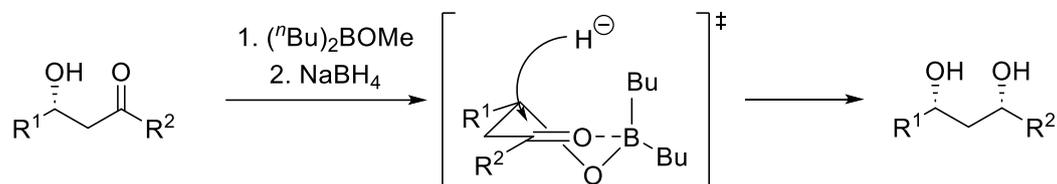


Abbildung 52: *syn*-selektive Reduktion nach *Narasaka* und *Prasad*.^[127,128]

anti-1,3-Diole können durch die Reduktion von β -Hydroxyketonen mit dem milden Reduktionsmittel Tetramethylammonium-triacetoxyborhydrid erhalten werden (Abbildung 53). In dieser als *Evans-Saksena*-Reduktion bezeichneten Reaktion wird nach Bildung eines sechsgliedrigen, *Zimmerman-Traxler*-Übergangszustands durch Ligandenaustausch des Acetats gegen das zu reduzierende β -Hydroxyketon ein Hydridion intramolekular übertragen.^[129,130]

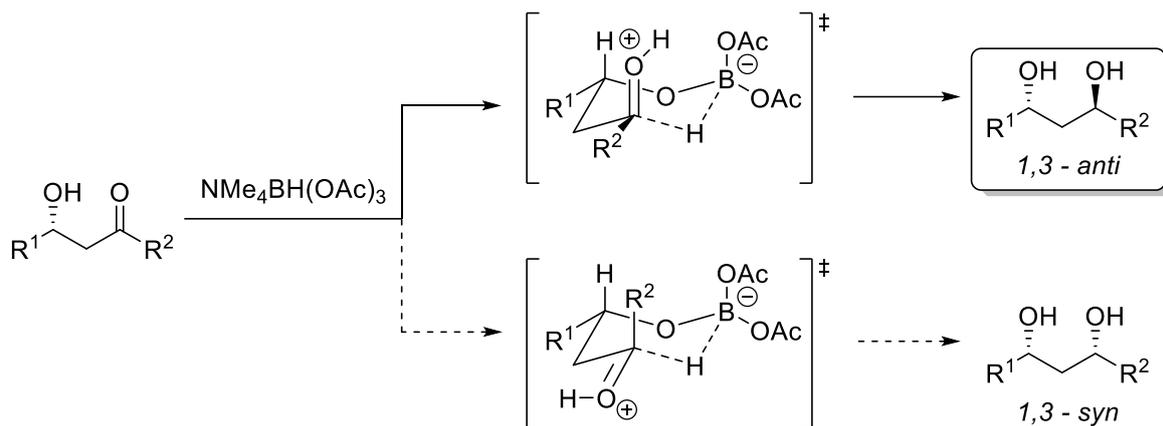


Abbildung 53: *anti*-selektive Reduktion nach Evans und Saksena.^[129,130]

Auf der Suche nach nachhaltigen Reduktionsmitteln für eine mögliche industrielle Anwendung wurden außerdem katalytische Hydrierungen von β -Hydroxyketonen durchgeführt und dadurch die Verwendung stöchiometrischer Mengen Borhydride verhindert. Große Bekanntheit erlangte die asymmetrische *Noyori*-Hydrierung.^[131] Die Entstehung des *syn*- oder *anti*-Diastereomers kann durch den Einsatz zueinander enantiomerer Katalysatoren gesteuert werden. Nachteilig sind hier vergleichsweise teure Ruthenium-Katalysatoren und häufig erforderliche hohe Wasserstoffdrücke (Abbildung 54).^[132,133]

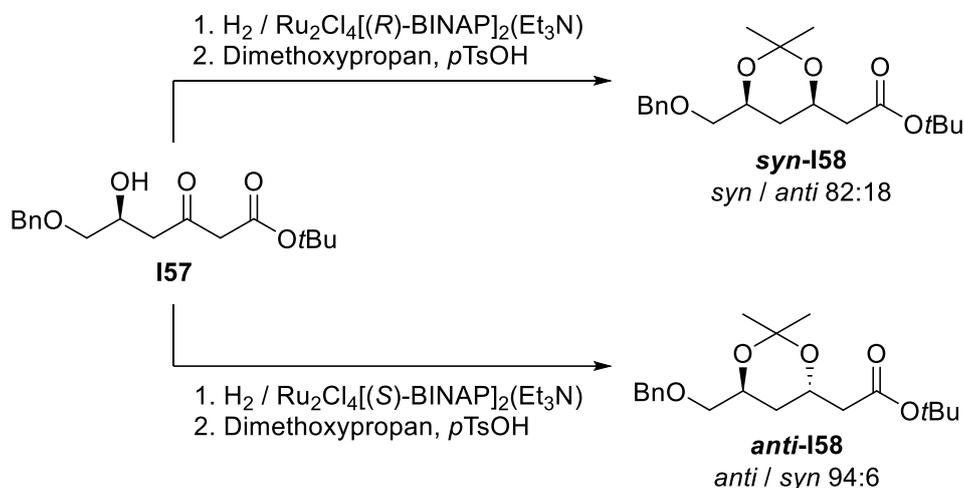


Abbildung 54: Ruthenium-katalysierte asymmetrische Hydrierung eines β -Hydroxyketons.^[133]

1.7 Regio- und stereoselektive Ringöffnung von Epoxiden

Wie bereits in Kapitel 1.3 diskutiert, sind Alkohole auch durch die reduktive Öffnung von Epoxiden zugänglich. Befindet sich also bereits eine Hydroxygruppe in geeigneter Position, eignet sie sich demnach auch zur Synthese von 1,3-Diolen.

Durch das Vorhandensein einer Vielzahl enantioselektiver Epoxidierungen besitzen Epoxide großen Nutzen als Alkoholvorläufer. Die bekanntesten enantioselektiven Epoxidierungen wurden von *Jacobsen*,^[35] *Shi*^[33,34] und *Sharpless*^[32] veröffentlicht. Für die Synthese von 1,3-Diolen ist die *Sharpless*-Epoxidierung natürlich von besonderem Interesse, da diese selektiv Allylalkohole in Gegenwart anderer C–C-Doppelbindungen epoxidiert. Hierdurch befindet sich erzwungenermaßen die Hydroxyfunktion in einer geeigneten Position, um nach Epoxidöffnung ein 1,3-Diol zu erhalten.

Exkurs: *Sharpless*-Epoxidierung

Bei der *Sharpless*-Epoxidierung handelt es sich um eine Reaktion zur regio- und enantioselektiven Epoxidierung von Allylalkoholen. Für seine Errungenschaften auf dem Gebiet der „chiral katalysierten Oxidationsreaktionen“ wurde *Sharpless* 2001 sogar mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.^[134] In dieser Reaktion werden *tert*-Butylhydroperoxid als stöchiometrisches Oxidationsmittel und ein Titanisopropanolat-basierter Katalysator verwendet. Die Stereoselektivität wird durch (+)- oder (-)-Diethyltartrat (DET) induziert.^[32]

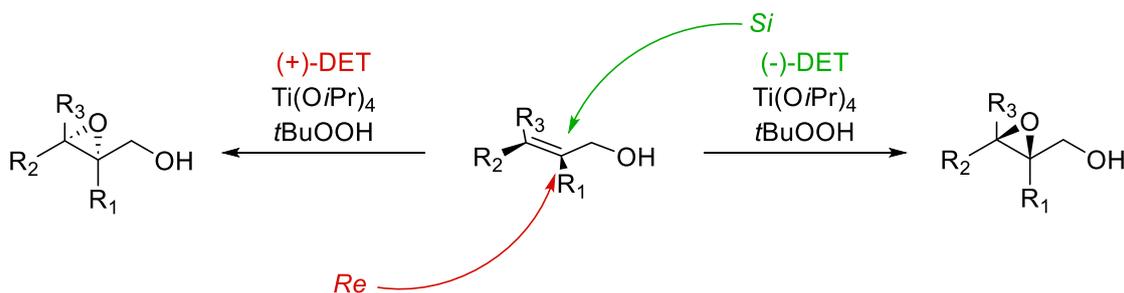


Abbildung 55: Abhängigkeit der absoluten Konfiguration des Produkts von der Konfiguration des Weinsäureesters in der *Sharpless*-Epoxidierung.

Ausgehend von einem prochiralen Alken findet der Angriff bei Verwendung von (+)-DET selektiv von der *Re*-Seite und bei Verwendung von (-)-DET von der *Si*-Seite statt. Dies wird durch die Bildung eines Übergangszustands erklärt, in welchem das Alken über die in allylischer Position befindliche Alkoholgruppe koordiniert.^[135–137]

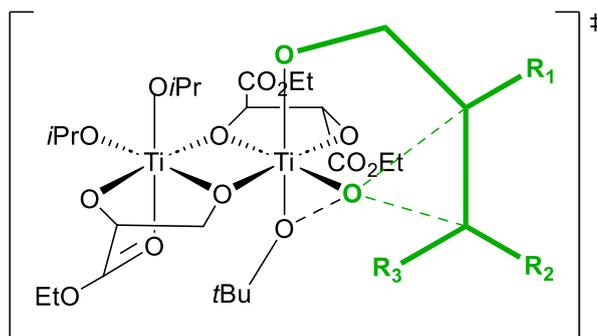


Abbildung 56: Übergangszustand der *Sharpless*-Epoxidierung bei Verwendung von (+)-Diethyltartrat.^[136,137]

Untersuchungen zeigten, dass es sich bei dem aktiven Katalysator der *Sharpless*-Epoxidierung um ein Dimer aus Titan^{IV}-isopropanolat und dem optisch aktiven Weinsäureester handelt. Im Übergangszustand der Epoxidierung, in welchem ein Komplex aus dem chiralen Katalysator, *tert*-Butylhydroperoxid und dem Allylalkohol vorliegt, der in Abbildung 56 für (+)-DET gezeigt ist, wird der Sauerstoff übertragen. Die allylische Doppelbindung des Substrats befindet sich so in einer zur Oxidation optimalen räumlichen Orientierung. Deshalb werden in dieser Reaktion praktisch ausschließlich Doppelbindungen in allylischer Position zu einem Alkohol epoxidiert.

Die so erhaltenen α,β -Epoxyalkohole sind gut geeignete Vorläufer zur Synthese von 1,3-Diolen, welche im folgenden Kapitel vorgestellt wird. Neben den bereits in Kapitel 1.3.1 und 1.5 vorgestellten Titanocen-katalysierten Öffnungen von Epoxiden wurde im Arbeitskreis *Gansäuer* auch eine besondere Variante der nukleophilen Öffnung von Epoxiden entwickelt, welche prädestiniert für die Synthese von 1,3-Diolen ist.^[138]

1.7.1 Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung

Die nukleophile Reduktion von α,β -Epoxyalkoholen kann prinzipiell zu zwei regioisomeren Produkten führen, dem 1,2-Diol und dem 1,3-Diol. Mit herkömmlichen Reduktionsmitteln wie LiAlH_4 , DIBAL-H und Red-Al[®] verläuft die Reaktion jedoch mit unzureichender Regioselektivität.^[139] Sharpless fand heraus, dass die Regioselektivität bei Verwendung dieser Reduktionsmittel stark substratabhängig ist. Während Substrate mit einer *n*-Alkylkette zur Bildung von Regioisomerengemischen tendieren, wird mit in α - oder β -Position zum Epoxid oxygenierten Substraten eine gute Selektivität für das 1,3-Diol erreicht. Durch die ausgeprägte Substratkontrolle sind die hier vorgestellten Methoden jedoch nicht allgemein anwendbar.

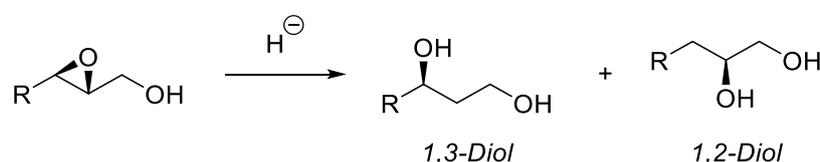


Abbildung 57: Unselektive Bildung eines 1,3- und 1,2-Diols bei Verwendung klassischer Reduktionsmittel zur nukleophilen Öffnung eines α,β -Epoxyalkohols.

Daher wird eine Reaktion benötigt, welche Sharpless-Epoxyde selektiv nur zum 1,3-Diol öffnet. Die exklusive Bildung von 1,3-Diolen wurde durch die im Arbeitskreis Gansäuer entwickelte Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung erreicht.^[138]

Eine Besonderheit dieser Reaktion ist, dass sie eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion an tertiären Kohlenstoffzentren ohne vorherige Aktivierung der Abgangsgruppe ermöglicht. Bisher waren $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen an tertiären Kohlenstoffzentren nur nach Destabilisierung des in einer konkurrierenden $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion gebildeten Kations oder für Substrate mit sehr guter Abgangsgruppe möglich.^[140]

Als Reduktionsmittel in der Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung von Epoxiden wird Phenylsilan verwendet, welches wie bereits in Kapitel 1.5.3 beschrieben durch Fluorid aktiviert wird. Hierdurch wird der hydridische Charakter des Silans gesteigert, sodass es zum nukleophilen Angriff auf das Epoxid kommt. Zuerst wird mit durch Fluorid aktiviertem Phenylsilan unter Wasserstoffentwicklung ein Silylether gebildet. Anschließend findet eine intramolekulare Hydridübertragung unter Bildung eines silylgeschützten 1,3-Diols statt (Abbildung 59).^[138]

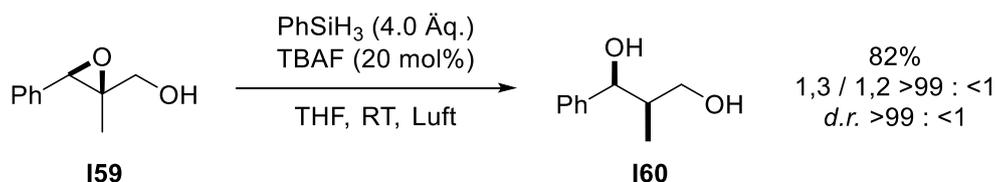


Abbildung 58: Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung von Substraten mit tertiärem Kohlenstoffzentrum.^[138]

Um die ausgezeichnete Regio- und Diastereoselektivität der Reaktion zu erklären, ist eine nähere Betrachtung ihres Übergangszustands notwendig (Abbildung 59). Typische $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen finden am weniger substituierten Kohlenstoffzentrum statt, wohingegen in der Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung diese Selektivität durch Bindung der Hydridquelle an das Substrat überwunden wird. In diesem Übergangszustand wird der Rückseitenangriff am näher liegenden Epoxid-Kohlenstoff bevorzugt, sodass die Reaktion mit der für $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen typischen strukturellen Inversion der Konfiguration, jedoch unabhängig von dessen Substituenten stattfindet. Bei Angriff eines Hydridions, welches entsprechend der *Cahn-Ingold-Prelog* (CIP) Regeln geringste Priorität besitzt, bedeutet dies jedoch tatsächlich eine CIP-Retention.

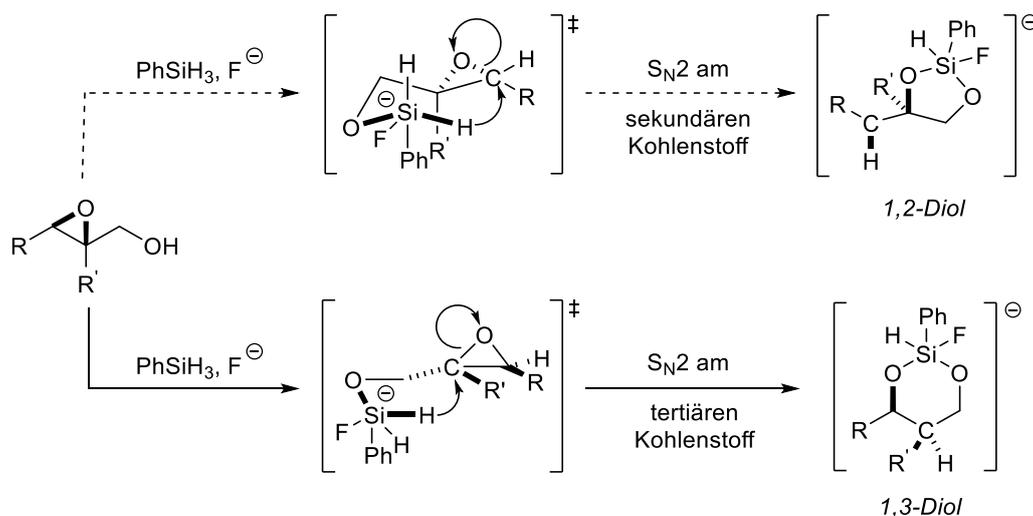


Abbildung 59: Übergangszustand der Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung zur Erklärung des präferierten Angriffs am tertiären Kohlenstoffzentrum.^[138]

Quantenchemische Berechnungen zeigten, dass die Regioselektivität der Reaktion auf der Kontrolle des Winkels der Hydridübertragung basiert. Der $\text{H}-\text{C}-\text{O}$ -Winkel des angreifenden Hydridions mit der $\text{C}-\text{O}$ -Bindung am tertiären Kohlenstoffzentrum ist deutlich größer als der am sekundären (153.0° vs. 146.4° für $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}' = \text{Me}$) und somit näher am für die $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion optimalen Winkel von 180° . Dies führt zu einer stärkeren Überlappung der Orbitale der $\text{Si}-\text{H}$ σ -Bindung mit der $\text{C}-\text{O}$ σ^* -Bindung bei Angriff am tertiären Kohlenstoffzentrum und einer somit geringeren Aktivierungsenergie.^[138]

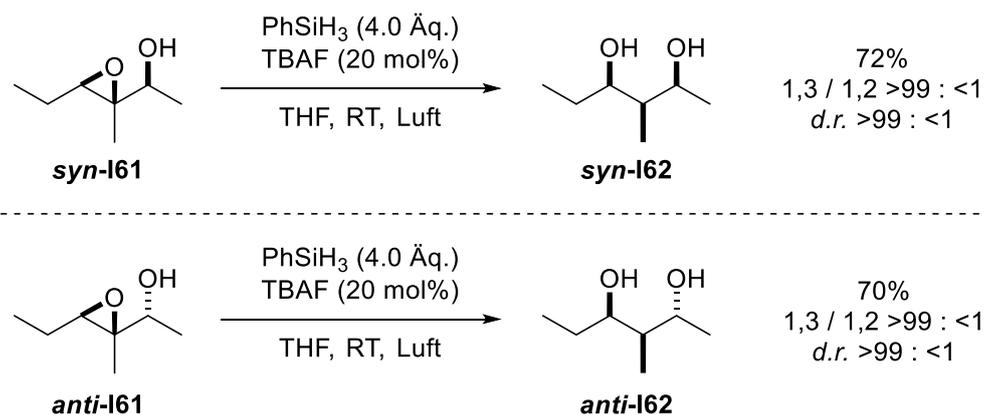


Abbildung 60: Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung zur Synthese von Stereotriaden.^[138]

Die mit exzellenter Regio- und Diastereoselektivität verlaufenden Öffnungen der in Abbildung 60 dargestellten *syn*- und *anti*- α,β -Epoxyalkohole **syn-I61** und **anti-I61** verdeutlichen den praktischen Nutzen der Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung zur Synthese von Stereotriaden. Des Weiteren ist sie einfach durchführbar, da sie weder besonders trockene Lösungsmittel noch das Arbeiten unter Schutzgas erfordert.

1.8 Deuterium in der organischen Synthese

Deuterium, das stabile Isotop des Wasserstoffs wurde im Jahr 1931 von *Harold Urey* entdeckt.^[141] Nur 30 Jahre später fand in den 1960er Jahren dessen erste Inkorporation in die bioaktiven Verbindungen d_2 -Tyramin^[142] und d_3 -Morphin^[143] statt. Beide zeigten im Vergleich zu deren undeuterten Analoga einen verlangsamten Metabolismus. Somit legten sie den Grundstein zur Entwicklung deuterierter Wirkstoffe mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften.

Außerdem stellt die gezielte Einführung schwerer Isotope wie Deuterium ein interessantes und wirksames Mittel für mechanistische Untersuchungen dar. Sie erlaubt die Verfolgung einzelner Atome in chemischen Reaktionen oder biologischen Stoffwechselprozessen. Durch Analyse der Regio- und Stereoselektivität der Deuteriuminkorporation (DI) sind Rückschlüsse auf den zugrundeliegenden Mechanismus möglich.^[138,144–146]

Deuterium nimmt unter den schweren Isotopen eine Sonderrolle ein, da es aufgrund seiner verdoppelten Masse im Vergleich zum Hauptisotop einen sehr starken Isotopeneffekt aufweist. Besonders für mechanistische Untersuchungen interessant ist der kinetische Isotopeneffekt (KIE).^[147,148] Hierbei handelt es sich um die Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit bei Substitution eines oder mehrerer Atome durch ihr schwereres Isotop. Die größere Masse bewirkt eine Absenkung der Nullpunktschwingungsenergie und somit eine höhere Aktivierungsenergie. Zu unterscheiden sind hierbei der sekundäre KIE, in dem das schwere Isotop nicht direkt an der Reaktion beteiligt ist, und der deutlich stärkere primäre KIE, in dem das schwere Isotop am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt ist. Daraus resultiert, dass durch den primären KIE die Reaktionsgeschwindigkeit für Protium ungefähr 6–10-mal größer ist als für Deuterium, wenn der Übergangszustand früh und somit eduktähnlich ist.^[149]

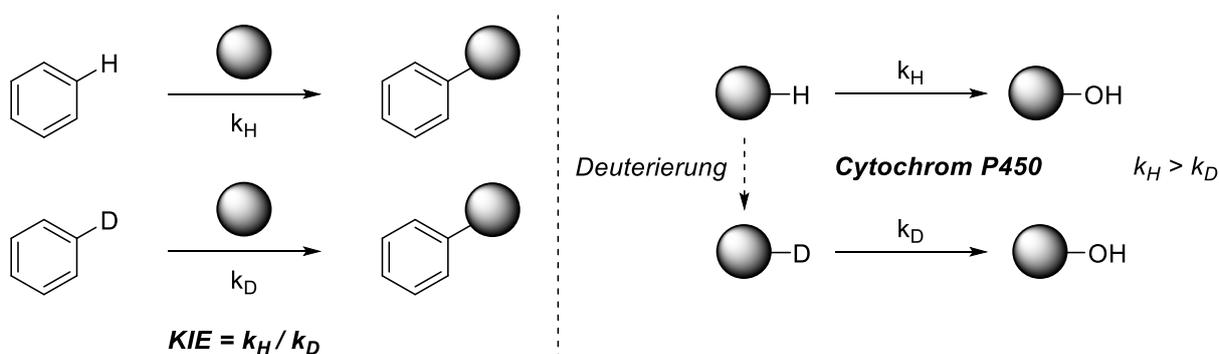


Abbildung 61: Kinetischer Isotopeneffekt und dessen Einfluss auf den Cytochrom P450 Metabolismus.^[150]

Der kinetische Isotopeneffekt bietet auch die Möglichkeit, Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneistoffen zu nehmen. Daher ist die Inkorporation von Deuterium in pharmazeutische Wirkstoffe ein attraktives Anwendungsgebiet der Deuterierung.^[147,149,151,152] Die Einführung von Deuterium kann zu einer gezielten Verlangsamung der Verstoffwechslung deuterierter Wirkstoffe durch Cytochrom P450 (CYP) führen. Besonders effektiv ist dies, wenn der Bruch einer C–H bzw. C–D-Bindung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt einer Metabolisierung darstellt. Um dies gezielt zu steuern, sind allerdings genaue Kenntnisse über die Verstoffwechslung des Wirkstoffs erforderlich.^[153] Eine dadurch bedingte längere Halbwertszeit des Wirkstoffs im Körper kann positive Auswirkungen wie eine niedrigere Dosierung und dadurch bedingt verringerte Nebenwirkungen haben. Des Weiteren kann es zum „metabolic switching“ kommen, wobei der deuterierte Wirkstoff über einen anderen Stoffwechselweg abgebaut wird. So kann beispielsweise dessen Umsetzung zu einem Metaboliten mit toxischer Wirkung unterdrückt werden.^[154] Abbildung 62 zeigt, wie durch „metabolic switching“ im Abbau von *d*₄-Ifosfamid die Hydroxylierung zu **I65** gegenüber der *N*-Dealkylierung bevorzugt wird. Hierdurch wird die Bildung des nephrotoxischen, also die Nieren schädigenden, Chloracetaldehyds deutlich reduziert.^[151]

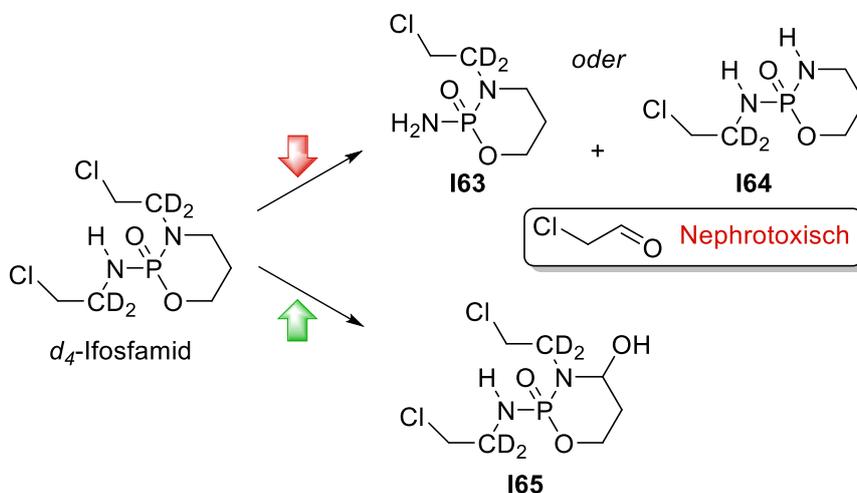


Abbildung 62: „Metabolic switching“ im Abbau von *d*₄-Ifosfamid.^[151]

Mit dem ersten im Jahr 2017 von der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) zugelassenen deuterierten Wirkstoff Deutetrabenazin (Handelsname *Austedo*) hat die Entwicklung deuterierter Wirkstoffe stark an Popularität gewonnen.^[155,156] Deutetrabenazin wird zur Behandlung der Bewegungsstörungen von Patienten mit *Chorea Huntington* eingesetzt. Durch Deuterierung konnte die Dosis deutlich herabgesetzt und die tägliche Einnahme von drei- auf nur zweimal reduziert werden.

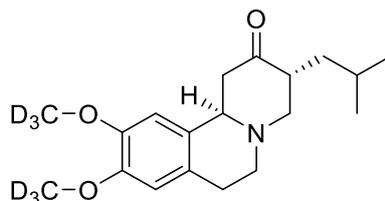


Abbildung 63: Deutetrabenazin als erster von der FDA zugelassener deuterierter Wirkstoff.

1.8.1 Synthese deuterierter Verbindungen

Generell gibt es zwei Methoden zur Synthese deuterierter Verbindungen, die ihrerseits unterschiedliche Vor- und Nachteile aufweisen: Perdeuterierung und Präzisionsdeuterierung.^[151] In Perdeuterierungen^[150,157] wird Deuterium entweder durch mehrere H/D-Austauschreaktionen eingeführt oder durch die Einführung perdeuterierter Gruppen inkorporiert. In Präzisionsdeuterierungen^[158] hingegen wird, wie der Name schon erahnen lässt, Deuterium gezielt durch Reaktion mit deuterierten Reagenzien an nur einer gezielten Position eingebracht.

<i>Perdeuterierung</i>	<i>Präzisionsdeuterierung</i>
<ul style="list-style-type: none"> + erlaubt post-synthetische Modifikationen - häufig drastische Reaktionsbedingungen - geringe Selektivität - großer Überschuss an Deuterierungsreagenz 	<ul style="list-style-type: none"> + gute Regio- und Chemoselektivität - teure Reagenzien + hohe Effizienz der Deuteriuminkorporation - herausfordernde Synthesepaltung + hohe Deuterierungsgrade

Abbildung 64: Vor- und Nachteile der Per- und Präzisionsdeuterierung.

Am längsten bekannt sind säure- oder basenkatalysierte H/D-Austauschreaktionen. Es wurden aber auch Austauschreaktionen auf Basis homo- oder heterogener Metallkatalysatoren wie Iridium oder Palladium entwickelt. Ein Vorteil dieser Methode ist, dass die Perdeuterierung durch H/D-Austausch post-synthetische Modifikationen erlaubt. Hier wird Deuterium erst in einem späten Intermediat in das Zielmolekül eingeführt. Eine Anpassung der Syntheseroute, wie es bei Präzisionsdeuterierungen häufig durch die limitierte Anzahl an Deuterierungsreagenzien der Fall ist, ist nicht zwingend erforderlich. Jedoch werden für eine effiziente Reaktion häufig drastische Reaktionsbedingungen benötigt, einhergehend mit einer schlechten Funktionsgruppentoleranz. Der größte Nachteil ist allerdings, dass Austauschreaktionen meist mit geringer Selektivität verlaufen, und deshalb ein großer Überschuss der wertvollen Deuteriumquelle vonnöten ist. Außerdem erschwert das Vorliegen verschiedener

Isotopomere eine vollständige Charakterisierung der Substanz und somit auch die Anmeldung eines Patents, falls es sich zum Beispiel um einen pharmazeutischen Wirkstoff handelt.

Präzisionsdeuterierungen hingegen ermöglichen eine perfekte Regio- und Chemoselektivität, die wiederum eine hohe Effizienz der Deuteriuminkorporation gewährleisten. Die hierfür benötigten deuterierten Reagenzien sind jedoch in der Regel deutlich teurer als ihre undeuterierten Analoga. Ausgangspunkt für alle deuterierten Reagenzien ist D₂O, welches über den *Girdler*-Sulfid-Prozess in normalem Wasser angereichert und anschließend durch Destillation abgetrennt wird.^[151] Aufgrund des hohen Preises deuterierter Reagenzien ist die Maximierung der Effizienz der Deuteriumübertragung von großem Interesse. Der resultierende Grad der Deuterierung hängt hier weniger von den Reaktionsbedingungen, sondern mehr vom Deuterierungsgrad des deuterierten Reagenzes ab. Die Präzisionsdeuterierung ist eine weitere Herausforderung für die Syntheseplanung. Da nicht alle Reagenzien in deuterierter Form erhältlich sind, erfordert die Synthese deuterierter Verbindungen häufig zusätzliche Reaktionsschritte wie Oxidations-Reduktionssequenzen.

2 Zielsetzung dieser Arbeit

Diese Arbeit beschäftigt sich mit stereoselektiven Radikalreduktionen über Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung und widmet sich dabei hauptsächlich der Entwicklung einer stereodivergenten Synthese von 1,3-Diolen mit Stereotriaden. Außerdem wird die äußerst aktuelle Thematik deuterierter Wirkstoffe im Rahmen einer Titanocen-katalysierten Deuterierung von Epoxiden behandelt.

Seit Zulassung des ersten deuterierten Wirkstoffs durch die FDA hat die Entwicklung deuterierter Wirkstoffe stark an Popularität gewonnen. Dies macht auch die Entwicklung neuer Reaktionen zu deren Synthese interessant.^[155,156] Im Arbeitskreis *Gansäuer* wurde daher bereits an einer hoch präzisen Deuteriosilylierung von Epoxiden zur Einführung von Deuterium in benzylicher Position gearbeitet.^[159,160] Ziel war nun eine Optimierung der Deuteriosilylierung von Epoxiden, da in vorherigen Arbeiten problematische Verunreinigungen der Produkte aufgetreten waren. Dies wurde auf die Bildung polymerer Nebenprodukte zurückgeführt.

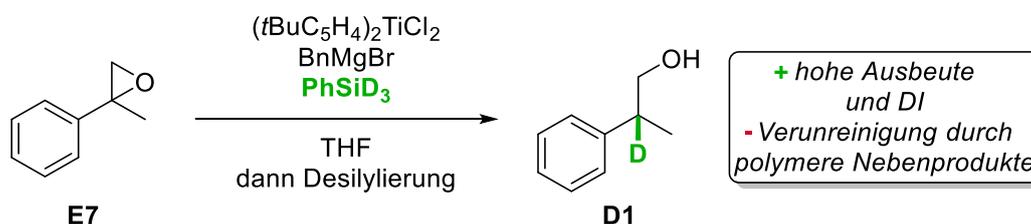


Abbildung 65: Bisherige Problematik der Titanocen-katalysierten Deuteriosilylierung.

Im größten Teil dieser Arbeit soll eine stereodivergente Syntheseroute von Polypropionat-Bausteinen mit alternierenden hydroxy- und methylsubstituierten Stereozentren unter Verwendung von Epoxid-Hydrosilylierungen entwickelt werden. Hierfür muss zunächst geprüft werden, inwieweit die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung zum Aufbau von 1,3-Diolen mit 1,2,3-Stereotriaden geeignet ist.

Die so aufgebauten Stereotriaden sollten im Idealfall stereochemisch zu den in der Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung^[138] erhaltenen komplementär sein, um eine mechanismus-kontrollierte Diversifizierung der Stereochemie zu erlauben. Das tertiäre Kohlenstoffzentrum des Epoxids wird durch eine formale Hydridübertragung zum zentralen, methylsubstituierten Kohlenstoffatom des Propionat-Bausteins. Abhängig von der Seite der formalen Hydridübertragung geschieht dies mit Retention oder Inversion der Konfiguration.

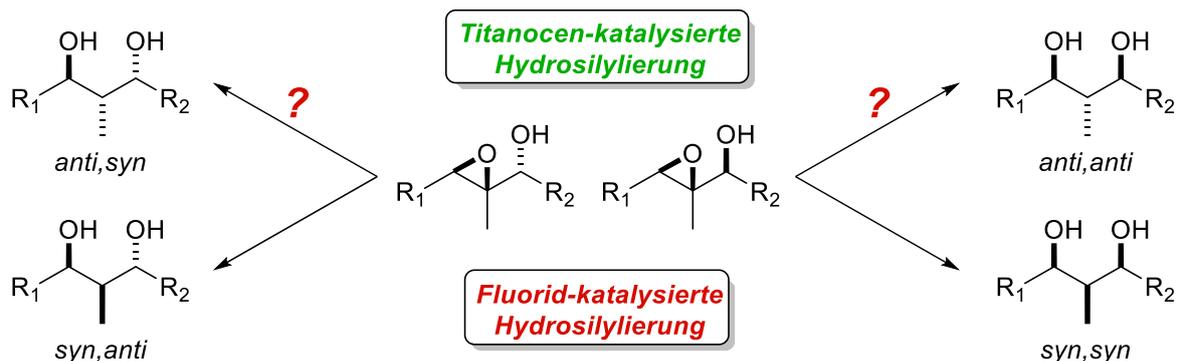


Abbildung 66: Hydro-silylierung von Epoxiden zum Aufbau von Stereotriaden.

Um die bisher über die Hydro-silylierung von Epoxiden nicht zugänglichen 1,2-*anti* konfigurierten 1,3-Diole zu erhalten, muss die formale Hydridübertragung von der Vorderseite des Epoxids stattfinden. Hier wird ein radikalischer Ansatz verfolgt, welcher bestenfalls zu einer strukturellen Retention der Konfiguration führt. Die Produkte wären stereochemisch komplementär zu den in der Fluorid-Katalyse durch strukturelle Inversion erhaltenen. Durch Kombination der Fluorid- und Titanocen-katalysierten Hydro-silylierung soll dies eine stereo-divergente Synthese von 1,3-Diolen ermöglichen. In einem nächsten Schritt sollen die so gewonnenen Erkenntnisse genutzt werden, um aufbauend auf den Ergebnissen von *Bleith*^[161] zu einer iterativen Polypropionatsynthese mit Fluorid-Katalyse eine komplementäre Syntheseroute unter geeignetem Einsatz von Titanocen-Katalyse zu entwickeln.

3 Eigene Arbeiten

3.1 Titanocen-katalysierte Präzisionsdeuterierung von Epoxiden

Die Entwicklung einer Titanocen-katalysierten Deuteriosilylierung von Epoxiden ist nicht nur im Hinblick auf die erhaltenen Produkte interessant, sondern auch aufgrund der Rückschlüsse, die über den Mechanismus gezogen werden können. Analyse der Regio- und Stereoselektivität der Deuteriuminkorporation ermöglichen hierbei einen Einblick in den Mechanismus.^[138,144–146] Unter den möglichen Deuterierungspositionen sind die so erhaltenen benzylichen und tertiären Zentren von besonderem Interesse, da sie „soft-spots“ bei der Oxidation durch P450 Enzyme darstellen.^[162]

Grundvoraussetzung für die Entwicklung einer effizienten Titanocen-katalysierten Präzisionsdeuterierung ist das Vorhandensein eines leicht zugänglichen Deuterierungsreagenzes. Allyl- und Benzylaktivierungen ermöglichen die Verwendung von PhSiD_3 als terminales Reduktionsmittel, welches einfach aus dem kommerziell erhältlichen Chlor- oder Ethoxysilan mit Lithiumaluminiumdeuterid erhalten werden kann. Prinzipiell gestattet dies die Entwicklung einer Titanocen-katalysierten Deuteriosilylierung zur Synthese β -deuterierter *anti-Markovnikov*-Alkohole.

Basierend auf bisherigen Ergebnissen^[96,159,160] soll als Teil dieser Arbeit die Titanocen-katalysierte Präzisionsdeuterierung von Epoxiden optimiert werden, da sie bisher nicht für alle Substrate zu zufriedenstellenden Ergebnissen führte.

3.1.1 Vorhergehende Arbeiten zur Titanocen-katalysierten Deuteriosilylierung

Die Entwicklung einer zur Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung von Epoxiden analogen Deuterierungsreaktion ist nicht so simpel, wie es auf den ersten Blick scheint. Während ein Wechsel von PhSiH_3 zu PhSiD_3 als die trivialste Lösung erscheinen mag, förderte diese Substitution in der Praxis vorher nicht sichtbare Nebenreaktionen zu Tage. Außerdem könnten bei Substitution durch Deuterium Unterschiede in der Reaktivität entstehen, die durch den kinetischen Isotopeneffekt ausgelöst werden. Es wurde untersucht, inwieweit sich Katalyse mit Titan^{III} für die präzise Einführung von Deuterium in der β -Position von Alkoholen eignet. Eine

erfüllte Grundvoraussetzung ist das Vorhandensein eines leicht zugänglichen Deuterierungsreagenzes. Die Verwendung deuterierter Silane als terminales Reduktionsmittel ermöglicht die Deuteriumübertragung. Sie sind leicht verfügbar, da sie einfach aus den entsprechenden kommerziell erhältlichen Chlor- oder Ethoxysilanen durch Reduktion mittels Lithiumaluminiumdeuterid erhalten werden können. Für die präzise Einführung von Deuterium in Titanocen-katalysierten Reaktionen ist zunächst eine effiziente Aktivierung des Katalysators zu $[\text{Ti}^{\text{III}}]\text{-D}$ mit hoher Deuteriuminkorporation (DI) erforderlich.

Erste im Arbeitskreis *Gansäuer* durchgeführte Deuterierungsexperimente nutzten $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiMe}_2$ als Präkatalysator zur Aktivierung mit PhMeSiD_2 . Mit dieser Aktivierungsmethode konnte jedoch nur ein unvollständiger Umsatz zu **D2** (17% Ausbeute) und eine unvollständige Deuteriuminkorporation erreicht werden. $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiMe}_2$ erwies sich somit für die erforderliche effiziente Aktivierung des Katalysators als nicht geeignet.

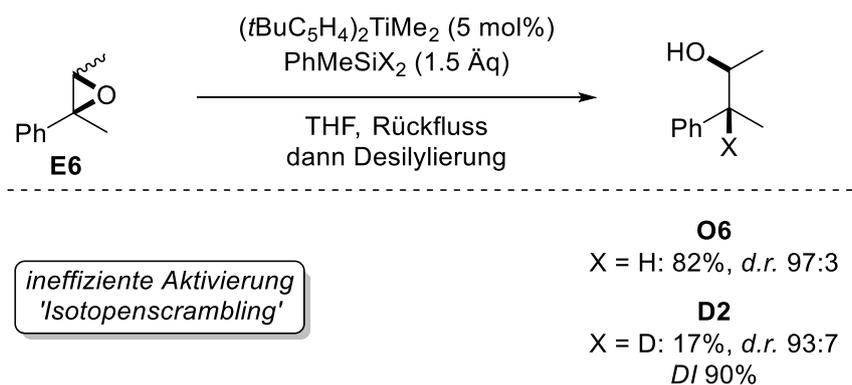
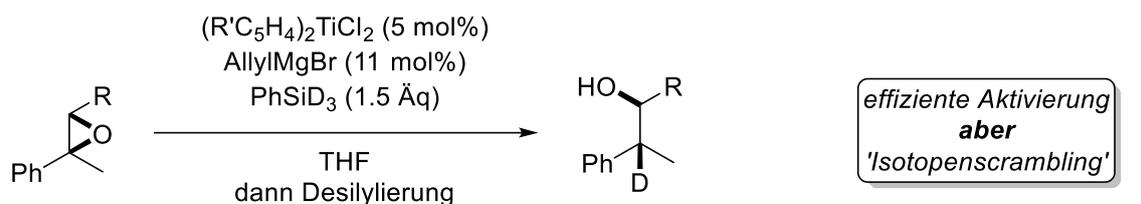


Abbildung 67: Erste Deuterierungsexperimente mit $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiMe}_2$.^[96]

Im Folgenden wurde daher die mildere Allylaktivierung zur *in situ* Generierung von $[\text{Ti}^{\text{III}}]\text{-D}$ verwendet. Erste Experimente von *Rojo-Wiechel* und *Schwarz* zeigten zwar gute Ausbeuten, jedoch wurden keine ausreichend hohen Deuteriuminkorporationen erzielt.^[159,160] Diese lagen zwischen 85% und 90% und waren somit noch deutlich von den theoretisch erreichbaren 98% (limitiert durch den DI der Deuteriumquelle) entfernt. Dies führte zu der Folgerung, dass ein „Isotopenscrambling“ stattfindet, welches schneller als die Epoxidöffnung ist. Hierfür wurden 1,5-Hexadien und PhSiD_2 allyl, welche als Nebenprodukte gebildet werden, als verantwortliche Spezies identifiziert (Abbildung 68). Ein Kontrollexperiment durch Zugabe von 1,5-Hexadien konnte diese Vermutung bestätigen, da die Deuteriuminkorporation auf 62% sank. Erklären lässt sich dies durch eine Deuterometallierungs- β -Hydrideliminierungs-Sequenz, in der $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiH}$ aus $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiD}$ gebildet wird.



R	R'	Ausbeute (d.r.)	DI	
Ph	H	72% (90:10)	90%	
cHex	H	82% (83:17)	85%	
Me	H	82% (79:21)	86%	
Me	<i>t</i> Bu	89% (97:3)	94%	
Me	<i>t</i> Bu	37% Umsatz (97:3)	62%	mit 1.0 Äq. 1,5-Hexadien

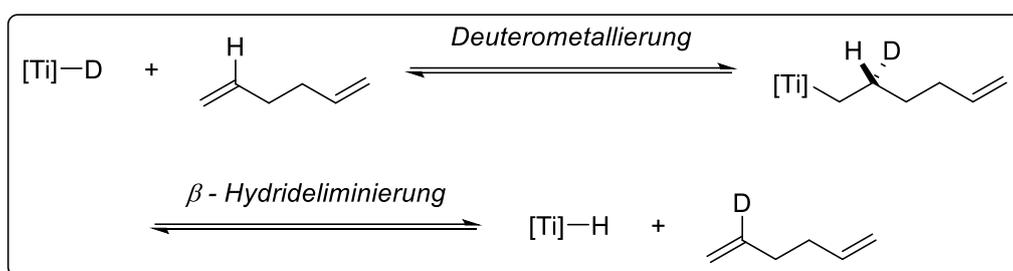


Abbildung 68: Deuteriosilylierung nach Allylaktivierung und „Isotopenscrambling“ mit 1,5-Hexadien; Durchgeführt von *Rojo-Wiechel* und *Schwarz*.^[96]

Somit war die Verwendung dieser Katalysatoraktivierung für eine Deuteriosilylierung nicht weiter möglich. Die Entwicklung einer neuen Aktivierungsmethode, welche zu solch einer Deuterometallierungs- β -Hydrideliminierungs-Sequenz nicht mehr in der Lage ist, war unumgänglich. Für perfekte Deuteriuminkorporationen war es notwendig, eine Gruppe R zu finden, die bei Raumtemperatur den Komplex $(tBuC_5H_4)_2Ti-R$ aus $(tBuC_5H_4)_2TiCl_2$ bildet, aber nicht zu einer Deuterometallierung gefolgt von einer β -Hydrideliminierung neigt. Die Verwendung von BenzylMgBr anstelle von AllylMgBr schien sinnvoll, da das Benzylradikal eine ähnliche Stabilität wie das Allylradikal aufweist, wobei das entstehende 1,2-Diphenylethan nicht deuterometalliert werden kann. Glücklicherweise führt die Verwendung von BenzylMgBr tatsächlich zu einer effizienten Aktivierung von $(tBuC_5H_4)_2TiCl_2$, welche die Titanocen-katalysierte Deuteriosilylierung von Epoxid E6 mit einer exzellenten Deuteriuminkorporation von 98% erlaubt und sogar eine deutliche Reduktion der Silanmenge auf bis zu 0.4 Äq. ohne Einbuße der Ausbeute ermöglicht (Abbildung 69). Neben der Vermeidung des „Isotopenscramblings“ zeigt die Benzylaktivierung auch einen Vorteil in der praktischen Anwendung, da sie schneller

verläuft als dessen eng verwandte Allyllaktivierung. In folgenden Teilen dieser Arbeit wird daher zur Generierung des aktiven Katalysators immer eine Benzylaktivierung durchgeführt.

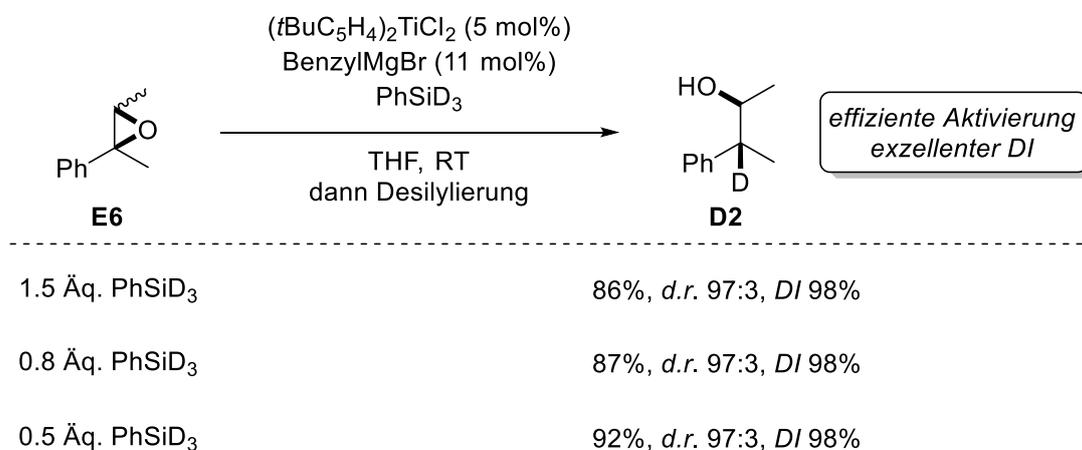


Abbildung 69: Titanocen-katalysierte Präzisionsdeuterierung nach Benzylaktivierung.^[96]

Bei manchen Substraten führte die Deuteriosilylierung zu Nebenprodukten, welche sich durch den Ablauf einer Hintergrundreaktion erklären lassen. Dies erforderte eine nähere Betrachtung des postulierten Mechanismus. Bei Verwendung der Hydrosilylierung ist in manchen Fällen nicht auszuschließen, dass die erhaltenen Produkte ausschließlich oder ebenfalls über einen anderen als den postulierten Mechanismus gebildet werden. Eine Methode, welche hingegen tiefere Einblicke in den Mechanismus erlaubt, ist die Durchführung von Deuterierungsexperimenten. So könnten *anti-Markovnikov*-Alkohole neben der radikalischen Hydrosilylierung auch über eine *Meinwald*-Umlagerung mit anschließender Reduktion gebildet werden, wobei sich die Produkte nicht unterscheiden würden.^[163]

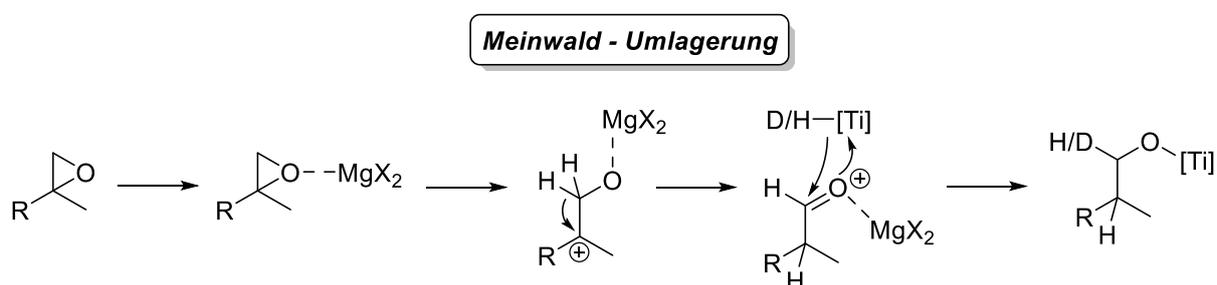


Abbildung 70: Alternativer Mechanismus zum *anti-Markovnikov*-Alkohol durch *Meinwald*-Umlagerung.

In diesem in Abbildung 70 dargestellten Mechanismus wird das Epoxid durch Koordination von MgX₂ aktiviert und der nach *Meinwald*-Umlagerung gebildete Aldehyd durch ein Titanocenhydrid oder -deuterid reduziert. Bei Verwendung von Deuteriosilanen führt dies im Unterschied zur Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung zu einer Deuteriummarkierung am weniger

substituierten Kohlenstoffatom, wodurch die Produkte unterscheidbar werden. Für die Titanocen-katalysierte Präzisionsdeuterierung konnte so die Bildung nur eines deuterierten Alkohols über den postulierten radikalischen Mechanismus gezeigt werden.

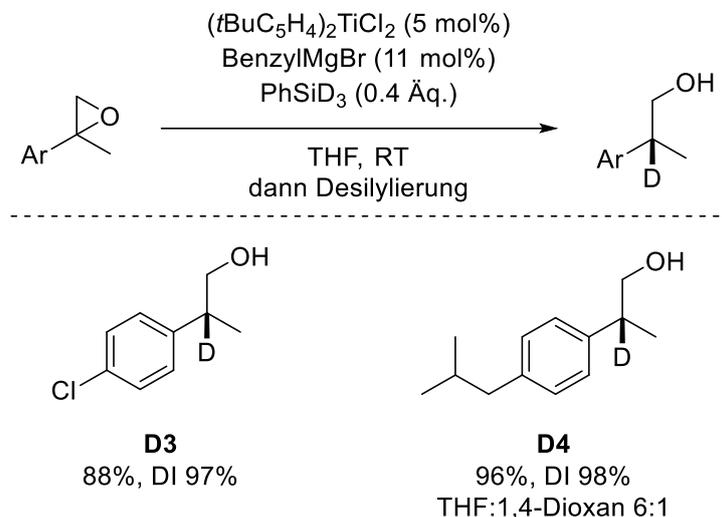


Abbildung 71: Präzisionsdeuterierung 1,1-disubstituierter Epoxide.^[96]

1,1-Disubstituierte Epoxide sind jedoch bekannt dafür, zu *Meinwald*-Umlagerungen zu tendieren, sodass substratabhängig eine Anpassung der Reaktionsbedingungen notwendig wird. Zufügen von 1,4-Dioxan führt hier zum Ausfällen der Magnesiumsalze und somit zur Vermeidung einer Aktivierung des Epoxids durch ebendiese. Für das isopropyl-substituierte Epoxid führte dies zur ausschließlichen Bildung des gewünschten Produkts **D4**, während die Synthese von Alkohol **D3** auch unter „Standardbedingungen“ mit sehr guter Ausbeute und hoher Deuteriuminkorporation möglich ist. Die Bildung des *Meinwald*-Produkts konnte eindrucksvoll durch ²H-NMR gezeigt werden, während der Verlauf über einen alternativen Mechanismus im ¹H-NMR deutlich schlechter sichtbar ist.

3.1.2 Auf dem Weg zu einer optimierten Präzisionsdeuterierung

Rojo-Wiechel und *Schwarz* konnten mit dem vorgestellten System viele Substrate erfolgreich zu β -deuterierten *anti-Markovnikov*-Alkoholen umsetzen. Einige Substrate wie Styroloxid und α - sowie β -Methylstyroloxid blieben jedoch problematisch. Bei Raumtemperatur ist der Umsatz nur unvollständig, und bei erhöhter Temperatur bilden sich polymere Nebenprodukte, deren Abtrennung problematisch ist (Abbildung 72).

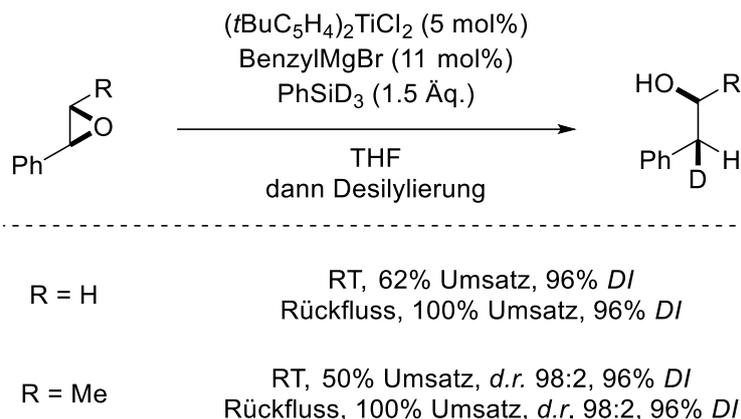


Abbildung 72: Problematische Substrate bei der Titanocen-katalysierten Deuteriosilylierung.^[96]

Ein für die Anwendung in der Hydrosilylierung neues Silan sollte hier durch eine leichtere Abtrennbarkeit nach der Reaktion Abhilfe schaffen. Dieses sollte eine ähnliche Reaktivität wie PhSiH_3 besitzen, sich jedoch ohne Chromatographie aus dem Produkt entfernen lassen.

Es wurde nach einem Silan gesucht, welches polarer ist als Phenylsilan und somit einfacher, im Idealfall schon in der wässrigen Aufarbeitung, abgetrennt werden kann. Dieses Ziel sollte durch die geeignete Wahl eines polaren Substituenten erreicht werden. Die gewählte funktionelle Gruppe muss polar genug sein, um eine einfache Extraktion des Silans zu erlauben, darf jedoch bei den gewählten Reaktionsbedingungen nicht irreversibel an das Titan koordinieren. Höthker entwickelte basierend auf der von *DeShong et al.*^[164] beschriebenen Synthese eine Route zu 4-Me₂N-C₆H₄SiH₃ (**S3**).^[165]



Abbildung 73: Syntheseroute zu *N,N*-Dimethyl-4-aminophenylsilan **S3**; Ergebnisse von Höthker.^[165]

4-Me₂N-C₆H₄SiH₃ (**S3**) ist ein stabiler, leicht handhabbarer Feststoff. Besonders in kleinem Maßstab erlaubt dies eine angenehme Handhabung. In Analogie zur Bezeichnung von Silanen als „flüssigen Wasserstoff“^[59] bezeichnen wir dieses Silan als „festen Wasserstoff“. Um die Eignung dieses Silans als HAT-Reagenz zu überprüfen, wurde es bei verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet. Erste Ergebnisse erschienen vielversprechend, da 4-Me₂N-C₆H₄SiH₃ (**S3**) eine ähnliche Reaktivität wie PhSiH_3 zeigt (Vergleiche Tabelle 2, Eintrag 1 und 4).

Tabelle 2: 4-Me₂N-C₆H₄SiH₃ (**S3**) als HAT-Reagenz.

Eintrag	Silan	Lösungsmittel	Ausbeute	%-Markovnikov
1	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ SiH ₃ (1.5 Äq.)	THF	87%	8
2	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ SiH ₃ (1.0 Äq.)	THF	Quantitativ ^[a,b]	–
3	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ SiH ₃ (0.5 Äq.)	THF	38% ^[a,b]	3
4	PhSiH ₃ (1.5 Äq.)	THF	91%	6
5	PhSiH ₃ (1.5 Äq.)	THF/Dioxan	87%	–

^[a]Durchgeführt von Höthker; ^[b]NMR-Ausbeute.

Die Silanmenge konnte bis auf ein Äquivalent reduziert werden, danach wird ein Abfall des Umsatzes beobachtet. In einigen Fällen wurde jedoch neben der Bildung des gewünschten *anti*-Markovnikov-Alkohols **O2** auch die Bildung geringer Mengen des *Markovnikov*-Alkohols beobachtet. Dies lässt sich auf eine Aktivierung des Epoxids durch MgX₂ und darauffolgenden nukleophilen Angriff von Cp₂TiH zurückführen (Abbildung 74). Wie schon in der Hydro-silylierung von Estern, sowie Epoxiden unter Verwendung von PMHS^[78,104] als terminales Reduktionsmittel etabliert, können durch Zusatz von 1,4-Dioxan Magnesiumsalze ausgefällt werden. Die Reaktion in einem 1:1-Gemisch aus THF und 1,4-Dioxan konnte die Menge des gebildeten *Markovnikov*-Alkohols im Einklang mit der Hypothese reduzieren. Außerdem scheint ein Zusammenhang zwischen dem Anteil des gebildeten *Markovnikov*-Alkohols und der Charge des verwendeten *Grignard*-Reagenzes zu bestehen. Dies lässt sich auf die darin enthaltenen, unterschiedlichen Mengen an Magnesiumsalzen zurückführen. Es ist empfehlenswert, die BenzylMgBr-Lösung möglichst frisch zu synthetisieren, um den Salzanteil gering zu halten. Kontrollexperimente mit Phenylsilan zeigen, dass kein Zusammenhang zwischen der Verwendung des „festen Wasserstoffs“ und der Bildung des unerwünschten *Markovnikov*-Alkohols besteht, da auch hier der unerwünschte *Markovnikov*-Alkohol entsteht.

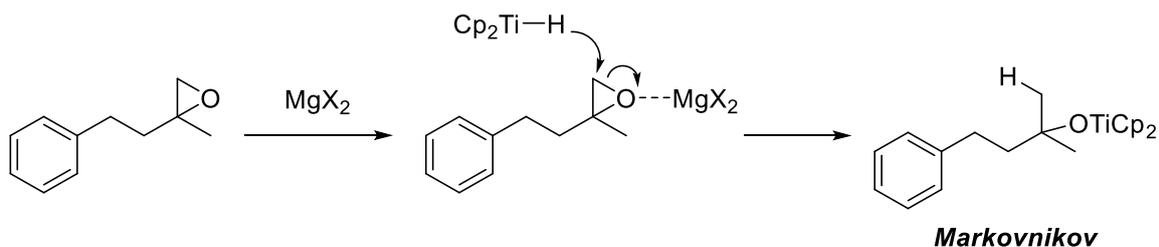


Abbildung 74: Reaktionsweg zu ungewünschten *Markovnikov*-Alkoholen.

Die angestrebte Entfernung des Silans in der wässrigen Aufarbeitung kann einfach über ^1H -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Im Produkt verbliebenes Silan zeigt sich durch ein charakteristisches Singulett bei 2.95 ppm (CDCl_3). Zur Entfernung wird eine leicht modifizierte wässrige Aufarbeitung verwendet, welche das Waschen mit verdünnter, wässriger HCl-Lösung beinhaltet (siehe Abbildung 75).

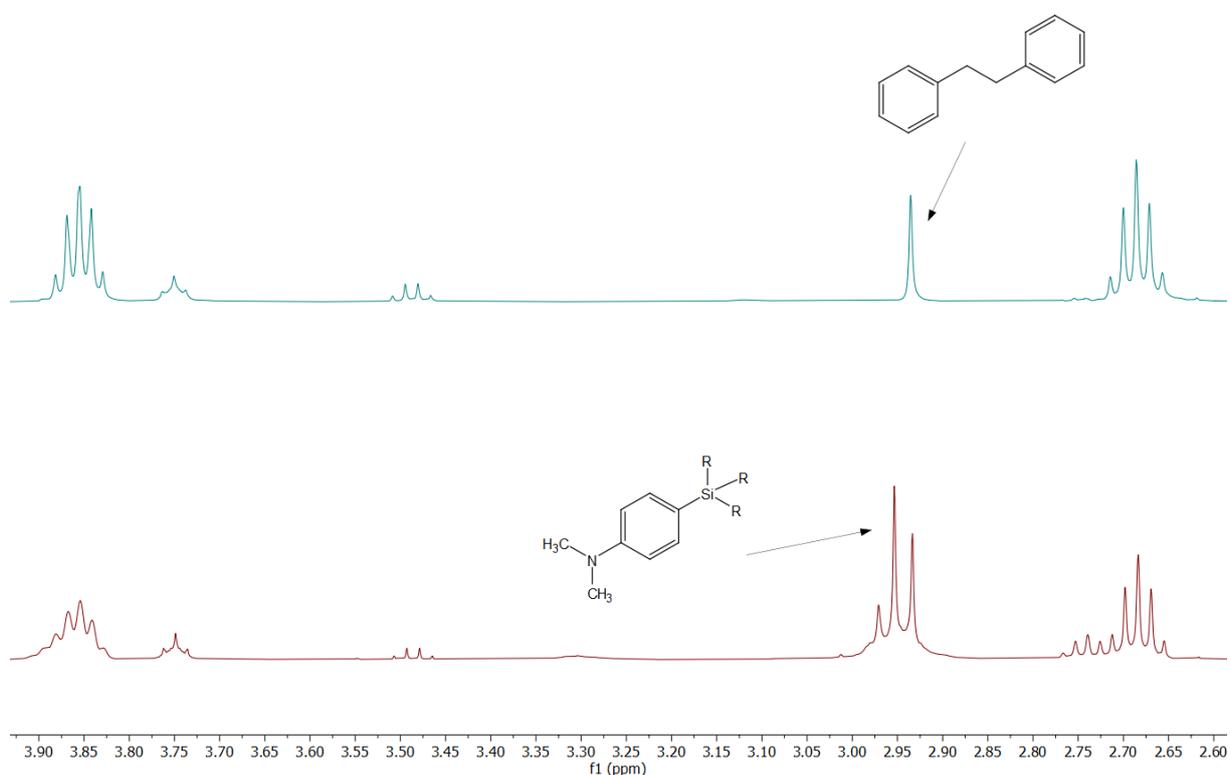


Abbildung 75: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 500 MHz, 298 K) ohne (unten) und mit (oben) Waschen mit HCl-Lösung.

Anschließend wurde der „feste Wasserstoff“ auch für die Öffnung trisubstituierter Epoxide verwendet, wobei keine Schwierigkeiten durch die Bildung des *Markovnikov*-Alkohols auftraten (Tabelle 3). Beim Vergleich der Reaktion bei Verwendung unterschiedlicher Silane (PhSiH_3 , MePhSiH_2 oder **S3**) konnte sowohl eine ähnliche Reaktivität als auch Diastereoselektivität beobachtet werden.

Tabelle 3: Diastereoselektive Reduktion trisubstituierter Epoxide mit 4-Me₂N-C₆H₄SiH₃ (**S3**); Literaturergebnisse mit PhSiH₃ oder MePhSiH₂.

Eintrag	Produkt	R'	Ausbeute (d.r.)	Literaturausbeute (d.r.)
1	 O6	H	74% (80:20)	67% (85:15) ^[85]
2	 O6	tBu	78% (98:2)	82% (97:3) ^[85]
3	 O7	H	75% (>98:2)	86% (96:4) ^[85]
4	 O7	tBu	85% (>98:2)	89% (>99:1) ^[86]

Um die Probleme zu beseitigen, welche bei der Deuteriosilylierung von Styroloxid und α - sowie β -Methylstyroloxid entstanden sind, wurde das deuterierte Analogon **S4** des „festen Wasserstoffs“ synthetisiert. Dies gelang entsprechend durch Verwendung des leicht erhältlichen LiAlD₄ als Deuteriumquelle (Abbildung 76). Dieses Silan ermöglichte schließlich die Synthese der zuvor problematisch herzustellenden Produkte **D1**, **D5** und **D6** in reiner Form. Für Substrate, welche ebenfalls mit PhSiD₃ umgesetzt werden können, wurden mit 4-Me₂N-C₆H₄SiD₃ (**S4**) vergleichbare Resultate erzielt (Abbildung 77).

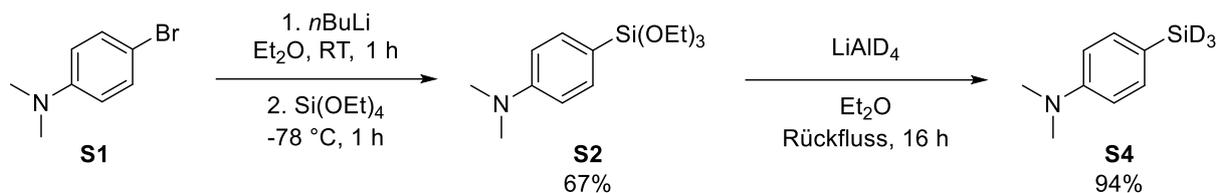


Abbildung 76: Synthese von „festem Wasserstoff“ mit LiAlD_4 als Deuteriumquelle.

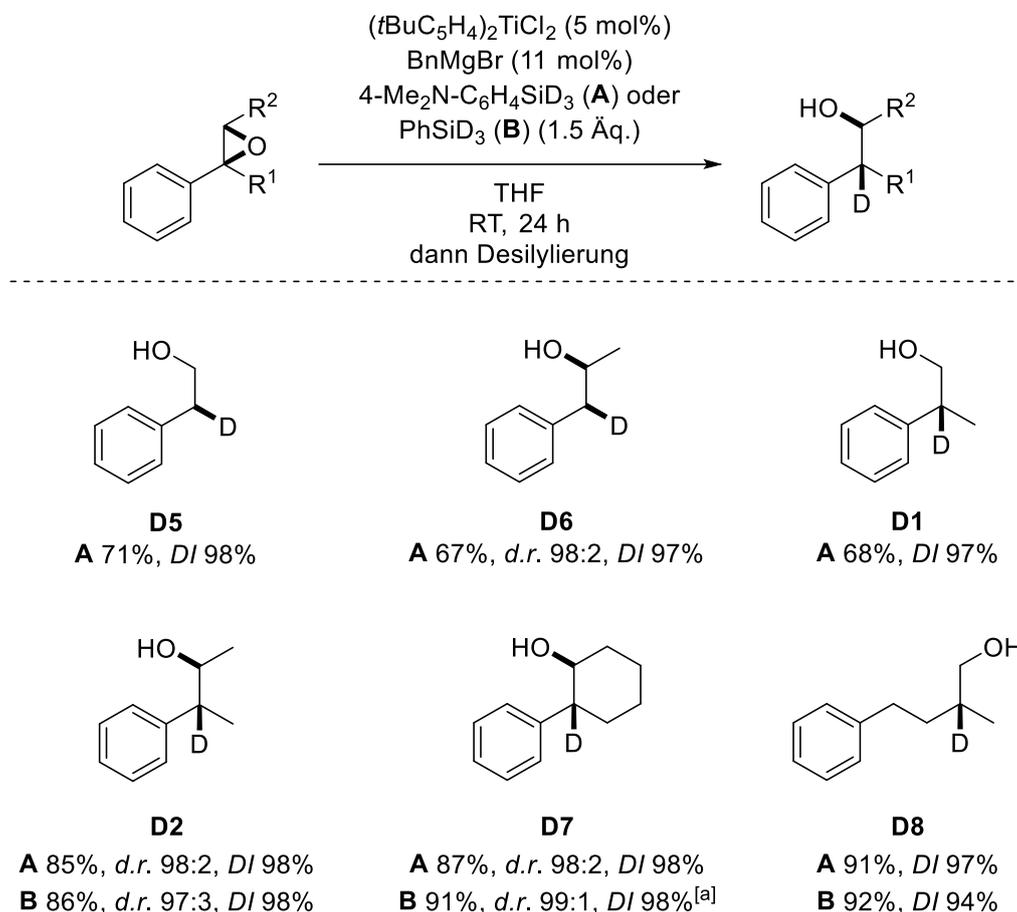


Abbildung 77: Deuteriosilylierung mit 4-Me₂N-C₆H₄SiD₃ (**S4**) im Vergleich zu PhSiD₃; ^[a]Durchgeführt von Schwarz.

Diese Titanocen-katalysierte Deuteriosilylierung von Epoxiden erlaubt somit eine präzise Deuterierung von Epoxiden mit hoher Diastereoselektivität und einer Regioselektivität entgegengesetzt zu klassischen S_N2-Reaktionen. Es werden *anti-Markovnikov*-Alkohole mit einer Deuteriummarkierung am höher substituierten C-Atom des ehemaligen Epoxids erhalten.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich die Titanocen-katalysierte Präzisionsdeuterierung bei Einsatz enantiomerenreiner Epoxide auch für die Darstellung enantiomerenangereicherter *anti-Markovnikov*-Alkohole eignet. Die Alkohole **D2**, **D9** und **D10** konnten mit hohen Enantiomerenüberschüssen, vergleichbar mit den in der *Shi*-Epoxidierung^[33,34] erzielten, erhalten werden.

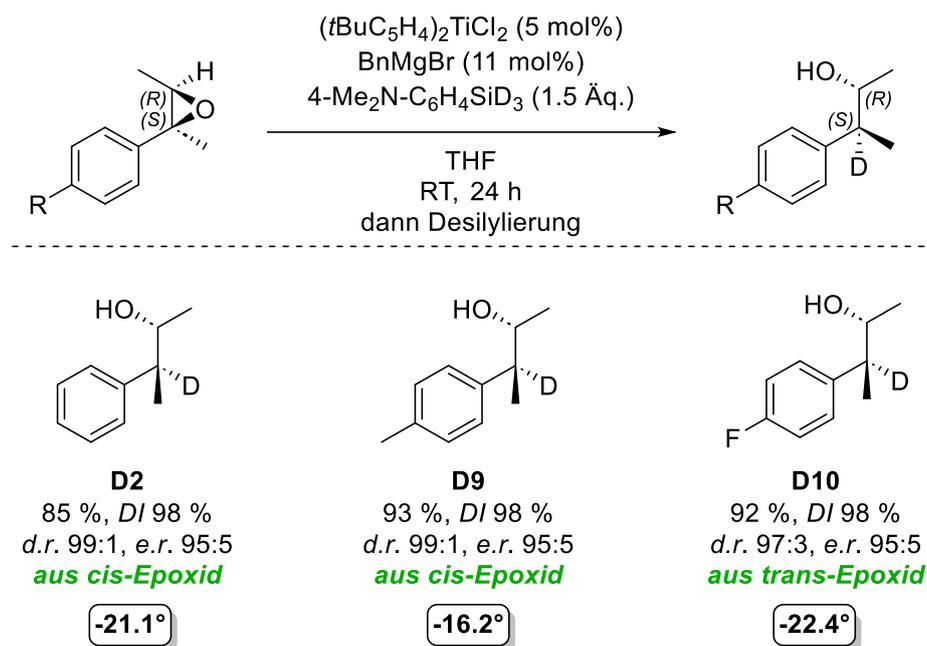


Abbildung 78: Synthese enantiomerenangereicherter β -deuterierter Alkohole.

Die Analyse der Drehwerte der erhaltenen enantiomerenangereicherten Alkohole förderte unerwartete Ergebnisse zutage. In jedem Fall hatte der erhaltene Drehwert ein negatives Vorzeichen, was bei Einsatz verschiedener Diastereomere der Epoxide nicht zu erwarten war. Da die Betrachtung von Drehwerten keinen validen Beweis für das Vorliegen einer identischen Stereoinformation darstellt, veranlasste dies zu weiteren Untersuchungen dieses Phänomens, welche im folgenden Kapitel diskutiert werden. Aus Sicht eines praktischen organischen Chemikers würde das Vorliegen einer identischen Stereoinformation der erhaltenen Alkohole den Einsatz einer Diastereomerenmischung der entsprechenden Epoxide erlauben und somit mühsame Trennungszustand vermeiden. Dies führt neben einer Zeit- und Aufwandsersparnis auch zu einer Reduktion der erzeugten Abfallmenge.

3.2 Konvergenz stereodivergener Reaktionen

Die selektive Einführung von Stereoinformation ist ein äußerst wichtiger Aspekt in der Wirk- und Naturstoffsynthese, der häufig die größte Herausforderung darstellt. Stereodefinierte Alkohole sind ein häufiges Strukturmotiv, welches typischerweise durch stereoselektive Additionsreaktionen wie die *Noyori*-Hydrierung eingeführt wird.^[131,166] Für seine Arbeiten über chiral katalysierende Hydrierungsreaktionen wurde *Noyori* sogar mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

Benachbarte Stereozentren werden meist mit Kontrolle der absoluten und relativen Konfiguration in stereospezifischen Additionsreaktionen an Olefine synthetisiert. Beispiele für solche Additionsreaktionen sind die *Diels-Alder*-Reaktion,^[167] die asymmetrische Dihydroxylierung^[168] und die *Sharpless*-Epoxidierung.^[32] Beide Stereozentren werden in einem konzentrierten, stereospezifischen *syn*-Additionsschritt gebildet. Das führt zu exzellenter Diastereoselektivität. Die Synthese von Alkoholen ausgehend von Olefinen führt klassischerweise, wie bereits in Kapitel 1.2 diskutiert, über säurekatalysierte Hydratisierungen zu *Markovnikov*-Alkoholen. Eine der wenigen Methoden zur *anti-Markovnikov*-Addition von Wasser an Olefine stellt die Hydroborierungs-Oxidations-Sequenz dar. Nachteile sind jedoch deren schlechte Atomökonomie und die Toxizität der Borane. Eine attraktive Eigenschaft der Hydroborierung ist hingegen ihre Stereospezifität. In Kombination mit einer Oxidation als zweiten stereospezifischen Reaktionsschritt erlaubt sie somit die diastereoselektive Synthese von *anti-Markovnikov*-Alkoholen.^[30,31]

Alternativ können auch Epoxide, wie bereits in Kapitel 1.3 beschrieben, in einer weniger problematischen Zwei-Stufen-Sequenz zu *anti-Markovnikov*-Alkoholen als Intermediate verwendet werden. Die zahlreichen Synthesemethoden von Epoxiden, worunter auch eine Vielzahl enantioselektiver Methoden zu finden sind, zeigen deren große Beliebtheit. Die Nachteile der Hydroborierung verdeutlichen sich im Gegensatz zur Epoxidierung beim Bestreben, eine enantioselektive Synthese durchzuführen. Enantioselektive Hydroborierungsreaktionen sind vergleichsweise selten und verwenden häufig überstöchiometrische Mengen enantiomerenreiner Borane. Zudem sind diese unterschiedlich gut für (*E*)- und (*Z*)-trisubstituierte Olefine geeignet.^[169] Somit haben enantioselektive Hydroborierungsreaktionen eine schlechte Atomökonomie und damit verbunden hohe Kosten. Auch wenn es in den letzten Jahren intensive Forschung bezüglich enantioselektiver Rh-,^[170] Ir-,^[171] Fe-,^[172] Co-,^[173] und Cu-katalysierter^[174]

Hydroborierungen gab, eignen sich diese bisher nur für 1,1-disubstituierte Alkene. Für trisubstituierte Alkene existieren nur wenige Beispiele, welche typischerweise die Anwesenheit dirigierender Gruppen erfordern.^[175] Beim Bestreben einer enantioselektiven Synthese zeigt sich also die Überlegenheit der Epoxidierung gegenüber der Hydroborierung für die stereospezifische Addition an Doppelbindungen.

Jedoch führt die Verwendung trisubstituierter Olefine auch bei enantioselektiven Epoxidierungsreaktionen zu Problemen. Diese sind jedoch nicht mit einem Mangel an möglichen Epoxidierungsreaktionen verbunden, sondern mit der problematischen Separation von Isomeren. Eine intrinsische Eigenschaft sowohl der Hydroborierung als auch der Epoxidierung ist die Konservierung der Olefingeometrie. Diese Eigenschaft erfreut sich in der stereoselektiven Synthese zwar meist großer Beliebtheit, jedoch birgt sie bei näherer Betrachtung auch Schwierigkeiten. Sie führt zur Notwendigkeit einer selektiven Synthese eines einzigen Olefindiastereomers oder aber einer aufwändigen Separation der Isomere.

Der zuvor nach Epoxidöffnung beobachtete Erhalt eines Alkohols mit einem Drehwert mit identischem Vorzeichen bei Verwendung verschiedener Epoxiddiastereomere veranlasste jedoch zu der Hypothese, dass solch eine Separation der Isomere nicht erforderlich ist. Die Epoxidöffnung würde in diesem Fall als „Konvergenzwerkzeug“ fungieren

Ziel war daher die Entwicklung einer enantioselektiven, formalen *anti-Markovnikov*-Addition von Wasser an diastereomere Mischungen von Alkenen hin zu einem einzigen enantiomerenangereicherten Alkohol. Diese sollte keine vorherige Trennung der (*E*)- und (*Z*)-Isomere erfordern und somit den Einsatz einer Diastereomerenmischung des Olefins als Substrat erlauben.

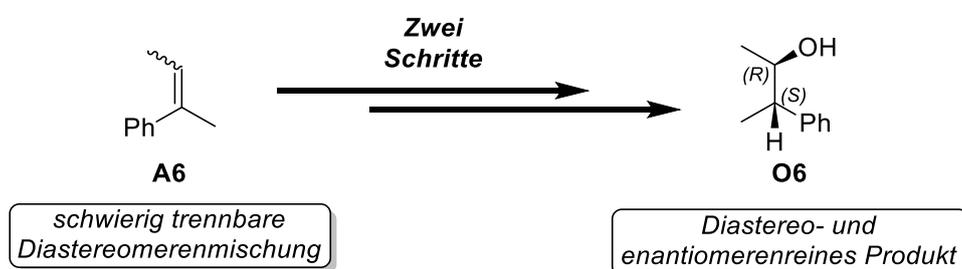


Abbildung 79: Ziel einer konvergierenden *anti-Markovnikov*-Addition von H₂O an Olefine.

Bereits frühere Publikationen zeigten den Nutzen der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung von Epoxiden für diastereoselektive Radikalreduktionen.^[85] Der Schlüssel zum Erfolg war die

syn-selektive intramolekulare Wasserstoffatomübertragung. Entscheidend für die gewünschte Verwendung der Reaktion als „Konvergenzwerkzeug“ ist aber, dass die Radikalreduktion nicht nur *syn*-selektiv über einen geordneten, zyklischen Übergangszustand verläuft, sondern auch diastereokonvergentes Verhalten zeigt. Letzteres wurde bereits detailliert in Kapitel 1.5.1 diskutiert. Im Folgenden soll untersucht werden, ob sich die der Wasserstoffatomübertragung vorgelagerte schnelle Rotation um die C–C-Bindung am Radikalzentrum, welche die Umwandlung zweier rotamerer Radikale erlaubt, auch für die enantioselektive Synthese von *anti*-Markovnikov-Alkoholen nutzen lässt (Abbildung 80).

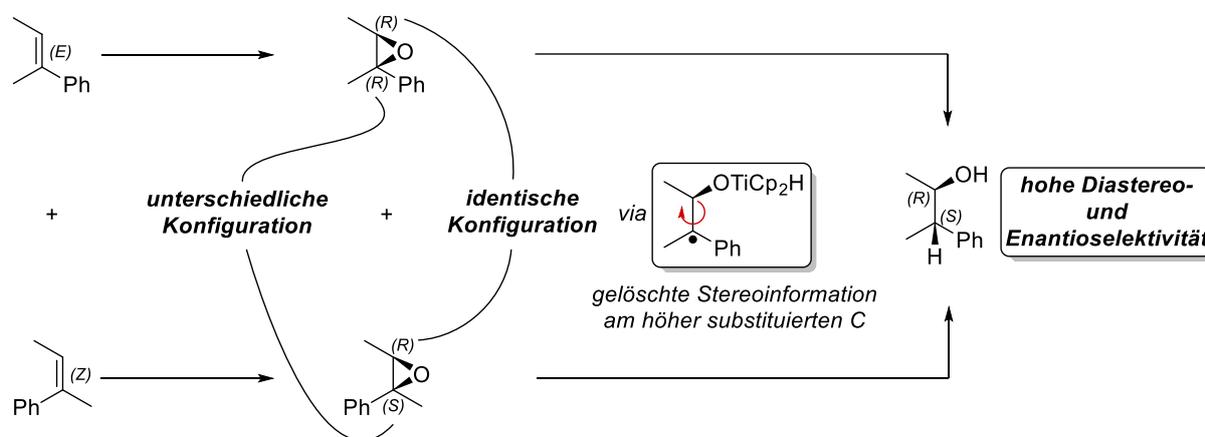


Abbildung 80: Konzept der konvergierenden, enantioselektiven *anti*-Markovnikov-Addition von H_2O an Olefine.

Nach der stereoselektiven Einführung des Sauerstoffs durch Epoxidierung sorgt dessen Reduktion für eine Konvergenz der Diastereomere. Während der Ein-Elektronen oxidativen Addition wird die Stereoinformation am höher substituierten Stereozentrum gelöscht, was die kontrollierte Einführung von Chiralität über die *syn*-selektive Wasserstoffatomübertragung erlaubt. Dieser Schritt soll demnach zur geforderten Konvergenz führen und somit den Einsatz einer Diastereomerenmischung der Olefine erlauben. Die Stereoinformation des synthetisierten Alkohols hängt also lediglich von der Konfiguration des unveränderten, niedriger substituierten Stereozentrums des Epoxids ab. Somit wird eine enantioselektive Epoxidierungsmethode benötigt, welche bei Einsatz einer Diastereomerenmischung des Olefins die identische Konfiguration am niedriger und unterschiedliche Konfiguration am höher substituierten Stereozentrum mit hoher Selektivität ergibt. Dies ermöglicht eine Zwei-Stufen-Synthese von enantiomerenreinen *anti*-Markovnikov-Alkoholen.

Eine geeignete Epoxidierungsmethode zu finden war also der Schlüssel zum Erfolg. Neben der essenziell wichtigen Eigenschaft, zu einer identischen Konfiguration am weniger substituierten

Stereozentrum zu führen, sind eine ähnliche Reaktivität gegenüber (*E*)- und (*Z*)-Olefinen und hohe Enantiomerenüberschüsse für beide erforderlich. Zudem wurde die Verwendung unfunktionalisierter Alkene wie α,β -Dimethylstyrol angestrebt.

Diese Bedingungen schließen einige populäre Epoxidierungsmethoden aus: Die *Sharpless*-Epoxidierung,^[32] erfordert die Anwesenheit allylischer Alkohole, und die *Jacobsen*-Epoxidierung,^[35] führt für trisubstituierte Epoxide zu unzureichenden Enantiomerenüberschüssen.^[176] Eine geeignete Methode schien hingegen die *Shi*-Epoxidierung^[33,34] darzustellen, welche sehr gut für trisubstituierte Alkene geeignet ist und keine dirigierenden Gruppen benötigt. Das von *Shi* vorgeschlagene Modell des Übergangszustandes zeigt, dass die Orientierung des kleinsten Alkylsubstituenten entscheidend für die Stereoselektivität ist. Dies führt, wie gefordert, zu einer identischen absoluten Konfiguration des weniger substituierten Kohlenstoffatoms. Auch im Hinblick auf „grüne Chemie“ ist diese Epoxidierung der Hydroborierung überlegen, da sie einfach zugängliche, von D-Fruktose oder L-Sorbose abgeleitete chirale Katalysatoren verwendet. Jedoch stellt die notwendige hohe Katalysatorbeladung und eine große Menge benötigter Lösungsmittel zugleich einen Nachteil dar.^[34]

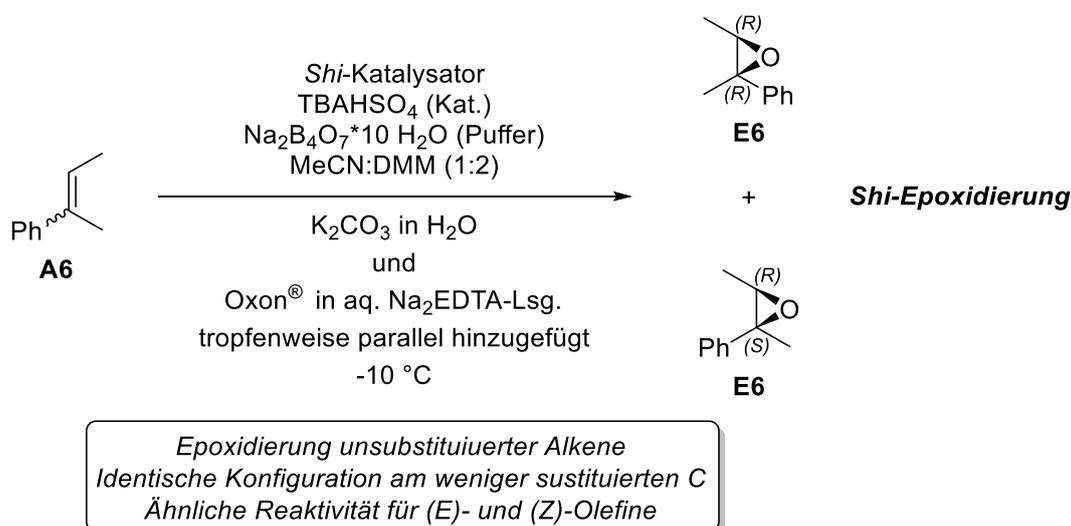


Abbildung 81: *Shi*-Epoxidierung einer Diastereomerenmischung.

Exkurs: *Shi*-Epoxidierung

Die *Shi*-Epoxidierung ist bislang die erfolgreichste Methode zur enantioselektiven Epoxidierung von unsubstituierten *trans*-di- und trisubstituierten Olefinen. Sie verwendet ein von Fruktose abgeleitetes Keton als Katalysator, in Kombination mit Oxon® als Oxidationsmittel (siehe Abbildung 82).^[33,34]

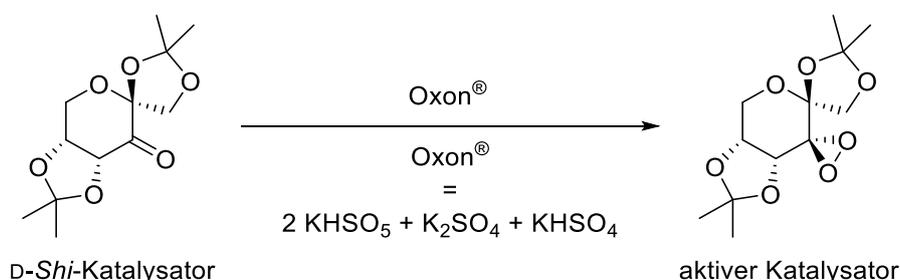


Abbildung 82: Generierung des aktiven Katalysators für die *Shi*-Epoxidierung.

Der *Shi*-Katalysator wird entweder aus D- oder L-Fruktose synthetisiert, wobei in dieser Arbeit ausschließlich der leichter zugängliche, von der D-Fruktose abgeleitete D-*Shi*-Katalysator verwendet wurde. Da L-Fruktose jedoch nicht in der Natur vorkommt und somit nicht leicht verfügbar ist, muss hier der Umweg über L-Sorbose genommen werden. Diese ist günstig verfügbar, da sie ein Zwischenprodukt bei der Vitamin C-Synthese darstellt, und kann durch Ketalisierung, Mesylierung und anschließende Säure-Base-Behandlung in L-Fruktose umgewandelt werden.

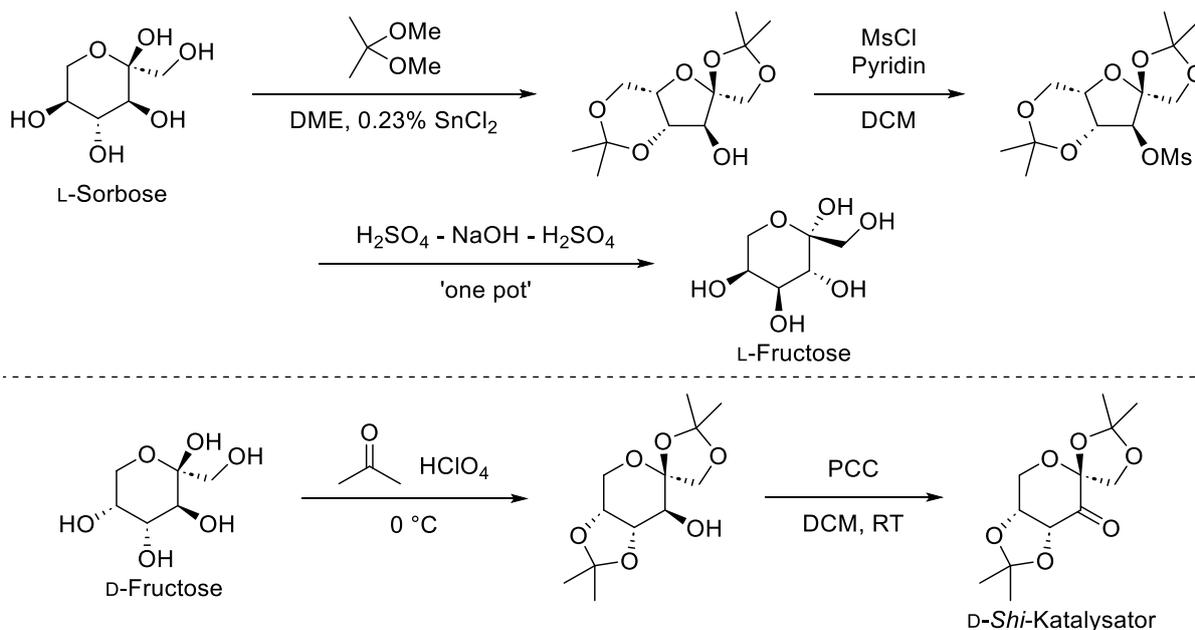


Abbildung 83: Synthese von L-Fruktose und dem D-*Shi*-Katalysator; Die Synthese des L-*Shi*-Katalysators verläuft analog.^[34]

Dies ermöglicht dann die Synthese beider Enantiomere des Epoxids mit Stereokontrolle durch einen Katalysator, welcher aus leicht verfügbaren Naturstoffen synthetisiert werden kann.^[34]

Im Folgenden wird eine Analyse der Übergangszustände vorgestellt. Diese soll die hohe Enantioselektivität erklären, welche vor allem für *trans*-di- und trisubstituierte Olefine auftritt (Abbildung 84). Hieraus soll ein Modell zur Vorhersage der nach der Reaktion erhaltenen Stereoinformation erstellt werden. Mechanistische Untersuchungen zeigen, dass die Reaktion hauptsächlich über den *spiro*-Übergangszustand verläuft, anstelle eines planaren Übergangszustands. Nur mit dem Vorliegen des *spiro*-Übergangszustands lässt sich die beobachtete unterschiedliche Reaktivität für (*E*)- und (*Z*)-Olefine erklären.^[33,34]

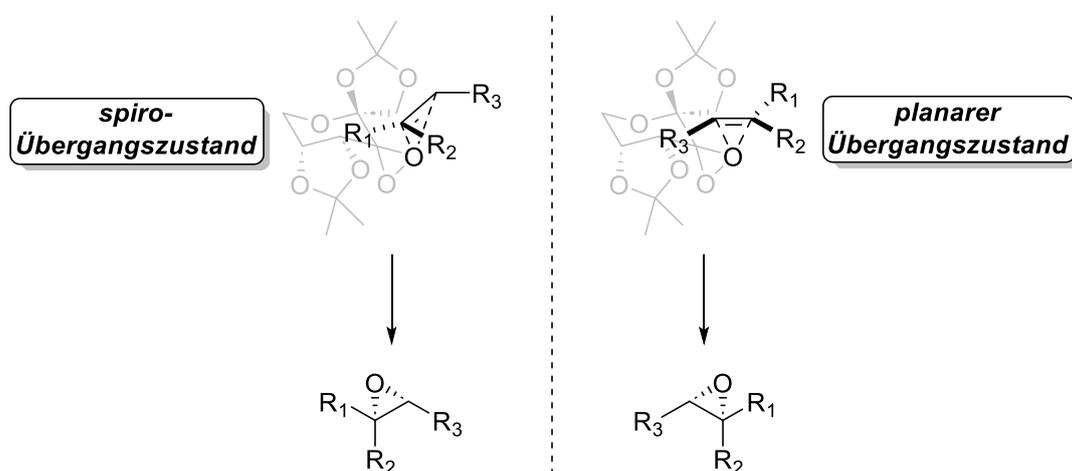


Abbildung 84: Konkurrierender planarer und *spiro*-Übergangszustand für die Epoxidierung eines trisubstituierten Alkens.^[33]

Da diese Übergangszustände zu einer inversen Stereochemie des Produktes führen, bedingt also der Anteil des planaren Übergangszustands das stereochemische Resultat der Reaktion. Höhere Enantiomerenüberschüsse werden für gewöhnlich erhalten, wenn das Alken in Konjugation mit Phenylgruppen, Alkenen oder Alkinen steht, welche die Energie des π^* -Orbitals verringern können und somit stabilisierende sekundäre Orbitalwechselwirkungen den *spiro*-Übergangszustand bevorzugen. In Bezug auf die sterischen Effekte der Alken-substituenten kann eine bessere Enantioselektivität durch Verringerung der Größe von R₁ oder Vergrößerung von R₃ erzielt werden.^[33]

Betrachtet man nun die Reaktion einer Diastereomerenmischung eines trisubstituierten Epoxids, so blockieren die drei nach hinten zeigenden Substituenten des *Shi*-Katalysators eine Seite des Katalysators und somit den Angriff von „unten“. Dies erlaubt die Annäherung des Substrates nur von „oben“. Blockierung eines Quadranten des Katalysators mit einer Acetonid-

Schutzgruppe sorgt für die Ausrichtung des Alkens in einer Weise, die zu minimalen sterischen Wechselwirkungen führt. Trisubstituierte Alkene besitzen ein Wasserstoffatom am geringer substituierten Kohlenstoffatom. Das führt zu einer identischen Stereochemie der Epoxidierung von (*E*)- und (*Z*)-Alkenen an dieser Position, da die Orientierung des Wasserstoffatoms definierend für die Stereochemie ist (Abbildung 85).

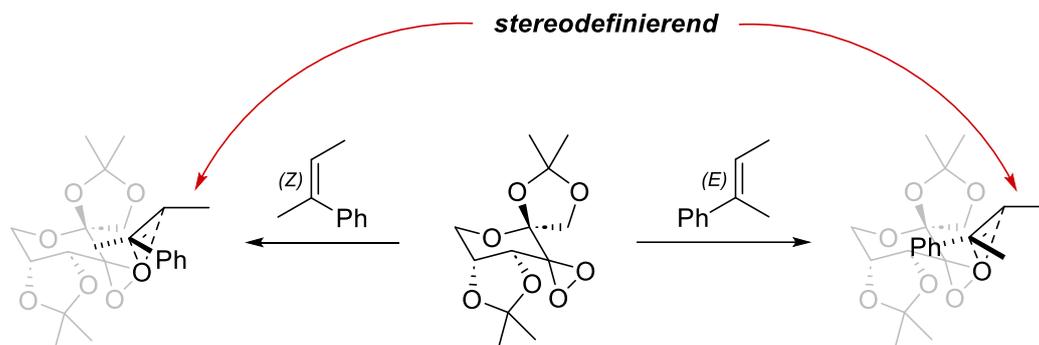


Abbildung 85: Stereodefinierung durch R_3 in der *Shi*-Epoxidierung diastereomerer Olefine.

Um die Gültigkeit unseres Konzepts der Konvergenz während der Epoxid-Hydrosilylierung zu überprüfen, wurden zwei Testreaktionen durchgeführt. Zum einen wurde eine Diastereomerenmischung (*d.r.* 56:44) des Alkens **A6** für eine *Shi*-Epoxidierung und darauffolgende Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung eingesetzt, zum anderen wurde als Vergleich nur das (*Z*)-Diastereomer verwendet. In beiden Fällen wurden vergleichbare Diastereo- und Enantioselectivitäten beobachtet und damit die Gültigkeit unseres Konzepts bewiesen. Die Analyse der Ergebnisse zeigt nicht nur, dass die Epoxidierung beider diastereomerer Alkene mit hoher Enantioselectivität verläuft, sondern auch, dass das weniger substituierte Stereozentrum in beiden Fällen identisch konfiguriert ist. Im Einklang mit dem Übergangszustandsmodell der *Shi*-Epoxidierung wird das (*E*)-Alken schneller epoxidiert. Das führt zu einer Verschiebung des Diastereomerenverhältnisses während der Epoxidierung.

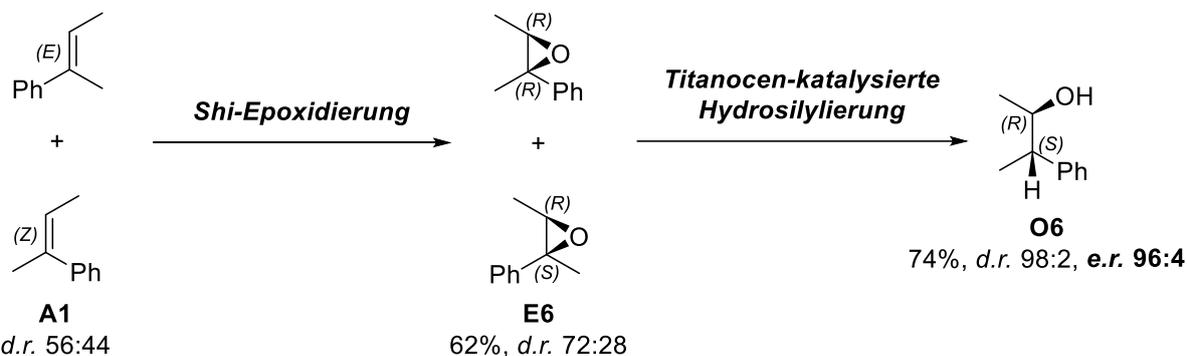
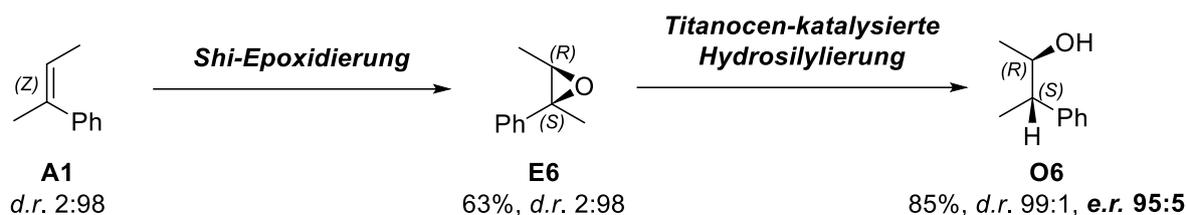


Abbildung 86: Beweis des Konzepts einer stereodivergenten *anti*-Markovnikov-Addition von H_2O ; *d.r.s* als *anti/syn*-Verhältnisse für Epoxide und (*E*)/(*Z*)-Verhältnisse für Alkene; Durchgeführt von Höthker.

Nach diesen ersten Erfolgen wurde eine Reihe verschiedener Styroloxid-Derivate über die *Shi*-Epoxidierung synthetisiert. Ziel war eine Vielzahl von Substraten, um den Einfluss sterischer sowie elektronischer Effekte zu untersuchen. Racemische Standards wurden entweder über eine *Matteson*-Epoxidierung^[177] der entsprechenden Acetophenone oder *mCPBS*-Epoxidierung der Olefine synthetisiert. Typischerweise verlief die Epoxidierung ohne Probleme, und die Epoxide wurden mit akzeptablen bis guten Ausbeuten und sehr guten Enantioselektivitäten erhalten (Abbildung 87). Leider war eine direkte Messung der Enantioselektivität der Epoxidierung nicht möglich, da bei der chiralen HPLC in Bonn Überlappungen der Signale eine quantitative Messung verhinderten. Wegen der sehr guten Enantiomerenverhältnisse der Alkohole kann jedoch angenommen werden, dass für die Epoxide vergleichbare Enantiomerenverhältnisse vorliegen.

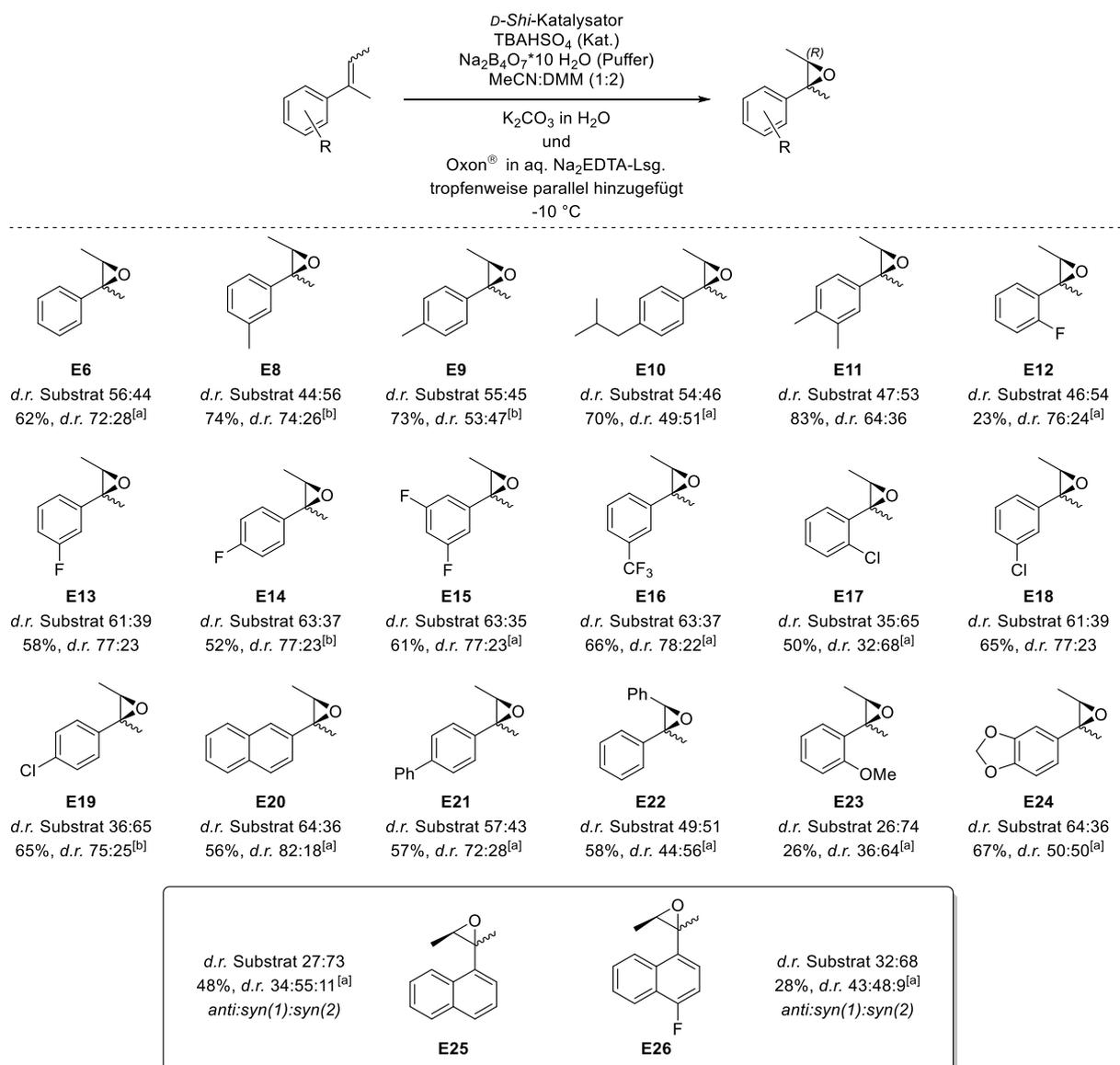


Abbildung 87: Shi-Epoxidierung einer Diastereomerenmischung von Olefinen; *d.r.s* als *anti/syn*-Verhältnisse für Epoxide und (*E*)/(*Z*)-Verhältnisse für Alkene; ^[a]Durchgeführt von Höthker; ^[b]Durchgeführt von Goli.

Lediglich die Anwesenheit von Substituenten in *ortho*-Position (**E12** und **E23**) erwies sich als besonders schwierig. Hier führte die Reaktion zu sehr geringem Umsatz und somit schlechten Ausbeuten. Für (3*R*)-2-Methyl-2,3-diphenyloxiran **E22** mussten stöchiometrische Mengen des Shi-Katalysators eingesetzt werden, um eine akzeptable Ausbeute zu erhalten. Diese Beobachtungen legen nahe, dass bei steigendem sterischem Anspruch des Alkens dessen Epoxidierung schwieriger wird. Die Ergebnisse für Epoxid **E25** erfordern eine gesonderte Betrachtung. Hier konnten drei anstatt der üblicherweise vorhandenen zwei Diastereomere beobachtet werden. Dies lässt sich mit der Anwesenheit von Atropisomeren erklären, bei denen die Rotation um die Aryl-Alkylbindung eingeschränkt ist. Dies sollte eigentlich sogar zu vier unterscheidbaren Diastereomeren führen. Deshalb kann von einer schnellen gegenseitigen Umwandlung der

Rotamere des einen Epoxid-Isomers und einer gehinderten Rotation des anderen Epoxid-Isomers ausgegangen werden. Es wird vermutet, dass die gehinderte Rotation beim *syn*-Isomer auftritt, da der dritte im NMR-Spektrum zu beobachtende Signalsatz bei Vergleich mit anderen Epoxiden eine größere Ähnlichkeit zu *syn*- als zu *anti*-Epoxiden aufweist. Um diese Hypothese zu beweisen, wurde das ¹⁹F-markierte Epoxid **E26** synthetisiert und mit NMR-Experimenten bei verschiedenen Temperaturen untersucht. Bei niedrigen Temperaturen wurde für **anti-E26** eine Koaleszenztemperatur von –30 °C gefunden, während das *syn*-Isomer unter 80 °C nicht koalesziert (in C₆D₅Cl). So konnten Aktivierungsbarrieren von ungefähr 11.0 kcal mol⁻¹ für das *anti*-Isomer und >16.3 kcal mol⁻¹ für das *syn*-Isomer bestimmt werden.^[178]

Diese Epoxide sollten zur Synthese einer Vielzahl diastereo- und enantiomerenreiner *anti-Markovnikov*-Alkohole genutzt werden. Hierfür wurden zwei verschiedene Methoden der Epoxid-Hydrosilylierung verwendet, die beide mit bereits in vorherigen Kapiteln diskutierten Vor- und Nachteilen einhergehen. In Methode **A** wird PhSiH₃ als terminales Reduktionsmittel in Kombination mit dem sterisch anspruchsvollen Katalysator (tBuC₅H₄)₂TiCl₂ verwendet, während Methode **B** durch Komplexierung von Cp₂TiH mit dem terminalen Reduktionsmittel PMHS die Verwendung des kommerziell erhältlichen Präkatalysators Cp₂TiCl₂ erlaubt. Während Methode **A** für eine ausreichende Diastereoselektivität einen sterisch anspruchsvollen Katalysator erfordert, erlaubt sie bei Verwendung von PhSiD₃ die Durchführung einer Deuteriosilylierung.^[96] Dies eröffnet Möglichkeiten zur Synthese deuterierter Analoga pharmazeutischer Wirkstoffe mit verbesserter Pharmakokinetik. Methode **B** hingegen zeichnet sich durch die Verwendung besonders günstiger Reagenzien aus. PMHS ist als industrielles Abfallprodukt schon für unter 0.01 €/mmol erhältlich.

Nach Epoxidöffnung entstehen zwei, in einem vorgelagerten Rotationsgleichgewicht stehende, zueinander rotamere β-Titanoxyradikale (Abbildung 88). Da diese Rotation sehr schnell verläuft, befinden sich beide zuvor diastereomeren Epoxide im Gleichgewicht. Die nachfolgende intramolekulare Wasserstoffatomübertragung verläuft über einen zyklischen, *syn*-selektiven Übergangszustand. Bei der Wasserstoffübertragung handelt es sich um eine exergonische Reaktion. Daher kann nach dem *Hammond*-Postulat^[28] davon ausgegangen werden, dass die Stabilität des entsprechenden Rotamers eine entscheidende Rolle für die Höhe des Übergangszustands spielt. Infolge wird hauptsächlich der *anti*-Alkohol über das

energetisch günstigere β -Titanoxyradikal gebildet. Nach σ -Bindungsmetathese wird dann der silylgeschützte Alkohol freigesetzt und das katalytisch aktive Titanocenhydrid regeneriert.

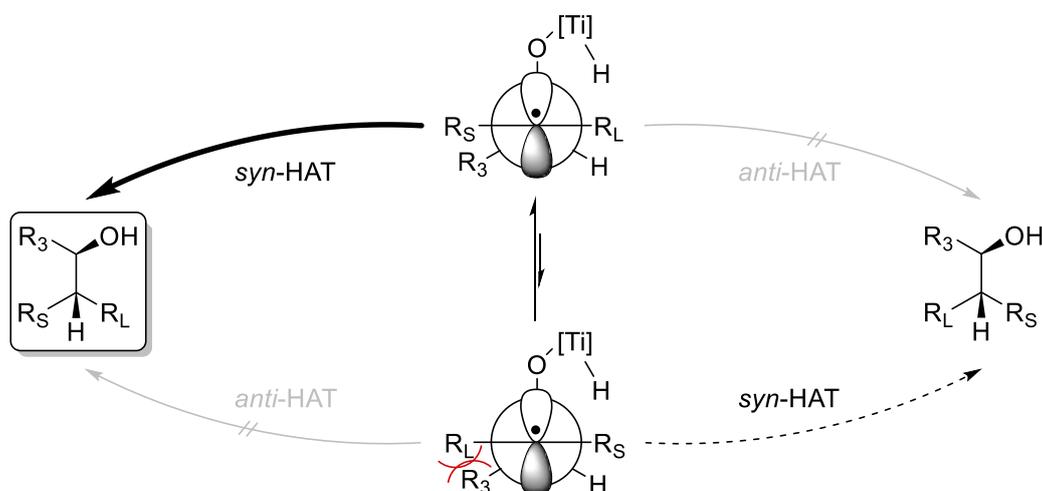


Abbildung 88: *Syn*-selektive HAT und dieser vorgelagerte Isomerisierung.

Basierend auf diesem Konzept wurde das Substratspektrum der konvergierenden Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung untersucht (Abbildung 89). Diese tolerierte sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende Substituenten und führte beinahe unabhängig davon zu hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten. In Bezug auf deren Selektivität führten sowohl Methode **A** als auch Methode **B** zu sehr guten Ergebnissen. Wie erwartet sind die Enantiomerenverhältnisse im Rahmen der Messgenauigkeit identisch.

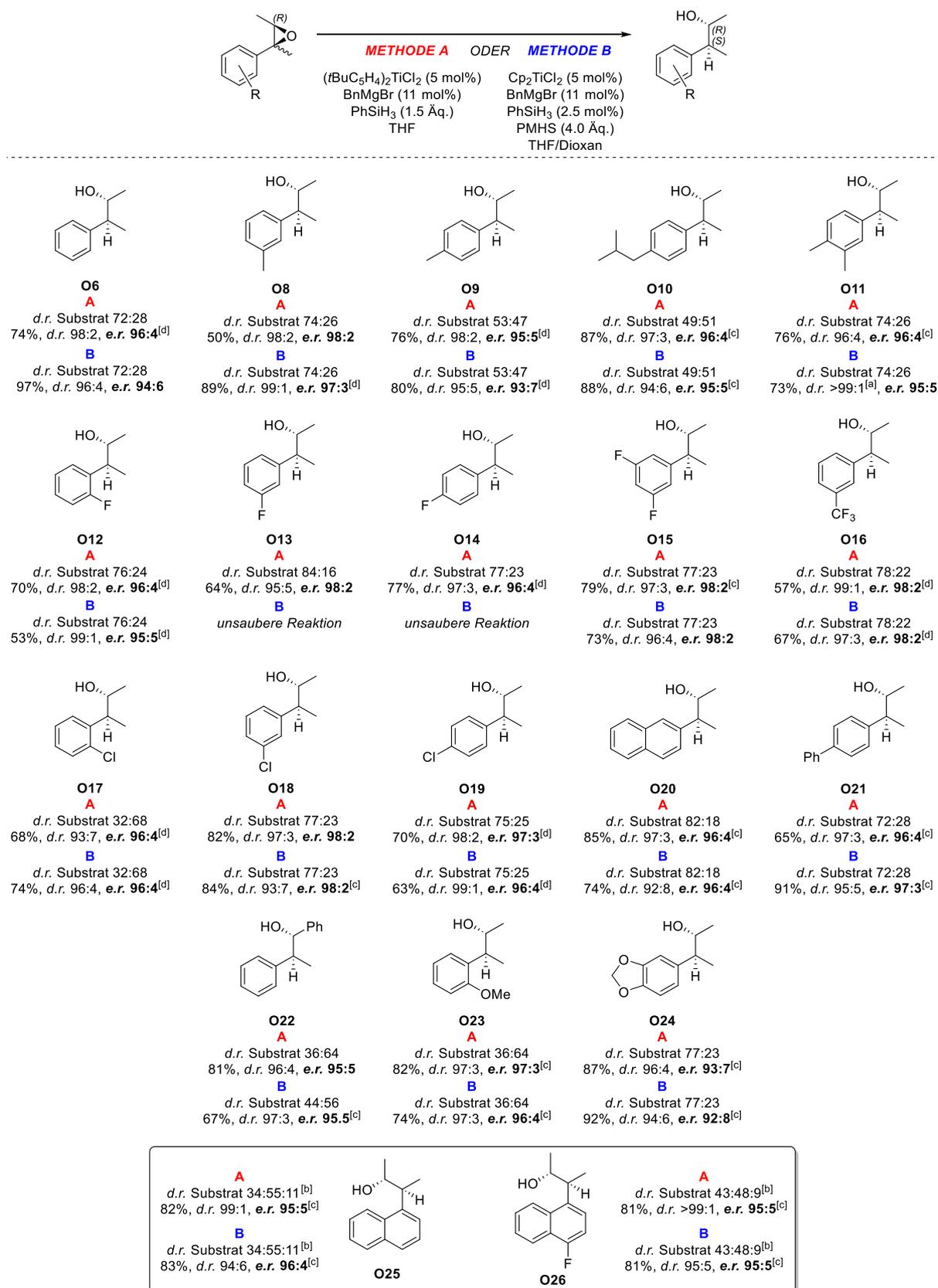


Abbildung 89: Substratspektrum der konvergierenden Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung; *d.r.s* der Substrate als *anti/syn*-Verhältnisse; ^[a]Diastereomere bei Säulenchromatographie getrennt; ^[b]*d.r.* als *anti:syn(1):syn(2)* Verhältnis; ^[c]Durchgeführt von Höthker; ^[d]Durchgeführt von Goli.

Eine Betrachtung der Ausbeuten zeigt größere Unterschiede zwischen den beiden Methoden. Während für **O8** die Verwendung von PMHS als terminales Reduktionsmittel zu einem vollständigen Umsatz führte, war dies mit PhSiH_3 auch bei erhöhter Temperatur nicht möglich. Bei Anwesenheit eines *meta*- oder *para*-F-Substituenten (**O13** und **O14**) hingegen führte die Verwendung von PMHS zur Bildung eines allylischen Alkohols als Nebenprodukt, welcher sich auch durch Säulenchromatographie nicht abtrennen ließ. Erfreulicherweise trat dieses Problem bei Verwendung von PhSiH_3 nicht auf. Unsere Methode ist sogar in der Lage, die drei für **E25** und **E26** vorliegenden Isomere in nur einen *anti*-Markovnikov-Alkohol mit sehr hohem *d.r.* und *e.r.* zu überführen.

Wie das nachfolgende Beispiel zeigt, eignet sich diese Methode auch zur Synthese größerer Mengen *anti*-Markovnikov-Alkohole. Dies ermöglichte sogar die Separation des Neben-diastereomers, wobei der diastereomerenreine, enantiomerenangereicherte Alkohol **O10** erhalten wurde. Durch Oxidation konnte das α -chirale Keton **S5** mit einer hervorragenden Ausbeute von 92% und einem guten *e.r.* von 92:8 erhalten werden. Wichtig war hierbei, mit der *Parikh-Doering*-Oxidation Bedingungen zu wählen, die eine Racemisierung des Ketons verhindern. Von diesem Punkt aus würde eine reduktive Aminierung Zugang zu optisch aktiven Aminen bieten, welche als Teil der Phenylethylamine von großem Interesse sind.

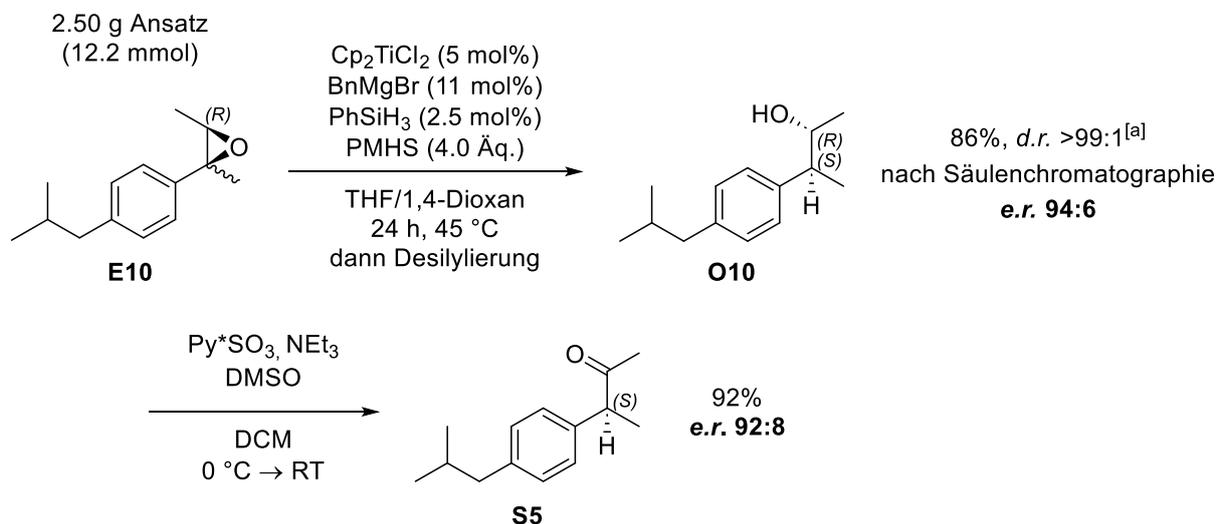


Abbildung 90: Epoxid Hydrosilylierung in großem Maßstab und nachfolgende *Parikh-Doering*-Oxidation; ^[a]Durchgeführt von Höthker.

3.3 Stereodivergente Synthese von 1,3-Diolen mit Stereotriaden

Nachdem in den vorherigen Kapiteln bereits die reduktive Öffnung von Epoxiden mit besonderem Augenmerk auf Styroloxid-Derivate diskutiert wurde, beschäftigt sich dieser Teil der Arbeit mit der Synthese von 1,3-Diolen über die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von Epoxiden. Obwohl zunächst unklar war, ob die 1,3-Diolsynthese überhaupt diastereoselektiv über Titankatalyse möglich ist, war das Ziel die Entwicklung einer flexiblen Strategie, mit der alle Stereoisomere eines Polypropionat-Bausteins zugänglich sind (siehe Abbildung 91). Für die hochselektive Synthese von 1,3-Diolen ausgehend von α,β -Epoxyalkoholen mit struktureller Inversion der Konfiguration wurde im Arbeitskreis *Gansäuer* bereits die in Kapitel 1.7.1 vorgestellte Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung entwickelt.^[138,161] Mechanistisch entspricht diese Reaktion einer S_N2 -Reaktion mit Inversion der Konfiguration. Entsprechend den CIP-Regeln führt dies bei Angriff von Hydriden jedoch formal zur Retention der Konfiguration.

Um die anderen Diastereomere ausgehend von denselben Epoxyalkoholen zu erhalten, ist ein komplementärer Mechanismus notwendig, bei dem formal das Hydrid von der Vorderseite übertragen wird. Aufgrund der durch den radikalischen Mechanismus bedingten *syn*-selektiven Radikalreduktion ist die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung potenziell hierfür geeignet. Sie sollte somit zu den gewünschten Produkten mit struktureller Retention der Konfiguration entsprechend einer CIP-Inversion führen.

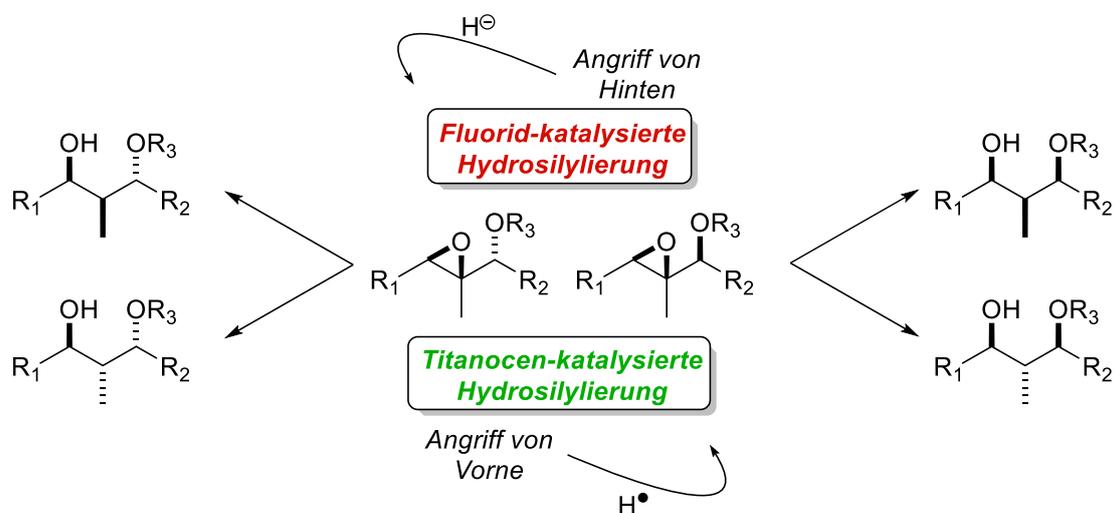


Abbildung 91: Postulierter stereochemischer Verlauf der Titanocen- und Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung.

Durch den Radikalmechanismus bilden Titanocen-katalysierte Hydrosilylierungen bei Epoxidöffnung das stabilere Radikal. Deshalb eignet sich die Methode bei Generierung tertiärer Radikalzentren ebenfalls zur regioselektiven Synthese von 1,3-Diolen.

Die diastereoselektive Reduktion von Epoxiden ohne zyklisches Rückgrat stellt jedoch durch dessen mögliche Rotation um die C–C-Bindung eine größere Herausforderung dar.^[85] Es ist ungewiss, ob für α,β -Epoxyalkohole ohne zyklisches Rückgrat eine ausreichend gute Stereoinduktion für eine diastereoselektive Radikalreduktion stattfindet. Diese ist abhängig von den Interaktionen zwischen den am gebildeten Radikalzentrum befindlichen Substituenten untereinander und der Interaktion dieser mit dem Cyclopentadienylliganden. Bisher wurde lediglich ein Beispiel für eine diastereoselektive Öffnung eines silylgeschützten α,β -Epoxyalkohols **I66** über eine Radikalreduktion veröffentlicht, welcher jedoch ein zyklisches Rückgrat besitzt (Abbildung 92).^[85,104] Hierdurch konnte eine sehr gute Diastereoselektivität der *syn*-selektiven Radikalreduktion erzielt werden.

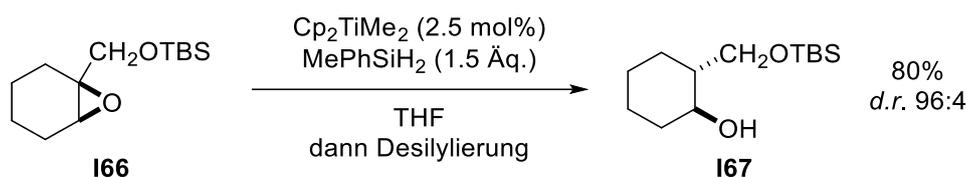


Abbildung 92: Diastereoselektive Reduktion eines substituierten Cyclohexenoxids zu einem silylgeschützten 1,3-Diol.^[85]

3.3.1 Modellstudie zur Entwicklung einer Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung von Epoxyalkoholen

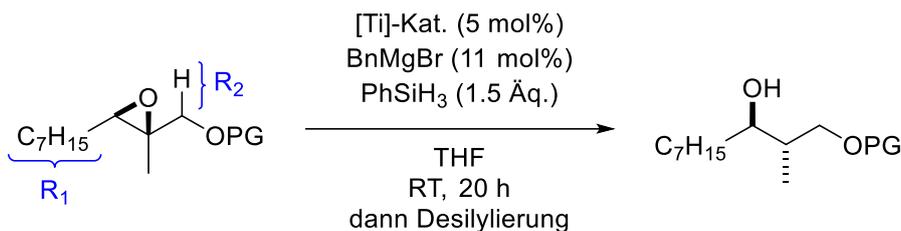
Im Folgenden wurde untersucht, ob für α,β -Epoxyalkohole mit möglicher Rotation um benachbarte C–C-Bindungen eine ausreichend gute Stereoinduktion für eine diastereoselektive Radikalreduktion erzielt werden kann. Um den Einfluss sterischer Effekte zu analysieren, wurden verschieden substituierte α,β -Epoxyalkohole zur Verwendung in der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung synthetisiert. Aufgrund der hohen Oxophilie des Titans ist jedoch eine vorherige Schützung der Hydroxygruppe erforderlich. Dies erlaubt gleichzeitig eine einfache Steuerung des sterischen Anspruchs der Substituenten zur Untersuchung deren Einflusses auf die Diastereoselektivität durch Einführung verschiedener Alkoholschutzgruppen. Dies steht im Kontrast zur Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung, in der die Anwesenheit der Hydroxygruppe zur Bildung eines intermediären Silylethers obligatorisch ist.

Für die Durchführung der Modellstudie wurden zunächst racemische α,β -Epoxyalkohole synthetisiert und der sterische Anspruch durch unterschiedliche Schutzgruppen wie –TBDMS, –TBDPS, und –Bn variiert. Da vorherige Veröffentlichungen von *Gansäuer et al.* auch einen Einfluss des sterischen Anspruchs des Katalysators auf die Diastereoselektivität zeigten, wurden sowohl Cp_2TiCl_2 als auch das sterisch anspruchsvollere $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ als Präkatalysatoren für die Modellstudie verwendet.^[85] Für erste Experimente wurde ein einfach zugängliches racemisches *Sharpless*-Epoxyd gewählt, welches bereits erfolgreich in der Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung^[138] eingesetzt worden war.

Bei diesem primären Alkohol mit $\text{R}_2 = \text{H}$ bestand die Hoffnung, dass die sterisch anspruchsvolle Silylschutzgruppe für eine ausreichende sterische Differenzierung sorgen kann. Es konnten jedoch weder mit Cp_2TiCl_2 noch mit $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ synthetisch relevante Diastereoselektivitäten erzielt werden. Überraschend war hierbei, dass Verwendung des sterisch anspruchsvolleren Katalysators, mit welchem eine bessere sterische Differenzierung stattfinden sollte, zu einer Verringerung der Diastereoselektivität führte. Daher wurde die Hydrosilylierung ebenfalls mit einem sterisch weniger anspruchsvollen Substrat getestet, bei dem der Alkohol mit einer Benzylgruppe geschützt ist. Obwohl dabei eine hervorragende Ausbeute von bis zu 93% erzielt werden konnte, waren auch hier die Diastereoselektivitäten unzureichend. Diese Ergebnisse wurden bereits während meiner Masterarbeit erzielt, wurden

allerdings hier nochmal aufgeführt, da sie für folgende Entwicklungen relevant sind.^[179] Da für diese *Sharpless*-Epoxyde mit $R_2 = H$ die beste erreichte Selektivität bei 75:25 lag, wurde davon ausgegangen, dass mit einer Methylengruppe am Radikalzentrum keine ausreichende sterische Differenzierung stattfindet. Deshalb wurde in einem nächsten Schritt der sterische Anspruch des Epoxids erhöht.

Tabelle 4: Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von *Sharpless*-Epoxyden mit $R_2 = H$.



Eintrag	PG	[Ti]-Kat.	Ausbeute	d.r. (<i>anti/syn</i>)
1	TBDPS	Cp_2TiCl_2	76%	71:29
2	TBDPS	$(tBuC_5H_4)_2TiCl_2$	75%	45:55
3	Bn	Cp_2TiCl_2	76%	75:25
4	Bn	$(tBuC_5H_4)_2TiCl_2$	93%	70:30

Bereits in meiner Masterarbeit veröffentlichte Ergebnisse.^[179]

Zur besseren sterischen Differenzierung wurde eine Methylgruppe in Nachbarschaft zum entstehenden Radikalzentrum eingeführt, wobei auch dieses Substrat bereits erfolgreich in der Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung eingesetzt worden war (Abbildung 60). Dies führt zu einer komplexeren Stereochemie durch Einführung eines dritten Stereozentrums. Bei der Synthese von **X1–X3** entstehen zwei Diastereomere des α,β -Epoxyalkohols **S11**, welche jedoch säulenchromatographisch getrennt werden können (Abbildung 95). Dies bedingt, dass nach Epoxidöffnung drei Stereozentren in einer Stereotriade vorliegen, was ebenjene Substrate besonders interessant für die Synthese von Polypropionaten macht. Ausgehend vom *syn*- und *anti*-Diastereomer des Epoxyalkohols wäre somit bei Verwendung der beiden mechanistisch komplementären Hydrosilylierungsreaktionen die Synthese aller vier Diastereomere in einer stereodivergenten Synthese möglich.

Tabelle 5: Modellstudie zur reduktiven Öffnung des geschützten α,β -Epoxyalkohols *syn*-S11 und *anti*-S11.

Eintrag	Produkt	[Ti]-Kat.	Ausbeute	<i>d.r.</i> (1,2- <i>anti</i> /1,2- <i>syn</i>)	Entschätzung
1		Cp ₂ TiCl ₂	92%	98:2	B
2	<i>anti</i> -P1	(tBuC ₅ H ₄) ₂ TiCl ₂	59%	>98:2 ^[a]	B
3		Cp ₂ TiCl ₂	85%	93:7	B
4	<i>syn</i> -P1	(tBuC ₅ H ₄) ₂ TiCl ₂	50%	58:42 ^[a]	B
5		Cp ₂ TiCl ₂	78%	>98:2	C
6	<i>anti</i> -P2	(tBuC ₅ H ₄) ₂ TiCl ₂	47%	78:22	A
7		Cp ₂ TiCl ₂	98%	96:4	C
8	<i>syn</i> -P2	(tBuC ₅ H ₄) ₂ TiCl ₂	68%	53:47	A
9		Cp ₂ TiCl ₂	46%	96:4	A
10	<i>anti</i> -P3	(tBuC ₅ H ₄) ₂ TiCl ₂	83%	95:5	A
11		Cp ₂ TiCl ₂	88%	90:10	A
12	<i>syn</i> -P3	(tBuC ₅ H ₄) ₂ TiCl ₂	nicht isoliert	50:50	B

^[a]Bereits in meiner Masterarbeit veröffentlichte Ergebnisse.^[179] **A:** wässrige NaOH-Lösung (2.0M), über Nacht, Rückfluss; **B:** wässrige K₂CO₃-Lösung (25%), über Nacht, RT; **C:** wässrige K₂CO₃-Lösung (25%), über Nacht, Rückfluss.

Erfreulicherweise konnten bei reduktiver Öffnung dieser Epoxide durch die Wahl der richtigen Reaktionsbedingungen sehr gute Diastereoselektivitäten erzielt werden. Die Methode eignet sich somit zur Synthese von 1,3-Diolen mit Stereotriaden (Tabelle 5). Für einen Strukturbeweis, welcher die selektive Bildung des 1,2-*anti*-Produkts mit struktureller Retention der Konfiguration verifiziert, wurden die geschützten 1,3-Diole *syn*- und *anti*-P3 entschützt, um den Vergleich mit Literaturspektren zur Bestimmung der Stereochemie zu erlauben.^[138,180]

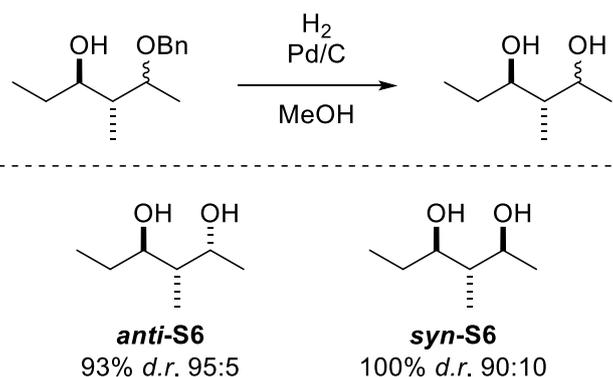


Abbildung 93: Entschützung der benzylgeschützten 1,3-Diole *syn*-P3 und *anti*-P3.

Anders als bei der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung von Styroloxid-Derivaten führt hier die Verwendung eines sterisch anspruchsvolleren Katalysators nicht immer zu einer besseren Diastereoselektivität. In der Regel führt sogar die Verwendung von Cp_2TiCl_2 zu besseren Resultaten. Die hier vorliegenden sterischen Wechselwirkungen scheinen etwas komplexer und somit schwerer vorherzusagen zu sein.

Unabhängig von der Größe der gewählten Schutzgruppe fällt auf, dass für den *syn*-Epoxyalkohol eine schlechtere Diastereoselektivität der Radikalreduktion vorliegt. Die Orientierung des Epoxids relativ zum geschützten Alkohol zeigt einen starken Einfluss sowohl auf die Ausbeute als auch auf die Diastereoselektivität der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung. So hat die Wahl des Katalysators nahezu keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Hydrosilylierung von *anti*-P1 (Tabelle 5, Eintrag 1 und 2), wobei für *syn*-P1 die Diastereoselektivität mit $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ deutlich abfällt (Tabelle 5, Eintrag 3 und 4). Überraschenderweise ist für *anti*-P2 diese Verschlechterung der Diastereoselektivität mit dem sterisch anspruchsvolleren Katalysator ebenfalls zu beobachten (Tabelle 5, Eintrag 6). Die schlechteren Diastereoselektivitäten mit $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ gehen mit schlechteren Ausbeuten durch unvollständigen Umsatz einher. Während für die silylgeschützten Epoxyalkohole ähnliche Trends zu beobachten sind, findet für *anti*-P3 mit Cp_2TiCl_2 überraschenderweise kein vollständiger Umsatz statt, wohingegen mit $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ eine sehr gute Ausbeute und Diastereo-

selektivität erhalten wurde (Tabelle 5, Eintrag 9 und 10). **syn-P3** hingegen reagiert mit $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ unselektiv (Tabelle 5, Eintrag 12). Die mit Cp_2TiCl_2 erhaltene Diastereoselektivität von 90:10 fällt schlechter aus als die bei Verwendung sterisch anspruchsvollerer Silylschutzgruppen. Ein weiterer wichtiger Aspekt, welcher für den Erfolg der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung berücksichtigt werden muss, ist die Wahl der „richtigen“ Bedingungen zur Desilylierung. Diese muss vollständig ablaufen, jedoch ist eine ausreichende Stabilität der gewählten Alkoholschutzgruppe unter diesen Bedingungen notwendig. Da die TBDPS-Gruppe unter stark basischen Bedingungen nicht stabil ist, muss hier die milde Entschützungsverfahren **B** verwendet werden, wobei sich für Substrate mit TBDMS-Gruppe die etwas weniger milde Entschützungsverfahren **C** bewährt hat. Da die TBDMS-Gruppe eine höhere Stabilität gegenüber Basen aufweist als die TBDPS-Gruppe, bleibt sie auch bei Verwendung der drastischeren Methode **A** hinreichend stabil. Die TBDPS-Gruppe zeichnet sich hingegen durch eine höhere Stabilität gegenüber sauren Bedingungen aus. Dies spielt in diesem Kontext jedoch nur eine untergeordnete Rolle.^[181] Ein Vorteil der Benzylschutzgruppen ist deren Stabilität gegenüber Säuren und Basen, da diese Schutzgruppen hydrogenolytisch gespalten werden. Für die benzylgeschützten Substrate **anti-** und **syn-X3** wurden hingegen bei Verwendung milderer Methoden zur Desilylierung problematisch zu entfernende Verunreinigungen des Produktes beobachtet, vermutlich durch eine nur unvollständig ablaufende Desilylierung.

Die Wahl der geeigneten Schutzgruppe als auch des geeigneten Katalysators erlaubte es, monogeschützte 1,3-Diole in sehr guten Ausbeuten und hervorragender Diastereoselektivität zu erhalten. Die besten Diastereoselektivitäten konnten mit den TBDMS-geschützten Epoxyalkoholen **anti-P2** (*d.r.* >98:2) und **syn-P2** (*d.r.* 96:4) erhalten werden. Jedoch ist auch die Verwendung einer Benzylschutzgruppe, trotz schlechterer sterischer Differenzierung und somit schlechteren Diastereomerenverhältnissen, aufgrund deren Stabilität gegenüber sauren und vor allem basischen Bedingungen attraktiv. Besonders bei Verwendung eines sterisch anspruchsvolleren Substrats könnte die sterisch weniger anspruchsvolle Benzylschutzgruppe Erfolg versprechend sein.

Die Diastereoselektivität dieser Reaktion kann mit Hilfe eines Übergangszustandsmodells veranschaulicht werden. Vorgeschlagen wird ein Modell ähnlich dem für die Radikalreduktion von α,β -Dimethylstyrol, in dem die sterische Wechselwirkung zwischen R_S und dem sterisch anspruchsvollen Substituenten R_L minimiert wird (siehe Abbildung 94).^[85]

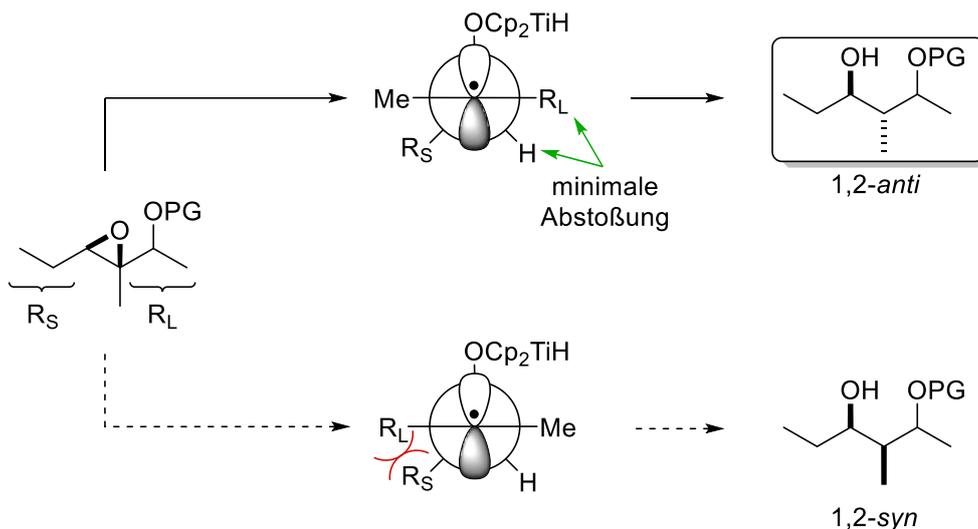


Abbildung 94: Vorgeschlagenes Übergangszustandsmodell der Radikalreduktion durch *syn*-selektiven HAT nach Öffnung eines α,β -Epoxyalkohols.

Die Übertragung des Wasserstoffatoms findet bevorzugt von der in dieser Darstellung oben befindlichen Seite über den energetisch günstigeren Übergangszustand statt. So wird hauptsächlich das 1,2-*anti*-Produkt gebildet.

Entscheidend für eine gute Selektivität der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung ist eine schnelle Rotation um die C–C-Bindung. Die beiden Rotationsisomere des β -Titanoxyradikals müssen in einem vorgelagerten Rotationsgleichgewicht, welches schneller als die Wasserstoffatomübertragung ist, durch Rotation um die C–C-Bindung ineinander überführt werden. Das legt die Vermutung nahe, dass diese Rotation bei Verwendung von $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ in Kombination mit einem sterisch anspruchsvollen R_L gehindert ist und so zu einer Verringerung der Diastereoselektivität führt. Alternativ könnte die sterische Interaktion des Cyclopentadienylliganden mit R_S oder R_L die Abstoßung derer untereinander überschreiten. Da die in der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung erhaltenen Ergebnisse jedoch ein komplexes Wechselspiel der sterischen Effekte des Substrats und des Katalysators zeigen, scheint eine intensivere experimentelle und theoretische Untersuchung der Beziehung von Substrat und Katalysator erforderlich zu sein.

Der Einfluss einer Veränderung von R_1 und R_2 auf den Umsatz und die Selektivität der Reaktion wurde ebenfalls untersucht (Tabelle 6). Hierbei wurde ersichtlich, dass bei steigendem sterischem Anspruch erhöhte Temperaturen für einen vollständigen Umsatz notwendig sind, wobei ein zu großer sterischer Anspruch einen negativen Effekt auf die Diastereoselektivität der Hydrosilylierung von Epoxiden hat.

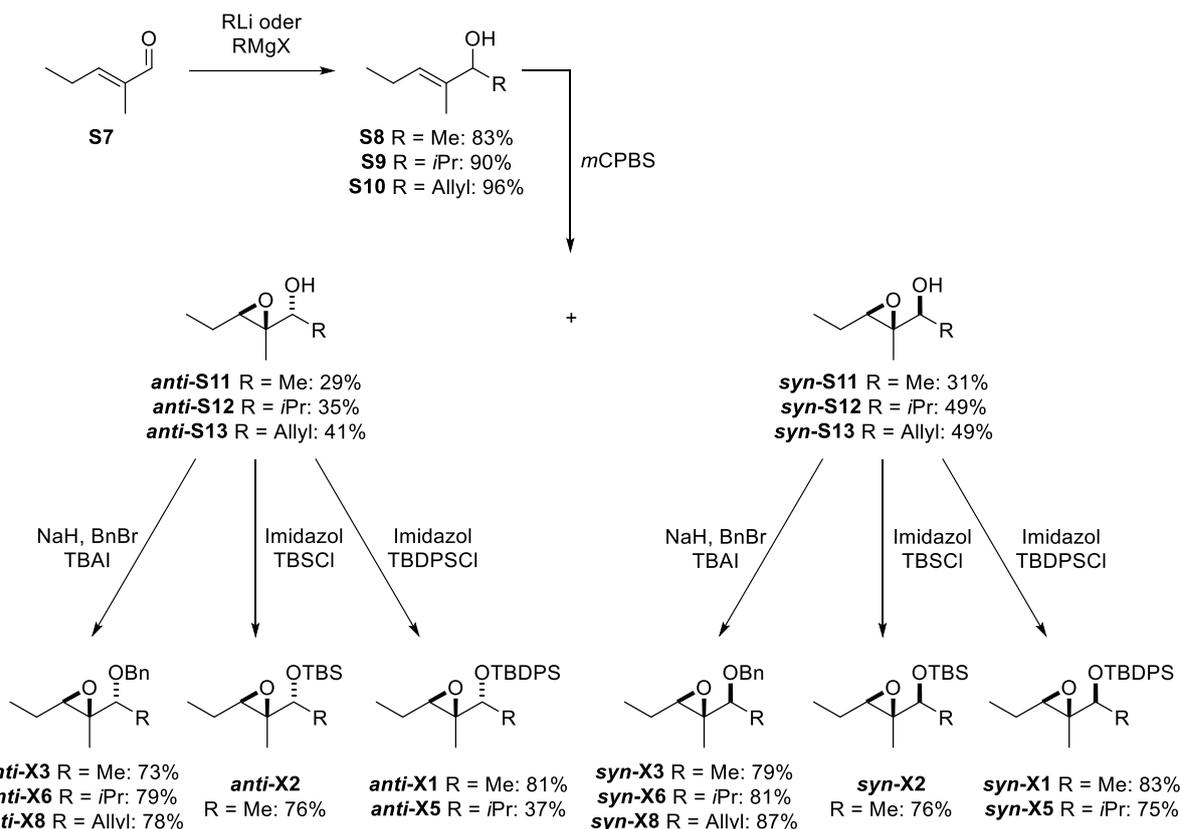
Tabelle 6: Einfluss von R₁ und R₂ auf die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von Epoxyalkoholen.

Eintrag	Produkt	[Ti]-Kat.	Temp.	Ausbeute	d.r.(1,2- <i>anti</i> / 1,2- <i>syn</i>)
1		Cp ₂ TiCl ₂	RT	78% Umsatz	
2	<i>anti</i> -P4	(<i>t</i> BuC ₅ H ₄) ₂ TiCl ₂	RT	43% Umsatz	
3		Cp ₂ TiCl ₂	RT	88%	93:7
4	<i>syn</i> -P4	(<i>t</i> BuC ₅ H ₄) ₂ TiCl ₂	RT	83%	83:17
5		Cp ₂ TiCl ₂	Rückfluss	66%	81:19
6	<i>anti</i> -P5	Cp ₂ TiCl ₂	RT	–	–
7		Cp ₂ TiCl ₂	Rückfluss	74%	83:17
8	<i>syn</i> -P5	Cp ₂ TiCl ₂	RT	–	–
9		Cp ₂ TiCl ₂	RT	20% Umsatz	
10		Cp ₂ TiCl ₂	Rückfluss	70%	94:6
11	<i>anti</i> -P6	(<i>t</i> BuC ₅ H ₄) ₂ TiCl ₂	Rückfluss	57%	85:15
12		Cp ₂ TiCl ₂	RT	25% Umsatz	
13		Cp ₂ TiCl ₂	Rückfluss	79%	94:6
14	<i>syn</i> -P6	(<i>t</i> BuC ₅ H ₄) ₂ TiCl ₂	Rückfluss	78%	94:6
15		Cp ₂ TiCl ₂	RT	–	–
16		Cp ₂ TiCl ₂	Rückfluss	–	–
17	P7	(<i>t</i> BuC ₅ H ₄) ₂ TiCl ₂	RT	–	–

syn- und **anti-P4** weisen durch eine gesteigerte Länge der Alkylketten nur einen vergleichsweise gering gesteigerten sterischen Anspruch im Vergleich zu **P3** auf. Dennoch hat dies einen signifikanten Einfluss auf deren Reaktivität in der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung (Tabelle 6, Eintrag 1 bis 4). Für **anti-P4** fand bei den gewählten Reaktionsbedingungen kein vollständiger Umsatz statt, hierfür wäre eine erhöhte Temperatur, verlängerte Reaktionszeit oder auch eine gesteigerte Katalysatorbeladung vonnöten. Bei Erhöhung des sterischen Anspruchs von R₂ ist die Verwendung einer großen TBDPS-Schutzgruppe nicht empfehlenswert. Bei Raumtemperatur findet dann keine Öffnung zum 1,3-Diol **P5** statt, und erhöhte Temperatur führt zu einer unzureichenden Diastereoselektivität (Tabelle 6, Eintrag 5 bis 8). Die besten Ergebnisse konnten hier mit der sterisch weniger anspruchsvollen Benzylschutzgruppe und Cp₂TiCl₂ erzielt werden, wobei auch hier erhöhte Temperaturen notwendig waren (Tabelle 6, Eintrag 10 und 13). Die Steigerung des sterischen Anspruchs von R₁ in Form einer Isopropylgruppe führte zu einer vollständigen Inhibierung der reduktiven Öffnung zum 1,3-Diol **P7**. Auch bei erhöhter Temperatur scheint die sterische Hinderung für eine reduktive Öffnung von Epoxyalkohol **X7** zu groß zu sein (Tabelle 6, Eintrag 15 bis 17).

3.3.1.1 Substratsynthese der Epoxyalkohole

Die für die Modellstudie verwendeten α,β -Epoxyalkohole wurden ausgehend vom kommerziell günstig erhältlichen (*E*)-2-Methylpent-2-enal **S7** synthetisiert. Durch nukleophilen Angriff von MeLi oder eines *Grignard*-Reagenzes entsteht der allylische Alkohol mit sehr guten Ausbeuten. Dieser wurde dann epoxidiert. Obwohl dieses Olefin durch Anwesenheit eines allylischen Alkohols für eine VO(acac)₂-katalysierte Epoxidierung prädestiniert ist, wurde für die Epoxidierung *m*CPBS gewählt. Grund hierfür ist die hier gewünschte Bildung beider diastereomerer Epoxyalkohole, welche bei Verwendung von *m*CPBS zu annähernd gleichen Teilen entstehen. Eine VO(acac)₂-katalysierte Epoxidierung würde hingegen die Bildung des *syn*-Epoxyalkohols stark bevorzugen. Für alle Substituenten konnten sehr gute Ausbeuten erzielt werden, wobei diese für R = Me am schlechtesten ausfallen. Begründen lässt sich das mit der Flüchtigkeit der Produkte **syn**- und **anti-S11**. Im Anschluss wurden verschieden sterisch anspruchsvolle Schutzgruppen eingeführt, wobei lediglich für **anti-X5** keine guten Ausbeuten erhalten wurden. Die sterisch anspruchsvolle TBDPS-Schutzgruppe in Kombination mit dem ebenfalls sterisch anspruchsvollen Isopropylrest führte zu einer unvollständigen Reaktion.

Abbildung 95: Synthese der α,β -Epoxyalkohole.

3.3.2 Stereodivergente Synthese von Polypropionat-Bausteinen

Nach Durchführung der Modellstudie wurde die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung in einer iterativen Synthese von Polypropionaten verwendet. Aufgrund der häufigen Präsenz dieses Strukturmotivs in Polyketiden besteht ein großer möglicher Nutzen in der organischen Synthese von Naturstoffen. Hydrosilylierungen von Epoxiden liefern potenziell einen „aldolfreien“ Zugang zu Polypropionat-Bausteinen.

Diese Polypropionatsynthese sollte auf einer von *Bleith* entwickelten Syntheseroute mit einer Epoxidöffnung durch Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung aufbauen.^[161] Hierbei werden die Stereozentren in drei Schüsselschritten gebildet: einer *Sharpless*-Epoxidierung,^[32] einer *Antilla*-Allylierung^[182] und einer Fluorid-katalysierten Epoxid-Hydrosilylierung.^[138] Besonderes Augenmerk liegt auf der Epoxid-Hydrosilylierung, da eine Kontrolle des Mechanismus die Steuerung der Stereochemie für eine stereodivergente Synthese erlaubt. Ziel ist eine iterative Synthese von Polypropionaten mit struktureller Retention durch Epoxidreduktion in einer der Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung komplementären Weise. Hierfür muss das Hydridion oder Wasserstoffatom von der Vorderseite übertragen werden. Daher soll hier von einer, durch

den radikalischen Mechanismus bedingten, *syn*-selektiven Radikalreduktion Gebrauch gemacht werden. Die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung sollte prinzipiell hierfür gut geeignet sein.

Die Realisierung einer stereodivergenten Synthese von Polypropionaten und somit die iterative Synthese mit Hilfe der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung beinhaltet jedoch mechanismusbedingt einige Herausforderungen und Schwierigkeiten. Die Synthese nach *Bleith* erfordert die Anwesenheit einer Allylgruppe für anschließende iterative Schritte. Die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung macht jedoch Gebrauch von Titanocenhydriden als aktive Katalysatoren, welche dafür bekannt sind, Doppelbindungen zu hydrieren.^[67] Schon für die selektive Reduktion eines Esters in Gegenwart von terminalen Olefinen oder Epoxiden wurde *Brintzingers*-Komplex (ebthi)TiCl₂ als sterisch anspruchsvolle Titanocen-Spezies benötigt.^[75]

Testreaktionen bestätigten die Befürchtung, dass Allylgruppen in dieser Reaktion nicht toleriert werden. Weder mit Cp₂TiCl₂ noch mit (tBuC₅H₄)₂TiCl₂ fand eine reduktive Öffnung des Epoxids **X9** statt. Unter diesen Bedingungen konnten jedoch auch keine unerwünschten Nebenreaktionen wie die Hydrierung der Doppelbindung beobachtet werden. Stattdessen konnte das Substrat beinahe vollständig wieder aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Diese Inhibition durch Anwesenheit einer Allylgruppe wird vermutlich durch Bildung eines stabilen, η²-koordinierten Titan-Olefinkomplexes verursacht. Um das Vorhandensein der Allylgruppe als Auslöser der Probleme zu bestätigen, wurde eine Hydrierung der Doppelbindung mit anschließender Epoxid-Hydrosilylierung zu **P4** durchgeführt (Abbildung 96). Nach Hydrierung verlief diese den Erwartungen entsprechend erfolgreich, wodurch auftretende Probleme durch sterische Effekte ausgeschlossen werden konnten.

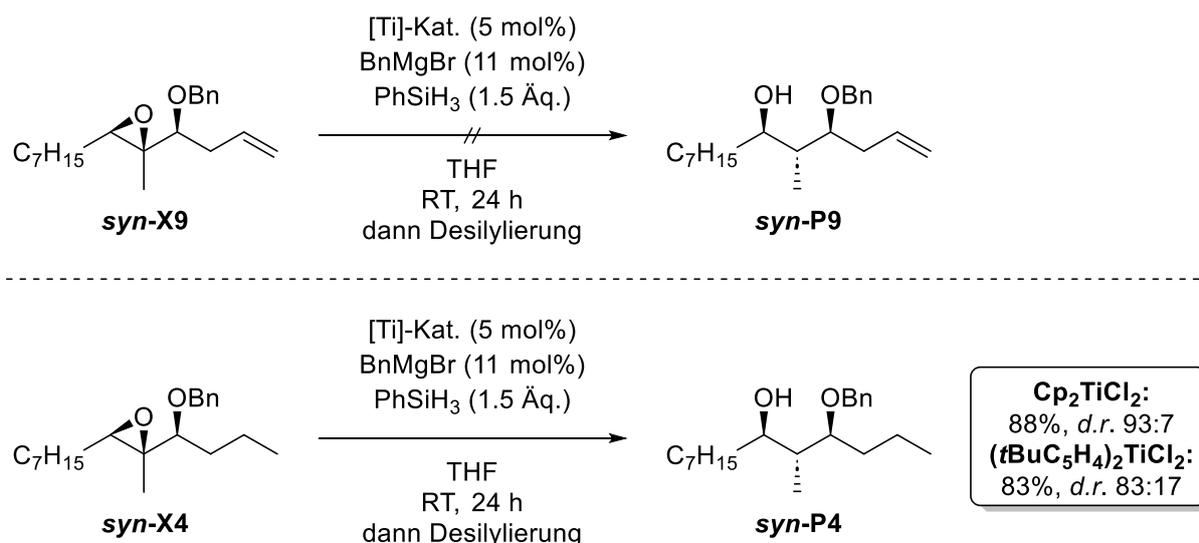


Abbildung 96: Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung vor und nach Hydrierung der Doppelbindung.

Da die Hydrosilylierung in Anwesenheit der Allylgruppe zu keinerlei Reaktion geführt hatte, wurden in nachfolgenden Experimenten drastischere Reaktionsbedingungen mit höherer Katalysatorbeladung und höherer Temperatur gewählt. Bei Erhitzen der Reaktionsmischung unter Rückfluss fand eine reduktive Öffnung des Epoxids **X8** statt, die jedoch mit einer Hydrierung der Allylgruppe einherging. Leider konnten keine Reaktionsbedingungen gefunden werden, bei welchen selektiv eine Epoxidöffnung ohne Hydrierung der Doppelbindung stattfand.

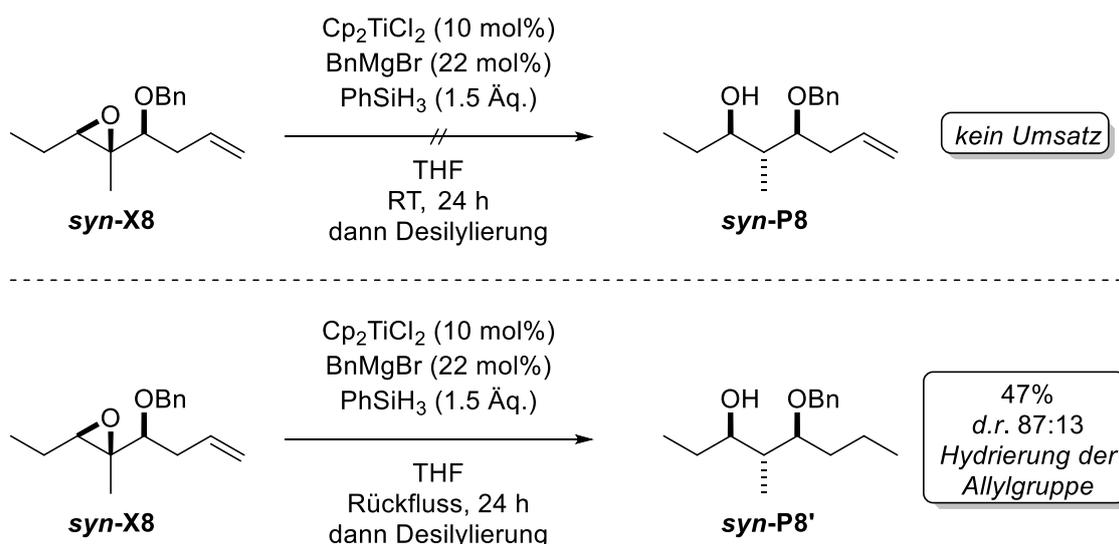


Abbildung 97: Drastischere Reaktionsbedingungen der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung führen zu einer Hydrierung der Doppelbindung.

Da sich Allylgruppen im Gegensatz zu Alkoholen nicht einfach schützen lassen, musste ein anderer Weg gefunden, welcher die iterative Synthese von Polypropionaten mit Verwendung

der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung erlaubt. Hierfür soll zunächst die von *Bleith* entwickelte iterative Synthese von Polypropionaten unter Verwendung der Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung diskutiert werden.^[161]

3.3.2.1 Iterative Polypropionatsynthese mit Fluorid-katalysierter Hydrosilylierung

Ausgehend von einem trisubstituierten, allylischen Alkohol wird eine Kombination aus Epoxidierung und Fluorid-katalysierter Hydrosilylierung zur Steuerung der Diastereo- und Regioselektivität verwendet. Hierbei wird selektiv ein 1,3-Diol erhalten, welches dann in einer weiteren Kettenverlängerung eingesetzt werden kann. Die erforderliche kettenverlängernde Methode muss in der Lage sein, erneut die Struktur eines Allylalkohols zu generieren. Besonders geeignet sind stereoselektive Allylierungs- bzw. Crotlylierungsreaktionen. Schon in klassischen Aldolrouten wurden diese Allylalkohole bevorzugt über *Brown*-Allylierungen und -Crotlylierungen aufgebaut. Dass die Allylierung in dieser Synthese eine fundamentale Rolle einnimmt, führt bei Verwendung von Titanocenhydriden zu Schwierigkeiten.

Die naheliegendste stereoselektive Allylierungsreaktion ist die *Krische*-Allylierung.^[119,183] Diese stellt eine attraktive Reaktion als Teil einer Polypropionat-Synthese dar, da sie luftstabile Allylierungsreagenzien verwendet und eine Katalysatorkontrolle der Stereoselektivität stattfindet. Sie ermöglicht sogar die Verwendung von Alkoholen als Proelektrophile, sodass der Reaktionsschritt der Oxidation gespart werden kann. Trotz dieser vielversprechenden Eigenschaften ist es nicht gelungen, mit dieser Allylierungsreaktion zufriedenstellende Ausbeuten zu erzielen. Dieser Misserfolg wurde mit dem Vorliegen eines dem Alkohol benachbarten tetrasubstituierten Epoxidzentrums erklärt, welches auch von *Krische* bisher nicht erfolgreich eingesetzt werden konnte.^[161]

Auf der Suche nach einer geeigneten Allylierungsreaktion wurde die weniger etablierte *Antilla*-Allylierung gefunden.^[182] Diese verwendet eine chirale Phosphorsäure mit organischem Rückgrat als Katalysator in Kombination mit einem Allylboronsäurepinakolester. Das chirale Rückgrat des Katalysators basiert auf dem axial chiralen BINOL. Bei der von *Antilla et al.* verwendeten (*R*)- oder (*S*)-TRIP-PA ist das BINOL-Gerüst mit Triisopropylphenyl-Gruppen (TRIP) substituiert (Abbildung 98). Durch dessen ausgeprägte Größe und Rigidität ist mit diesem Katalysator eine ausgezeichnete stereochemische Induktion möglich.

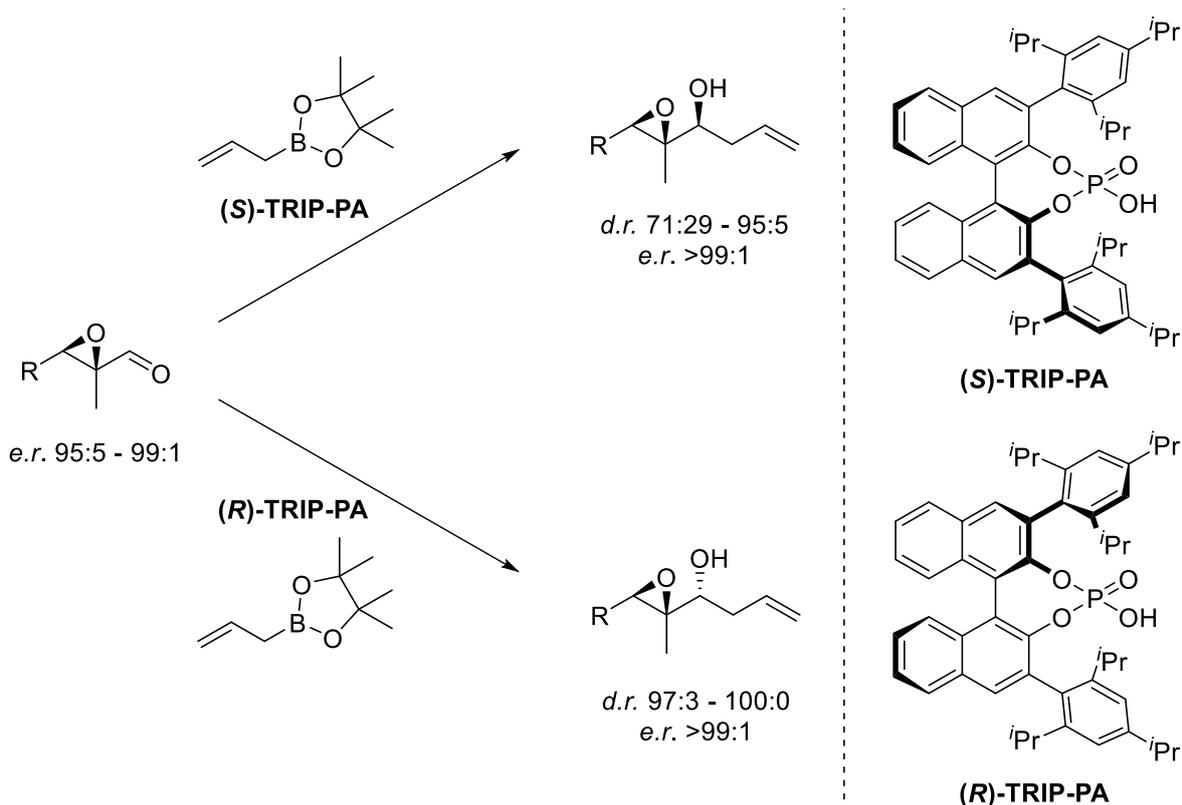


Abbildung 98: *Antilla*-Allylierung von α,β -Epoxyaldehyden; angegeben ist der *d.r.* des Rohprodukts; Reaktionsbedingungen: 5 mol% TRIP-PA, 120 mol% Allylboronsäurepinakolester, Toluol, 0 °C, 3 h.^[161]

Mit dieser Reaktion gelang es, sehr gute Ausbeuten und auch Diastereoselektivitäten zu erzielen. Hierbei stellt die Bildung des *anti*-Produkts den „matched-Fall“ und die des *syn*-Isomers den „mismatched-Fall“ dar. Die Bildung des *syn*-Produkts erfolgte daher mit nur mäßiger Diastereoselektivität, wobei jedoch immer noch die Katalysatorkontrolle die Substratkontrolle deutlich übertrifft. Glücklicherweise ist die Abtrennung des ungewünschten Diastereomers für gewöhnlich unproblematisch. Einziger Nachteil dieser Reaktion ist, dass der Katalysator kommerziell nur unter großem finanziellem Aufwand zu erhalten ist und daher in einer aufwändigen Synthese selbst hergestellt werden musste.^[161]

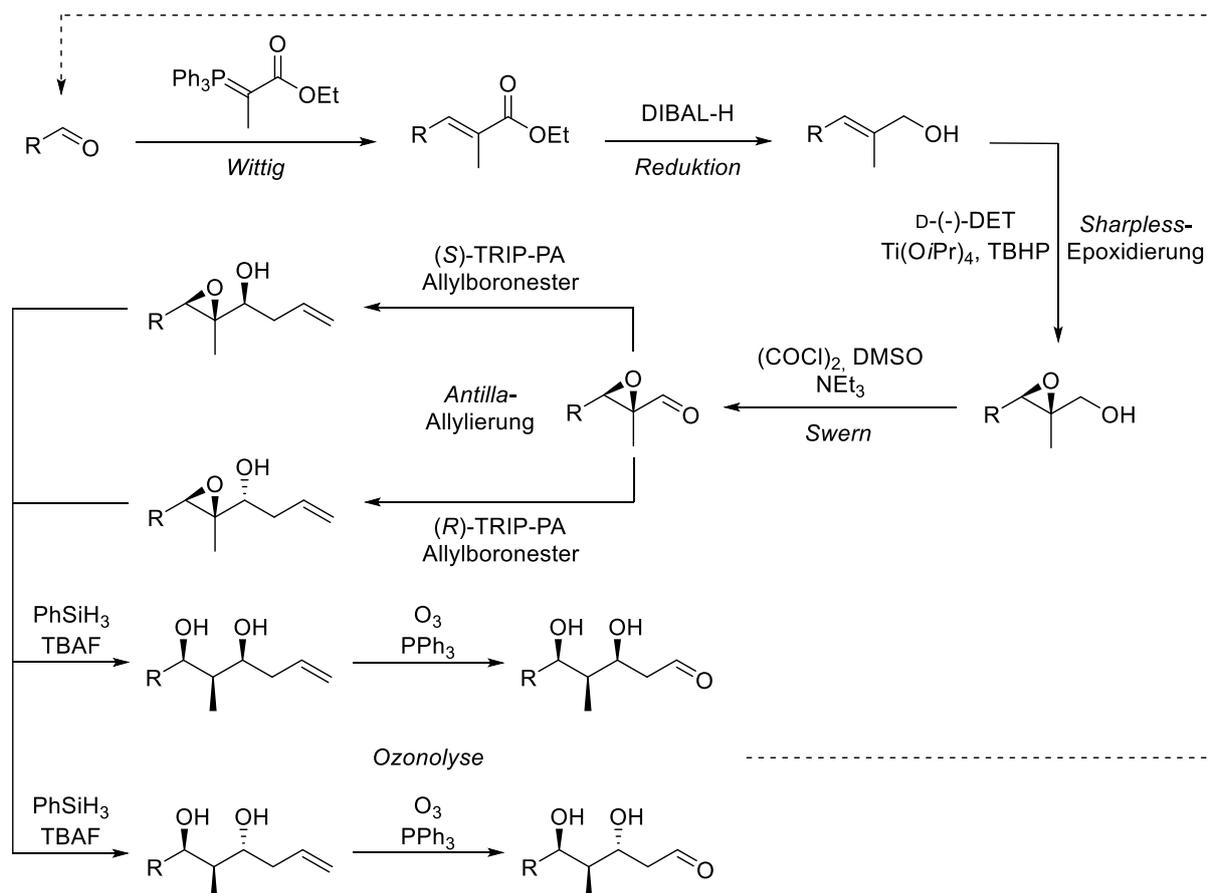


Abbildung 99: Iterative Synthese von Polypropionaten mit Fluorid-katalysierter Hydrosilylierung zu 1,2-*syn*-Produkten nach Epoxidöffnung.

Mit dieser Allylierungsreaktion in der Hand entwickelte *Bleith* eine Syntheseroute zu Polypropionaten. In einem ersten Schritt wird eine Olefinierungsreaktion mit hoher (*E*)-Selektivität benötigt, um den trisubstituierten allylischen Alkohol zu erhalten. Hierfür wird von einer *Wittig*-Reaktion mit darauffolgender Reduktion des Esters zum Alkohol Gebrauch gemacht. Im nächsten Schritt werden gleich zwei Stereozentren mit exzellenter Stereokontrolle über eine *Sharpless*-Epoxidierung^[32] eingeführt. Diese erlaubt den Erhalt beider Enantiomere mit hohem Enantiomerenüberschuss. Vor der *Antilla*-Allylierung^[182] müssen die Epoxyalkohole in die entsprechenden Aldehyde mittels einer bei milden Bedingungen ablaufenden *Swern*-Oxidation überführt werden. Verwendung einer doppelten chiralen Induktion führt zum Erhalt enantiomerenreiner Alkohole. Der Effekt der Enantiomerenanreicherung wird durch das *Horeau*-Prinzip beschrieben.^[184] Dieses besagt, dass enantiomerenangereicherte Mischungen in einer nachfolgenden Reaktion mit chiraler Induktion durch die Bildung von Diastereomeren und eine folgende Abtrennung der Nebenisomere weiter zum Hauptenantiomer angereichert werden können. Hierdurch werden praktisch enantiomerenreine Verbindungen erhalten. In einem letzten zum Erhalt eines 1,3-Diols notwendigen Schritt findet eine Reduktion des

Epoxids über eine Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung^[138] statt, welche bereits in Kapitel 1.7.1 diskutiert wurde. Hierbei wurde jedoch festgestellt, dass aufgrund eines gesteigerten sterischen Anspruchs der Substrate der Einsatz stöchiometrischer Mengen TBAF für einen vollständigen Umsatz unabdingbar ist. Nach einer Ozonolyse ist es nun möglich, die gesamte Reaktionssequenz in einem iterativen Zyklus durchzuführen, bis die gewünschte Kettenlänge des Polypropionats erhalten wird (Abbildung 99).^[161]

3.3.2.2 Iterative Polypropionatsynthese mit Titanocen-katalysierter Hydrosilylierung

Mit der Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung werden nach Epoxidöffnung die in Abbildung 99 gezeigten Produkte und deren Enantiomere bei Verwendung von L-(+)-DET in der Epoxidierung erhalten. Die hierzu komplementären Produkte mit struktureller Retention der Konfiguration können in einer Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung erhalten werden. Daher ist es von großem Interesse, eine mechanistisch komplementäre Polypropionatsynthese unter Verwendung der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung zur Synthese der 1,2-*anti*-Produkte nach Epoxidöffnung zu entwickeln. Kombination beider mechanistisch komplementärer Methoden würde dann die Synthese aller acht Stereoisomere ermöglichen (Abbildung 100).

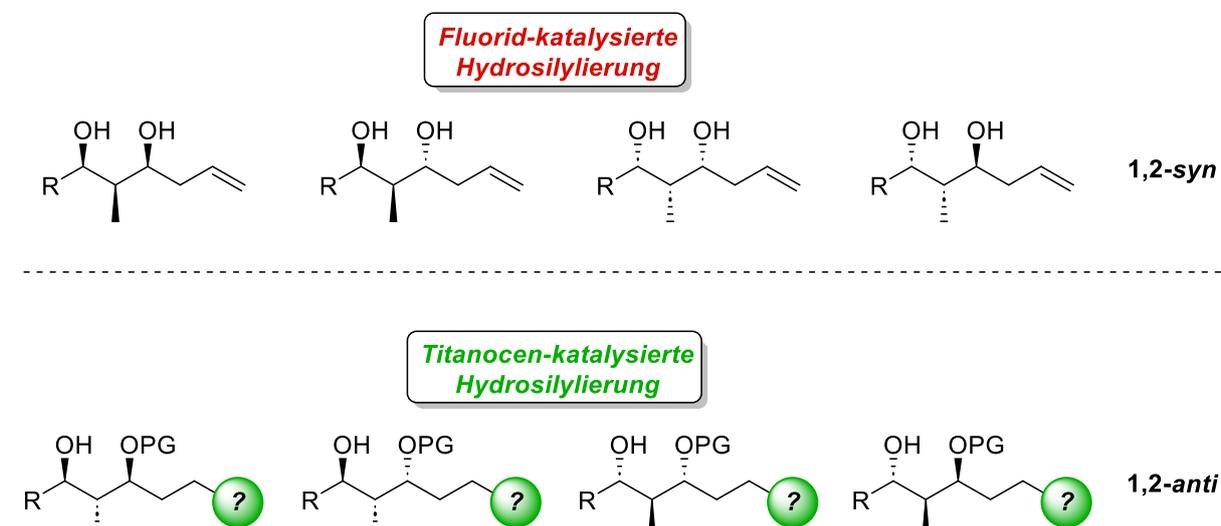


Abbildung 100: Alle acht Stereoisomere der Stereotriade bei Verwendung mechanistisch komplementärer Hydrosilylierungsreaktionen.

Eine erfolgreiche iterative Synthese verläuft über ein Zwischenprodukt welches nur funktionelle Gruppen enthält, die von Titanocenhydriden toleriert werden, um eine Titanocen-katalysierte Epoxidöffnung zu gewährleisten. Deshalb sollte die oxidative Spaltung vorgezogen werden, um so einen Alkohol zu erhalten, welcher einfach mit einer von zahlreichen

funktionellen Gruppen geschützt werden kann. Da Olefine üblicherweise sowieso zu deren weiteren Verwendung in Alkohole überführt werden, stellt dies in der Praxis keinen zusätzlichen Reaktionsschritt dar. Die einfache Überführbarkeit von Alkenen in Alkohole und umgekehrt führt im Folgenden zu deren Bezeichnung als „geschützte“ Allylgruppe.

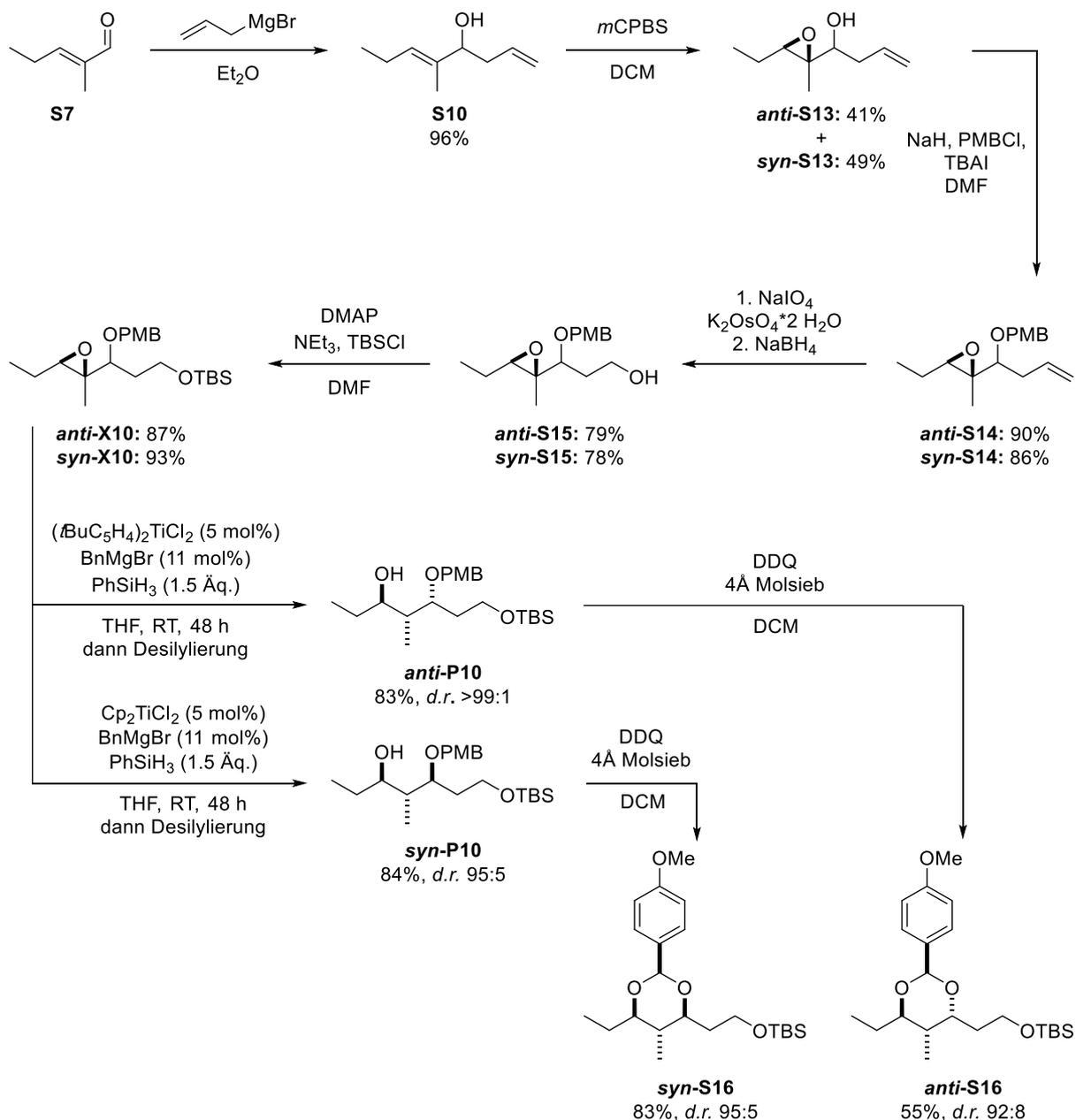


Abbildung 101: Syntheseroute zu einem racemischen Polypropionat-Baustein mit Titanocen-katalysierter Hydrosilylierung.

Für erste Untersuchungen wurde die Synthese eines racemischen 1,3-Diols mit „geschützter“ Allylgruppe verwendet, welches strukturell dem bisher verwendeten „Modellsubstrat“ möglichst ähnlich ist. Analog zu diesen „Modellsubstraten“ findet im ersten Schritt ein nukleophiler Angriff an die Carbonylgruppe eines kommerziell erhältlichen, α,β -ungesättigten

Aldehyds **S7** statt. Zur Einführung der Allylgruppe wurde das *Grignard*-Reagenz AllylMgBr gewählt, da keine stereoselektive Allylierung notwendig war. In einer anschließenden Epoxidierung mit *m*CPBS wurden sowohl das *syn*- als auch das *anti*-Diastereomer des α,β -Epoxyalkohols **S13** erhalten. Nach Trennung der Diastereomere musste der Alkohol geschützt werden. Dies ist im Gegensatz zur Polypropionatsynthese mit Fluorid-Katalyse notwendig. Für das „Modellsubstrat“ **X3** war für eine exzellente Diastereoselektivität eine sterisch anspruchsvollere Silylschutzgruppe am besten geeignet. Aufgrund eines gestiegenen sterischen Anspruchs durch Einführung der „geschützten“ Allylgruppe im Vergleich zum „Modellsubstrat“ sollte jedoch in diesem Fall eine Benzyl- oder *para*-Methoxybenzylgruppe (PMB-Gruppe) eine ausreichende sterische Induktion in der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung bewirken. Als Schutzgruppe wurde aufgrund eines gewünschten Strukturbeweises, welcher später erläutert wird, statt einer einfachen Benzylgruppe eine leichter zu oxidierende PMB-Gruppe gewählt. Anschließend wurde eine oxidative Spaltung des Olefins **S14** mit darauffolgender Reduktion zum Alkohol **S15** durchgeführt. Hierfür wurde zunächst eine Ozonolyse verwendet, welche jedoch zu geringen Ausbeuten und verunreinigten Produkten führte. Grund hierfür ist eine unzureichende Toleranz der PMB-Schutzgruppe gegenüber der Ozonolyse.^[181] Daher wurde stattdessen eine *Lemieux-Johnson*-Oxidation^[185] für die oxidative Spaltung gewählt, mit der schließlich sehr gute Ausbeuten erzielt werden konnten. Für die Schützung des in dieser Reaktion entstandenen primären Alkohols wurde als orthogonale Schutzgruppe eine Silylgruppe gewählt. Entscheidend für deren Wahl war eine ausreichende Stabilität gegenüber den nach der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung zur Desilylierung notwendigen basischen Reaktionsbedingungen. Eine TBDMS-Schutzgruppe weist hierfür eine ausreichende Stabilität auf.

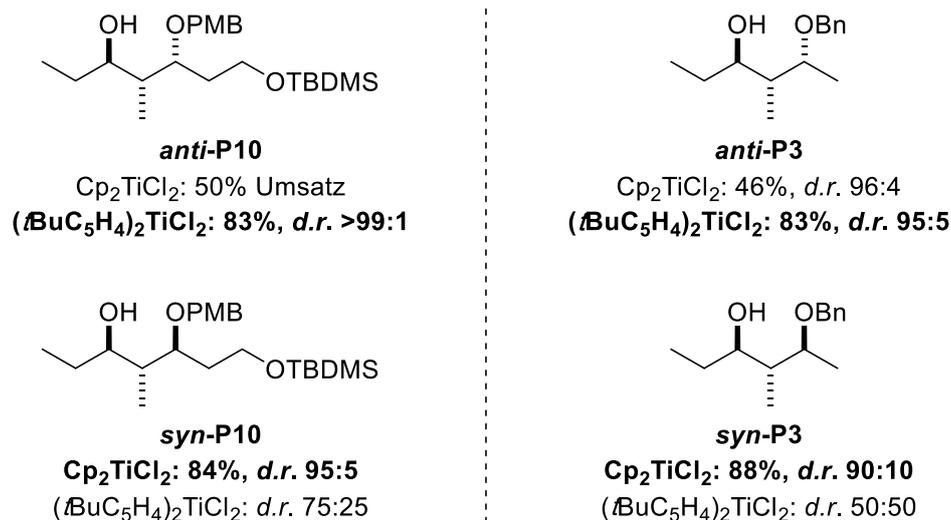


Abbildung 102: Vergleich der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung von **X10** mit „Modellsubstrat“ **X3**.

Um die geeigneten Bedingungen für die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung zu finden, wurde zunächst die zuvor durchgeführte Modellstudie betrachtet (Abbildung 102). Da das Substrat so gewählt wurde, dass möglichst große sterische Analogie besteht, wurde davon ausgegangen, mit ähnlichen Reaktionsbedingungen gute Ergebnisse zu erzielen. Dieser Theorie folgend, sollte also der sterisch anspruchsvollere Katalysator $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ für **anti-P10** und Cp_2TiCl_2 für **syn-P10** zu optimalen Ergebnissen führen. Um die aus der vorigen Untersuchung erhaltenen Ergebnisse für Substrat **X10** zu bestätigen, wurde die Hydrosilylierung von **syn-** und **anti-X10** jeweils mit beiden Präkatalysatoren durchgeführt. Tatsächlich wurde derselbe Trend wie für das „Modellsubstrat“ beobachtet, wobei sogar bessere Diastereoselektivitäten erhalten wurden (Abbildung 102). Dies liegt vermutlich an einem erhöhten sterischen Anspruch von R_2 gegenüber dem „Modellsubstrat“. So wurde für **anti-P10** eine sehr gute Ausbeute und ausgezeichnete Diastereoselektivität (*d.r.* >99:1) mit $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ erhalten, während die Verwendung von Cp_2TiCl_2 zu keinem vollständigen Umsatz führte. Für **syn-P10** hingegen ließ sich nur mit Cp_2TiCl_2 eine ausreichend hohe Diastereoselektivität erzielen. Im Vergleich zum weniger sterisch anspruchsvollen „Modellsubstrat“ war es notwendig, die Reaktionszeit auf 48 h zu erhöhen, um einen vollständigen Umsatz zu gewährleisten.

Um alle vier möglichen Diastereomere durch reduktive Öffnung der Epoxide zu erhalten, wurde **S13** ebenfalls den Bedingungen einer Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung ausgesetzt. Dies geschah vor Einführung der Alkoholschutzgruppe und oxidativer Spaltung des Olefins. Im Einklang mit den Ergebnissen von Bleith^[161] konnten die 1,3-Diole unter Verwendung

stöchiometrischer Mengen TBAF mit sehr guten Ausbeuten und exzellenter Diastereoselektivität erhalten werden.

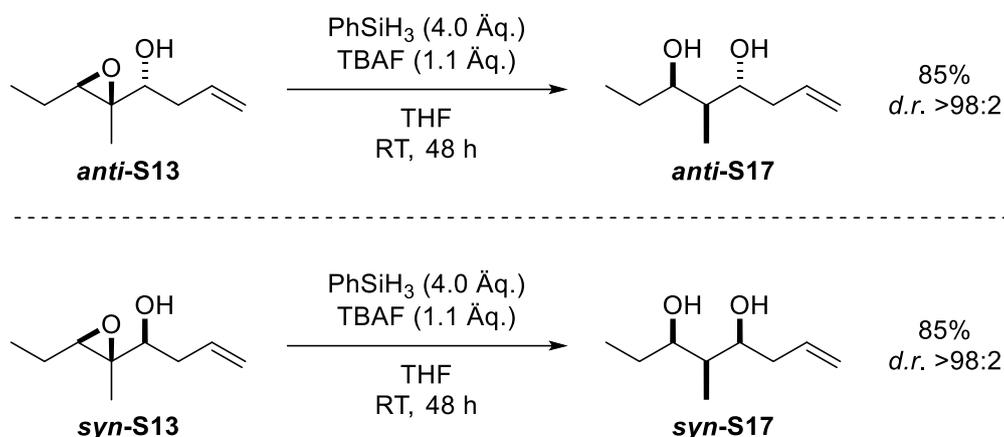


Abbildung 103: Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung zum 1,2-*syn*-Produkt **S17** nach reduktiver Öffnung von **S13**.

Substöchiometrische Mengen TBAF führten bei einer Reaktionszeit von 48 h nur zu einem unvollständigen Umsatz. Die Verlangsamung der Hydrosilylierung bei Erhöhung des sterischen Anspruchs durch Einführung der Allylgruppe folgt hier demselben Trend wie bei der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung. Um die postulierte strukturelle Retention (CIP-Inversion) der Stereochemie durch *syn*-selektive Wasserstoffatomübertragung in der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung zu beweisen, wurde mit der nun in Nachbarschaft befindlichen Hydroxygruppe ein *para*-Methoxyphenyl-Acetal (PMP-Acetal) gebildet. Mit Hilfe eines NOESY-Experiments konnte so die postulierte Stereochemie bestätigt werden (Abbildung 104 und Abbildung 105). Hierbei kann für das 1,3-*anti*-Produkt **anti-S16** nur eine einzige dipolare Kopplung durch den Raum zwischen zwei axialen Wasserstoffatomen beobachtet werden, während für das 1,3-*syn*-Produkt **syn-S16** hier zwei Kopplungen auftreten.

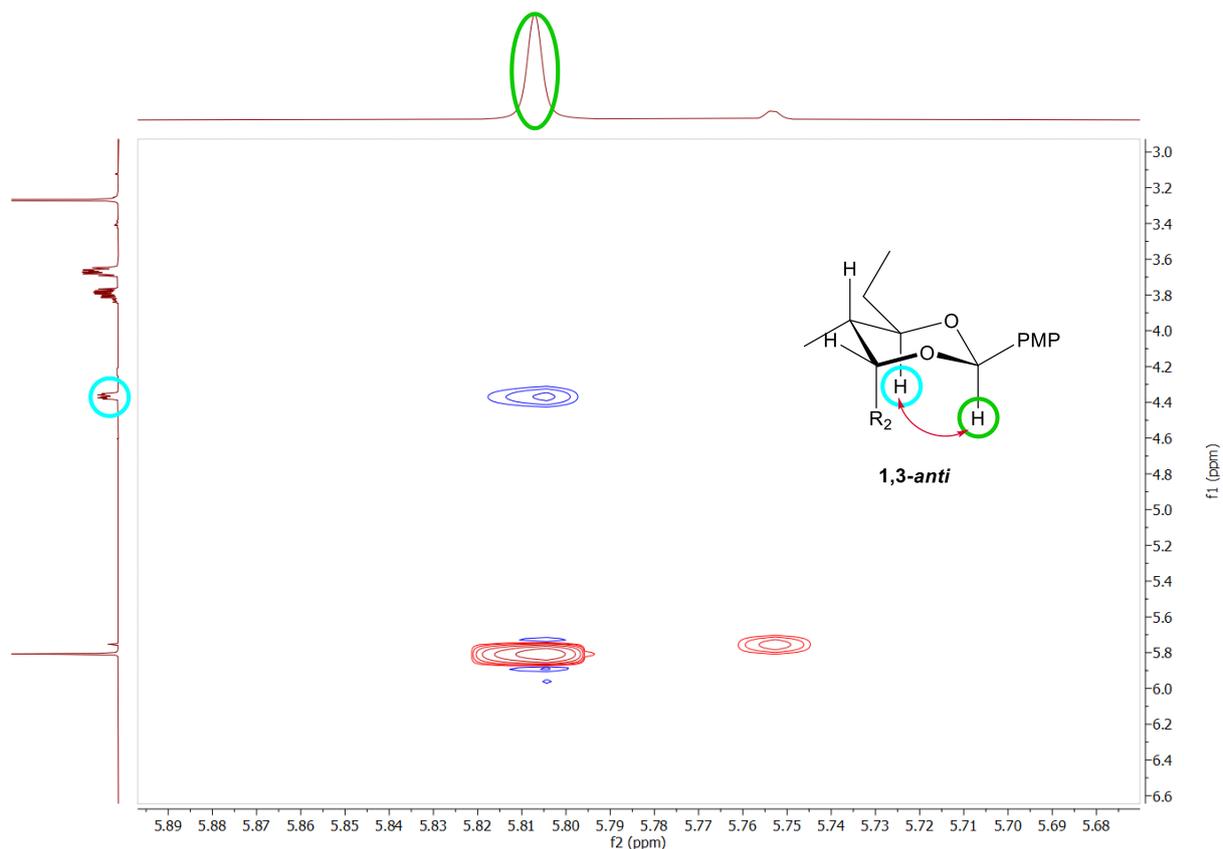


Abbildung 104: NOESY-Spektrum des 1,3-*anti* Acetals **anti-S16** mit nur einer H–H-Raumkopplung.

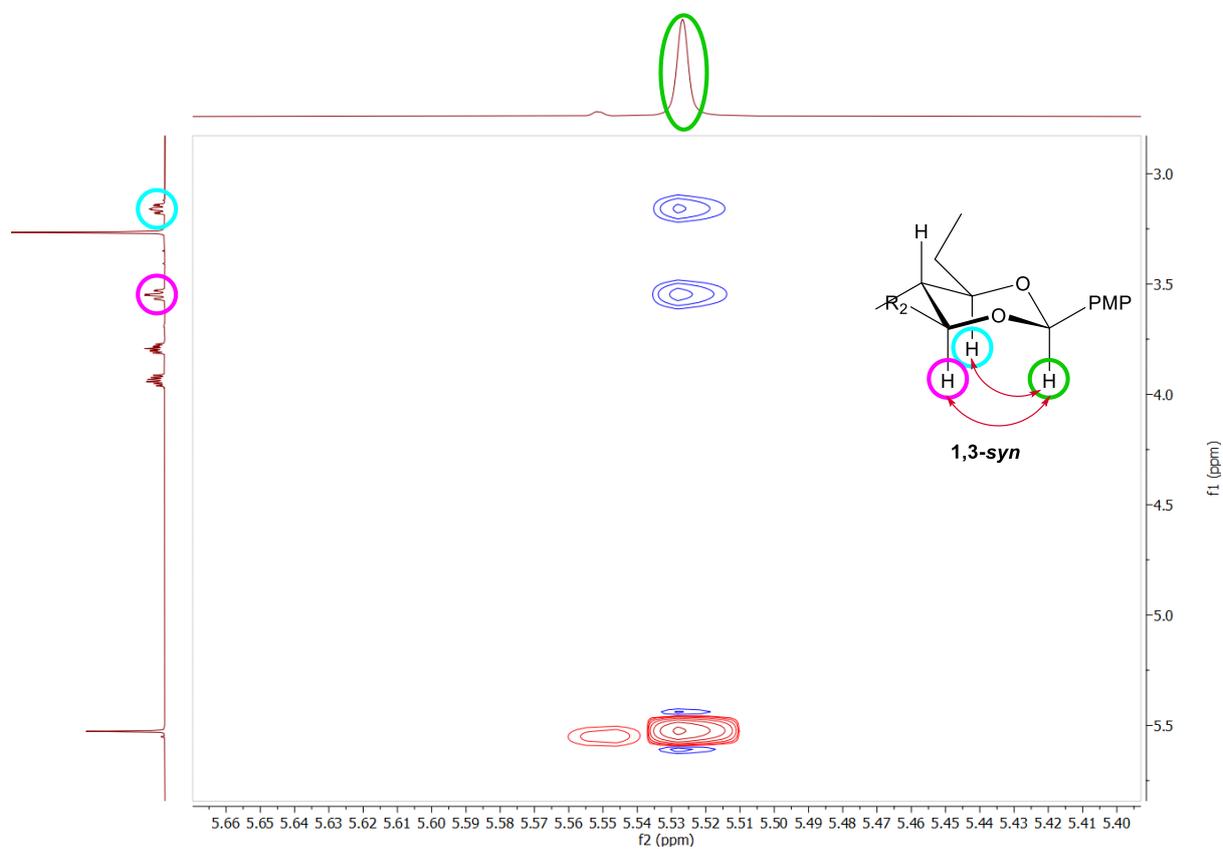


Abbildung 105: NOESY-Spektrum des 1,3-*syn* Acetals **syn-S16** mit zwei H–H-Raumkopplungen.

Die Synthese aller vier diastereomeren Polypropionat-Bausteine durch eine iterative Syntheseroute ist also mit sehr guten Ausbeuten sowie sehr guter bis perfekter Diastereoselektivität über alle Reaktionsschritte möglich. Dieser stereodivergente Zugang zu allen vier möglichen 1,3-Diolen ausgehend von zwei diastereomeren Epoxyalkoholen ist von großem Interesse in der Synthese von Naturstoffen, welche häufig 1,3-Diol-Struktur motive besitzen. Ermöglicht wurde dies durch die erfolgreiche Kombination zweier mechanistisch komplementärer Methoden.

Die Verwendung der *Sharpless*-Epoxidierung und der *Antilla*-Allylierung zur Einführung absoluter Stereoinformation erlaubten in der von *Bleith* entwickelten Syntheseroute den Erhalt enantiomerenreiner Polypropionat-Bausteine mit exzellenter Stereoselektivität (Abbildung 99). Da in Naturstoffsynthesen meist enantiomerenreine 1,3-Diole benötigt werden, sollte in einem nächsten Evolutionsschritt die Synthese enantiomerenreiner 1,3-Diole mit Titanocen-katalysierter Hydrosilylierung angestrebt werden. *Bleith* konnte schon die entsprechenden 1,3-Diole **anti-S26** und **syn-S26** durch Epoxidöffnung mit Fluorid-Katalyse synthetisieren, wobei die 1,2-*syn*-Produkte nach struktureller Inversion der Konfiguration durch einen S_N2 -Mechanismus erhalten wurden (Abbildung 106).^[161] Dies gelang entsprechend der in Abbildung 99 dargestellten Syntheseroute in sechs Stufen.

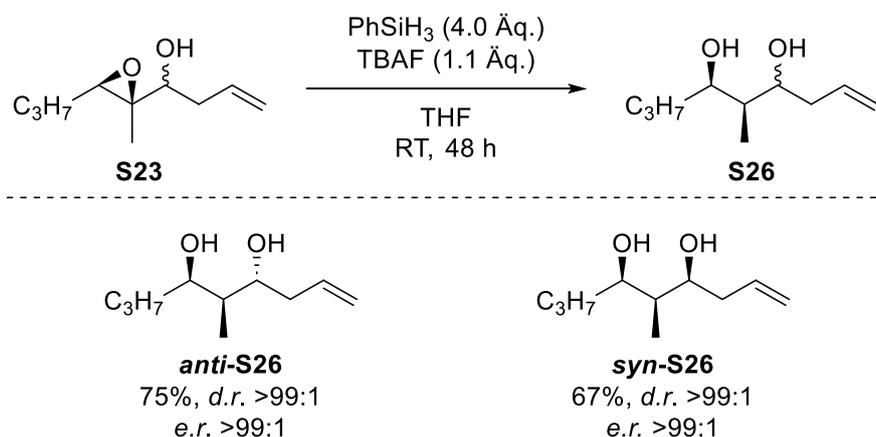


Abbildung 106: Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung von **syn-** und **anti-S23** mit struktureller Inversion der Konfiguration; *e.r.* in Analogie zu ähnlichen Produkten aufgrund der Gültigkeit des *Horeau*-Prinzips angenommen.^[161]

Nach den Erfolgen der Synthese racemischer 1,3-Diole wurden diese Erkenntnisse auf die enantioselektive Synthese ebendieser übertragen. Aufgrund der notwendigen „Schutzgruppen“ bei Verwendung von Titanocenhydriden war eine Verlängerung der Reaktionssequenz nicht zu vermeiden. Durch Alkoholschutzung, oxidative Spaltung und eine erneute

Schützung eines Alkohols werden drei zusätzliche Reaktionsschritte bis zum Erhalt der Stereotriade nach reduktiver Epoxidöffnung benötigt.

Die gesamte Syntheseroute konnte mit guten bis sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden, wobei die gewünschten 1,3-Diole mit exzellentem *d.r.* isoliert werden konnten. Besonderes Augenmerk liegt auf den zur „Schützung“ zusätzlich notwendigen Reaktionsschritten und selbstverständlich der Epoxidöffnung durch Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung. Da an dieser Stelle kein Strukturbeweis durch Acetalbildung gewünscht war, konnte die Schützung des Alkohols mit dem günstigeren Benzylbromid durchgeführt werden. Dies gelang, wie auch die Einführung der Silylschutzgruppe, mit sehr guten Ausbeuten. Aufgrund der zuvor sehr guten Erfahrungen mit der *Lemieux-Johnson*-Oxidation zur oxidativen Spaltung des Olefins wurde diese auch hier verwendet, wobei die Ozonolyse in Gegenwart einer Benzylschutzgruppe ebenfalls möglich sein sollte.^[181] Die oxidative Spaltung verlief auch bei diesem Substrat mit sehr guten Ausbeuten für beide Diastereomere. Die Reduktion zu Alkohol **S20** erfolgte mit LiAlH_4 statt mit DIBAL-H, jedoch nicht aufgrund der höheren Reaktivität, sondern wegen der leichteren Entfernbarkeit von Et_2O anstelle von Toluol. Dies führt bei der Flüchtigkeit von Alkohol **S20** zu einer Verbesserung der Ausbeute.

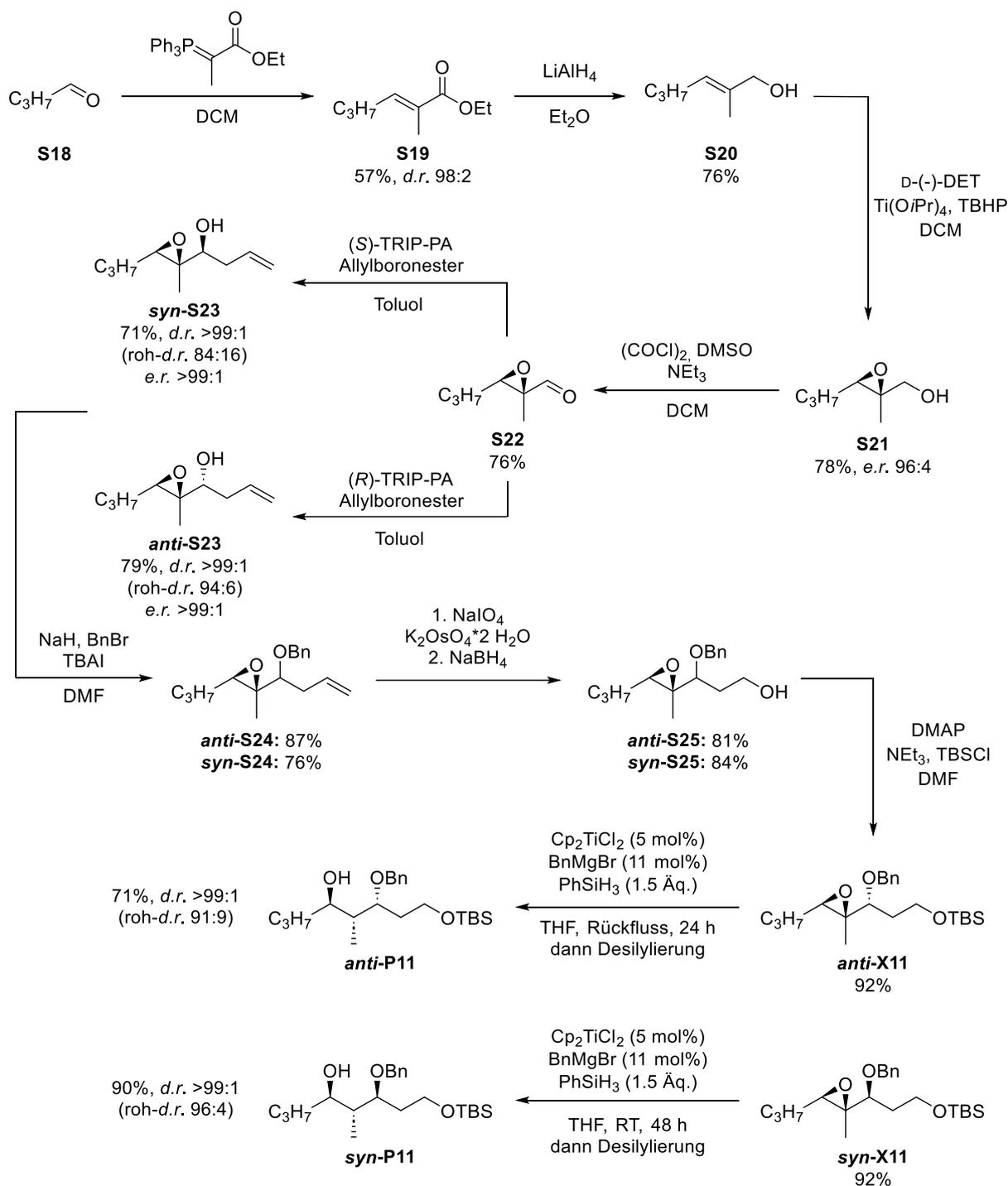


Abbildung 107: Syntheseroute zu einem enantiomerenreinen Polypropionat-Baustein mit Titanocen-katalysierter Hydrosilylierung; *e.r.* in Analogie zu ähnlichen Produkten aufgrund der Gültigkeit des *Horeau*-Prinzips angenommen.

Der letzte Schritt zum Erhalt der Stereotriade erfordert hingegen eine detailliertere Betrachtung, da hier überraschenderweise Unterschiede zur Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung des racemischen, PMB-geschützten Substrats **syn-** und **anti-X10** auftraten. Die strukturellen Ähnlichkeiten des racemischen, PMB-geschützten Substrats **X10** und des enantiomerenangereicherten, benzylgeschützten Substrats **X11** legen die Vermutung nahe, dass sich diese bei

reduktiver Epoxidöffnung ähnlich verhalten. Für **syn-X11** konnte somit entsprechend den Erwartungen bei Verwendung des Präkatalysators Cp_2TiCl_2 das 1,3-Diol **syn-P11** mit sehr guter Ausbeute und Diastereoselektivität erhalten werden. Säulenchromatographie erlaubte die Abtrennung des Nebenisomers und somit den Erhalt eines praktisch diastereomerenreinen Produkts. Für **anti-X11** hingegen führte entgegen der Erwartung die Verwendung derselben Reaktionsbedingungen wie für **anti-X10** zu keiner Bildung des Öffnungsprodukts. Deswegen wurden verschiedene Reaktionsbedingungen für die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von **anti-X11** getestet (Tabelle 7). Auch Erhöhung der Temperatur führte bei Verwendung des sterisch anspruchsvollen $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ zu keinem vollständigen Umsatz. Die einzige zu vollständigem Umsatz führende Reaktionsbedingung war das Erhitzen unter Rückfluss bei Verwendung von Cp_2TiCl_2 . Diese drastischen Bedingungen resultierten jedoch in einer Verringerung der Diastereoselektivität im Vergleich zu **anti-P10**. Erfreulicherweise konnte aber das Nebenisomer abgetrennt werden, wodurch das praktisch diastereomerenreine Produkt **anti-P11** erhalten wurde.

Tabelle 7: Screening der Reaktionsbedingungen der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung von **anti-X11**.

Eintrag	[Ti]-Kat.	Temperatur	Zeit	Ausbeute (d.r.)
1	Cp_2TiCl_2	RT	24 h	–
2	Cp_2TiCl_2	45 °C	24 h	65% Umsatz
3	Cp_2TiCl_2	Rückfluss	24 h	71% (91:9)
4	$(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$	RT	48 h	–
5	$(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$	Rückfluss	48 h	80% Umsatz

Auch das Enantiomerenverhältnis der Produkte kann als sehr gut angenommen werden. Nach der *Sharpless*-Epoxidierung wurde bereits ein sehr guter *e.r.* von 96:4 festgestellt, wobei dieser wegen Trennproblemen erst nach Einführung einer Benzylgruppe bestimmt wurde. Folgernd aus den Ergebnissen von *Bleith* wird nach Allylierung aufgrund des *Horeau*-Prinzips das Vor-

liegen praktisch enantiomerenreiner Verbindungen angenommen. Dies gilt auch für die entsprechenden 1,3-Diole. Anhand des in Abbildung 108 dargestellten Beispiels konnten die aus dem *Horeau*-Prinzip folgenden theoretischen Überlegungen durch Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse per HPLC bestätigt werden, sodass für andere Substrate mit ähnlichen Enantiomerenüberschüssen nach der *Sharpless*-Epoxidierung vergleichbar gute Enantiomerenüberschüsse nach Allylierung angenommen werden können.

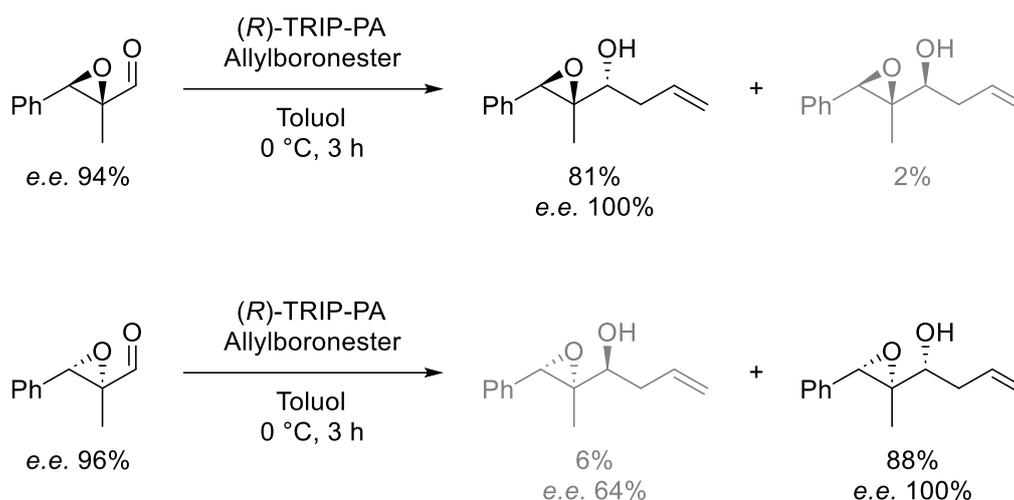


Abbildung 108: Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse nach der *Antilla*-Allylierung.^[161]

Fazit

Durch Verwendung reduktiver Epoxidöffnungen durch Hydrosilylierung konnten alle vier Diastereomere mit den relativen Stereoinformationen (*syn,syn*), (*syn,anti*), (*anti,syn*) und (*anti,anti*) erhalten werden. Im Hinblick auf „grüne Chemie“ und die 12 Prinzipien zu deren Beurteilung stellt die Verlängerung der Syntheseroute von sechs auf neun Schritte selbstverständlich einen Nachteil dar. Dies steht im Widerspruch zu Prinzip 8, welches möglichst kurze Syntheserouten durch die Vermeidung von Schützungs-Entschützungs-Sequenzen fordert. Titanocenhydride zeigen keine ausreichende Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, um auf solche Schritte zu verzichten. Ein in Naturstoffsynthesen jedoch übliches Vorgehen ist die Schützung von 1,3-Diolen als Acetale. Dieses würde auch bei Verwendung der Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung Anwendung finden. Dieses stereodivergente Konzept bietet somit einen attraktiven Zugang zu allen acht möglichen Stereoisomeren einer Stereo-triade, und dies mit sehr guter Diastereo- und Enantioselektivität. Somit stellt dieses Konzept einen für die Naturstoffsynthese interessanten Weg dar, in dem durch Mechanismuskontrolle eine einfache Steuerung der Stereochemie möglich ist.

3.3.2.3 Anwendung der Hydrosilylierung von Epoxiden in der Naturstoffsynthese

Zuletzt sollte der Nutzen einer stereodivergenten Synthese von Polypropionat-Bausteinen durch Synthese des Naturstoffs Prelacton B veranschaulicht werden. Prelactone sind eine Klasse von Polyketid-Makroliden, welche eine δ -Lactonstruktur aufweisen. Sie wurden zuerst im Jahr 1993 von *Bindseil* und *Zeeck* aus *Streptomyces griseus* isoliert.^[186] Mit diesem kleinen, aber wichtigen Baustein soll die Synthese komplexer Strukturen repräsentiert werden. δ -Lactone stellen Bausteine vieler biologisch aktiver Moleküle wie Leiodermatolide, Discodermolide, Mevinolin, Compactin und Leptomycin dar.^[187]

Prelactone entstehen durch Lactonisierung der entsprechenden 1,3-Diole, welche sich aufbauend auf den zuvor diskutierten Ergebnissen durch Hydrosilylierung von α,β -Epoxyalkoholen synthetisieren lassen. Prelacton B entsteht hierbei aus dem 1,2-*anti*-Produkt nach Epoxidöffnung, wobei 5-*epi*-Prelacton B das 1,2-*syn* Strukturmotiv aufweist. Somit würde die Titan-katalysierte Hydrosilylierung Zugang zu Prelacton B erlauben, während 5-*epi*-Prelacton B über die Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung erhalten werden kann. Die Prelactonsynthese lässt sich daher basierend auf der zuvor entwickelten stereodivergenten Synthese von Polypropionaten realisieren.

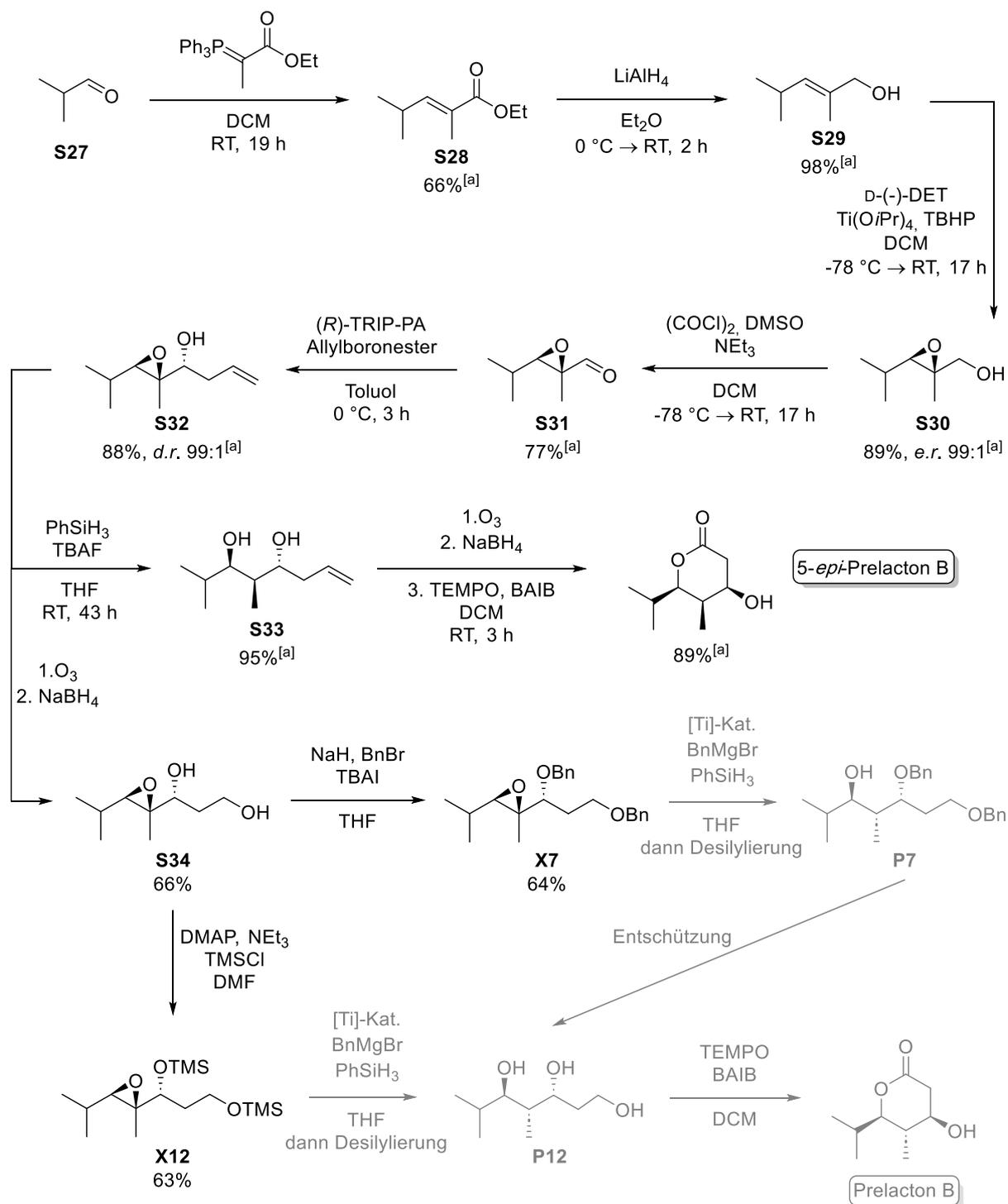
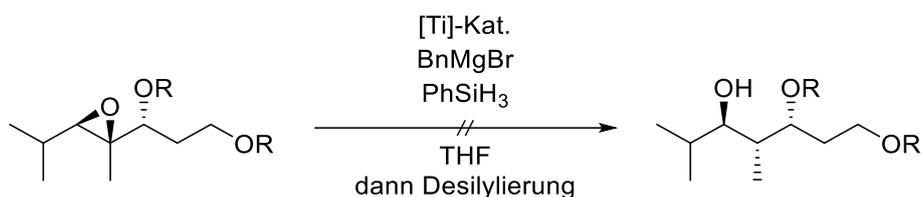


Abbildung 109: Synthese von 5-*epi*-Prelacton B und Bemühungen einer Synthese von Prelacton B; ausgegraute Reaktionen führten nicht zu den gewünschten Produkten; ^[a]Durchgeführt von Pieper.

In Einklang mit dieser Route wurde *anti*-1,3-Diol **S33** über sechs Schritte in sehr guter Ausbeute und mit exzellenter Diastereo- und Enantioselektivität von Pieper synthetisiert. Nach Ozonolyse und Reduktion gefolgt von einer TEMPO-vermittelten, selektiven Oxidation des primären Alkohols erfolgte der Ringschluss zu 5-*epi*-Prelacton B mit sehr guter Ausbeute (89%). In Übereinstimmung mit der vorherigen Studie wurde die oxidative Spaltung des

Olefins **S32** zur Durchführung der Titanocenhydrid-katalysierten Epoxidöffnung vorgezogen. Da in diesem Fall keine orthogonalen Alkoholschutzgruppen notwendig waren, konnte hier ein Reaktionsschritt gespart werden. Um das Substrat für Epoxidöffnung durch eine Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung zu testen, wurden sowohl TMS- als auch Benzylschutzgruppen eingeführt. Die basenlabile TMS-Schutzgruppe sollte hierbei den Vorteil haben, keinen separaten Entschützungsschritt zu erfordern. Dies geschieht bereits bei der Desilylierung, die auf die Hydrosilylierung folgt.

Tabelle 8: Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von **X7** und **X12** zur Synthese von Prelacton B.



Eintrag	R	[Ti]-Kat.	Temp.	Umsatz
1	Bn	Cp ₂ TiCl ₂	RT	–
2	Bn	(<i>t</i> BuC ₅ H ₄) ₂ TiCl ₂	RT	–
3	Bn	Cp ₂ TiCl ₂	Rückfluss	–
4	TMS	(<i>t</i> BuC ₅ H ₄) ₂ TiCl ₂	RT	– ^[a]

^[a]TMS-entschützt ohne Epoxidöffnung.

Wie jedoch die in Tabelle 8 dargestellten Ergebnisse zeigen, konnte mit keiner der gewählten Reaktionsbedingungen Umsatz zum gewünschten 1,3-Diol beobachtet werden. Dies ist vermutlich mit einem zu großen sterischen Anspruch der Isopropylgruppe zu erklären, welche auch bei Wahl sterisch wenig anspruchsvoller Alkoholschutzgruppen eine reduktive Epoxidöffnung verhindert. Auch wenn dies die Synthese von Prelacton B verhinderte, könnte über diese Route die Synthese sterisch weniger anspruchsvoller Prelactone wie Prelacton V und Prelacton E sowie deren entsprechende Epimere möglich sein.

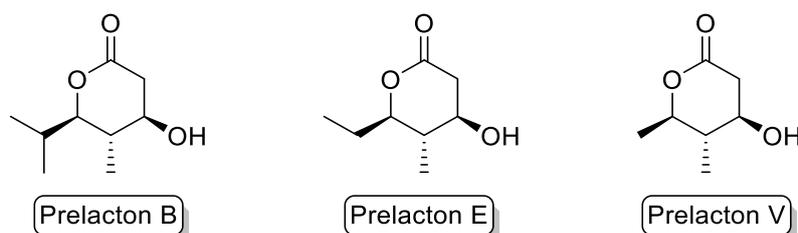


Abbildung 110: Prelactone B, E und V.

4 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden drei Anwendungsbereiche der Epoxid-Hydrosilylierung über Titanocen-Katalyse behandelt. Diese basieren alle, wie in Abbildung 111 dargestellt, auf der hochselektiven Bildung von *anti-Markovnikov*-Alkoholen über eine intramolekulare Wasserstoffatomübertragung. Diese Wasserstoffatomübertragung stellt eine Schlüsselrolle für die exzellente Diastereoselektivität dieser Reaktion dar.

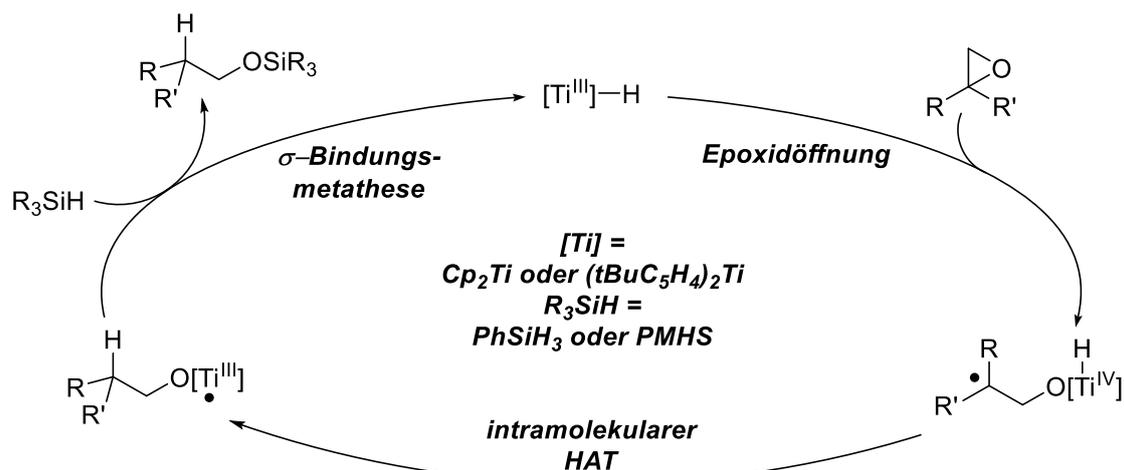


Abbildung 111: Mechanismus der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung.

Mit der Synthese von β -deutierten *anti-Markovnikov*-Alkoholen, enantiomerenreinen *anti-Markovnikov*-Alkoholen und 1,3-Diolen mit Stereotriaden zeigt diese Arbeit die vielseitigen Anwendungsgebiete der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung von Epoxiden.

Es wurde eine Optimierung der Deuterosilylierung von Epoxiden erreicht, welche die Umsetzung vorher problematischer Substrate erlaubte. Dies wurde durch ein neues Silan erreicht, welches nach der Reaktion leichter aus dem Produkt entfernt werden kann.

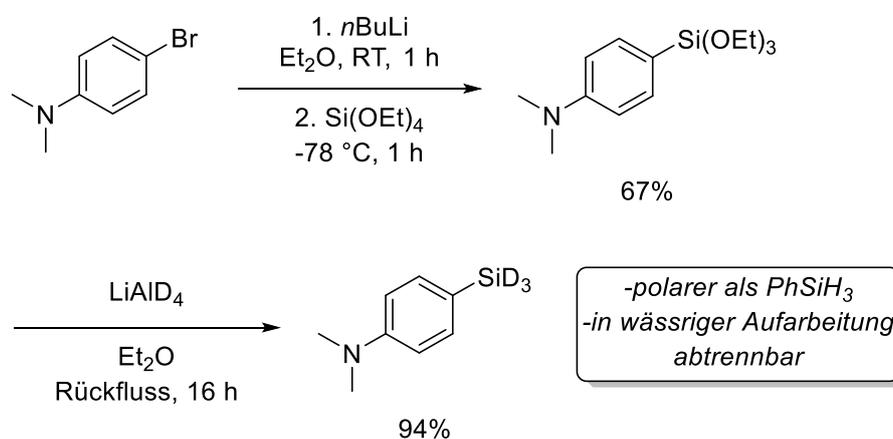


Abbildung 112: Synthese eines leichter aus dem Produkt entfernbaren deuterierten Silans.

Die Verwendung dieses Silans ermöglichte die Deuteriosilylierung von Styroloxid und α - sowie β -Methylstyroloxid. Die entsprechenden Produkte **D1**, **D5** und **D6** konnten in reiner Form mit guten Ausbeuten und exzellenter Deuteriuminkorporation erhalten werden.

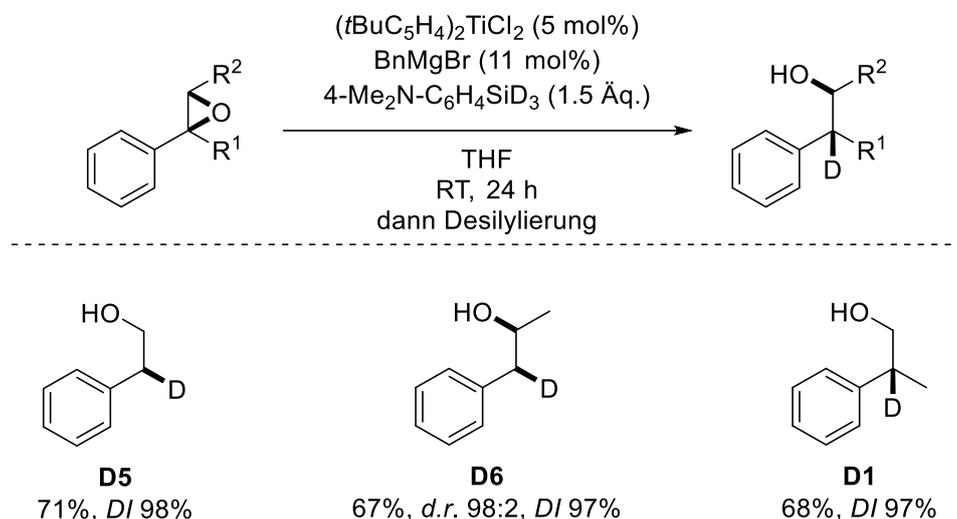


Abbildung 113: Deuteriosilylierung der zuvor problematischen Substrate Styroloxid und α - sowie β -Methylstyroloxid.

Außerdem konnte die Stereokonvergenz der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung genutzt werden, um Einschränkungen klassischer stereospezifischer Reaktionen zu umgehen. So konnte eine Vielzahl enantiomerenreiner Alkohole ausgehend von einer Diastereomerenmischung von Olefinen erhalten werden, wodurch die beschwerliche Isolation eines Olefin-diastereomers überflüssig wird. Ermöglicht wurde dies durch eine enantioselektive *Shi*-Epoxydierung, welche das weniger substituierte Stereozentrum mit identischer Konfiguration generiert, gefolgt von einer diastereokonvergenten reduktiven Epoxydöffnung.

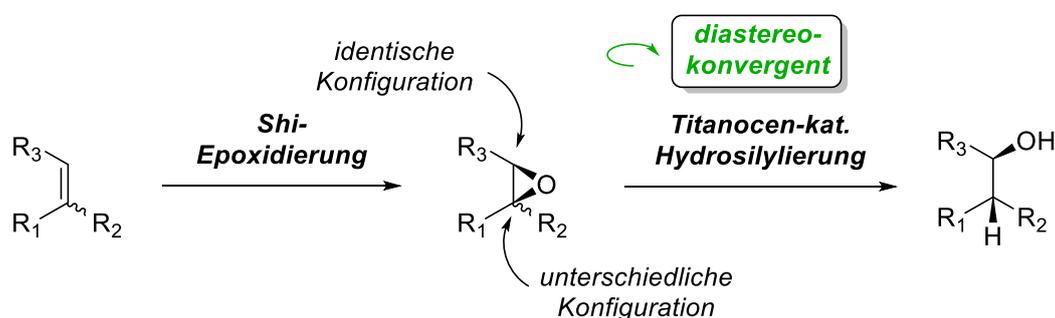


Abbildung 114: Synthese enantiomerenreiner *anti*-Markovnikov-Alkohole.

Während der Ein-Elektronen oxidativen Addition wird die Stereoinformation am höher substituierten Stereozentrum gelöscht. Dies erlaubt dann die kontrollierte Einführung der Stereoinformation über eine *syn*-selektive Wasserstoffatomübertragung. Das niedriger substituierte Stereozentrum bleibt hierbei unverändert. So konnte über eine Zwei-Stufen-Synthese

eine Vielzahl enantiomerenreiner *anti*-Markovnikov-Alkohole aus einer Diastereomerenmischung der entsprechenden Olefine erhalten werden.

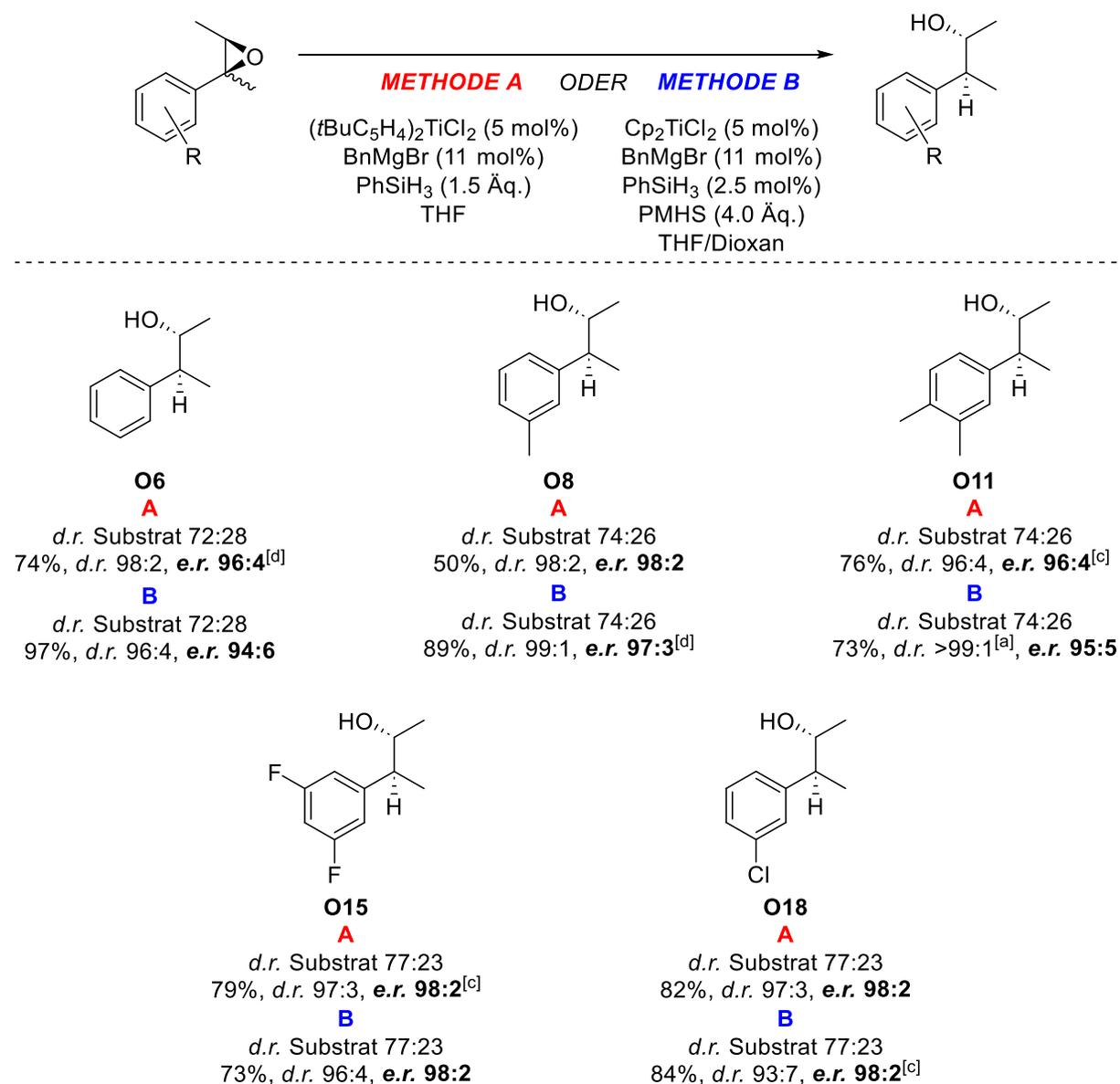


Abbildung 115: Ausgewählte Beispiele der konvergierenden Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung; *d.r.s* der Substrate als *anti/syn*-Verhältnisse; ^[a]Diastereomere bei Säulenchromatographie getrennt; ^[b]*d.r.* als *anti:syn(1):syn(2)* Verhältnisse; ^[c]Durchgeführt von Höthker; ^[d]Durchgeführt von Goli.

Der letzte Teil dieser Arbeit befasste sich zunächst mit der Entwicklung einer Methode zur diastereoselektiven Synthese von 1,3-Diolen ausgehend von α,β -Epoxyalkoholen. Es wurde gezeigt, dass die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung 1,3-Diole mit Stereotriaden bei sehr guter Diastereoselektivität liefert. Die Epoxidöffnung erfolgte aufgrund des radikalischen Mechanismus unter struktureller Retention der Konfiguration. Dies entspricht nach den CIP-Regeln einer Inversion.

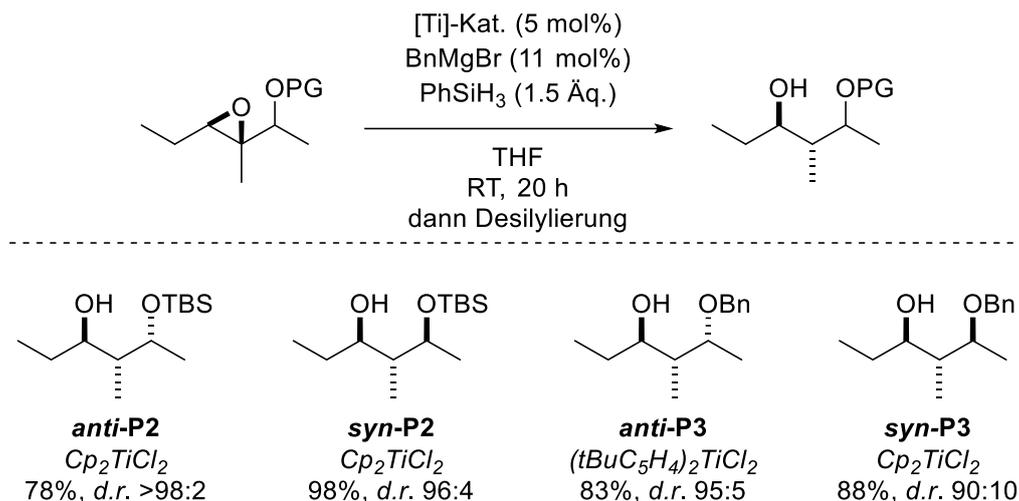


Abbildung 116: Synthese von 1,3-Diolen mit Stereotriaden über die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von Epoxiden.

Dieses neue Konzept ermöglichte es, in Kombination mit der mechanistisch komplementären Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung eine stereodivergente Polypropionatsynthese zu entwickeln. Neben der Möglichkeit, stereodivergent 1,3-Diole mit Stereotriaden zu synthetisieren, bietet die in dieser Arbeit, auf die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung abgestimmte, entwickelte Syntheseroute die Möglichkeit zur Iteration. So sind auch Polyole mit Alkohol-funktionen im wiederholten 1,3-Abstand zugänglich.

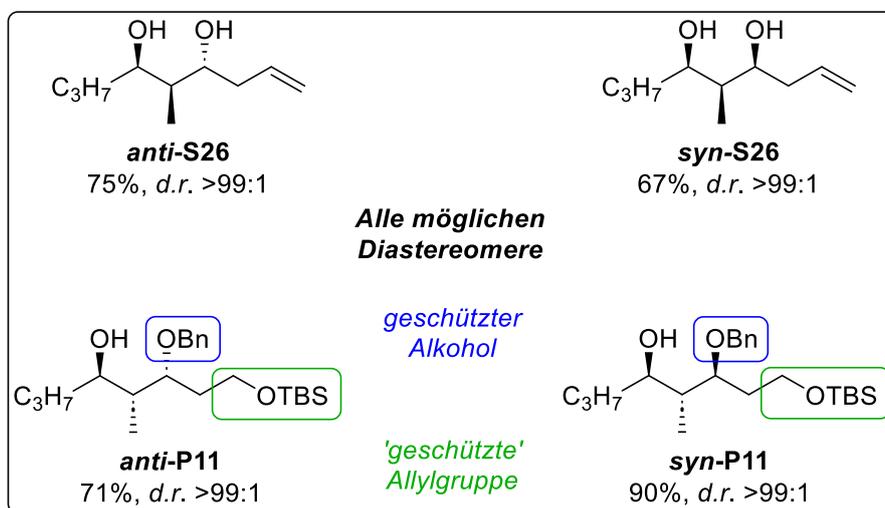


Abbildung 117: Synthese aller vier möglichen Diastereomere eines Polypropionat-Bausteins über Fluorid- und Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung.

Die Einführung einer Allylgruppe erlaubt hierbei eine Fortführung der Synthese, wobei jedoch aufgrund einer schlechten Verträglichkeit von Titanocenhydriden mit Doppelbindungen die Reihenfolge der Reduktions-Oxidations-Schritte angepasst werden musste. So wurde die oxidative Spaltung vorgezogen, wodurch ein leicht zu schützender Alkohol erhalten wurde. Dies ermöglichte es, alle Diastereomere eines Polypropionat-Bausteins zu synthetisieren

(Abbildung 117). Auch hier erlaubte die Verwendung einer enantioselektiven Epoxidierungsmethode, in diesem Fall der *Sharpless*-Epoxidierung, den Erhalt enantiomerenreiner Produkte. Die Produkte mit struktureller Retention der Konfiguration konnten mit sehr guten Ausbeuten und exzellenter Diastereoselektivität in geschützter Form erhalten werden. Insgesamt waren so alle vier Diastereomere mit den relativen Konfigurationen (*syn,syn*), (*syn,anti*), (*anti,syn*), und (*anti,anti*) zugänglich.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitsweise

Reaktionen, welche den Ausschluss von Sauerstoff und Feuchtigkeit erfordern, wurden unter *Schlenk*-Bedingungen, das heißt in zuvor ausgeheizten *Schlenk*-Kolben oder -Rohren unter Argon, durchgeführt. Feststoffe wurden entweder im Argon-Gegenstrom zugegeben oder in einer „Glovebox“ der Firma *MBraun* abgewogen und zugegeben. Flüssige Substanzen und Lösungsmittel wurden je nach Menge entweder mit Plastikspritzen mit Stahlkanülen oder Transferkanülen, welche zuvor mit Argon konditioniert wurden, überführt. Bei langsamer Zugabe größerer Volumina wurde die Spritzenpumpe LA-30 der Firma *Landgraf Labor-systeme HILL* oder bei wässrigen Lösungen die Peristaltikpumpe ISM 851 der Firma *ISMATEC* (Schlauchtyp Tygon R3607) verwendet. Lösungsmittel wurden mittels Rotationsverdampfern bei einer Badtemperatur von 40 °C entfernt.

5.2 Instrumente und Analytik

5.2.1 Chromatographie

Reaktionen wurden über Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel 60 F₂₅₄-Folien der Firma *Merck* kontrolliert. Die Detektion erfolgte mit einer UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 254 nm oder mit Hilfe der folgenden Färbereagenzien unter leichtem Erwärmen.

Seebach Färbereagenz: Molybdätosphorsäure (12.5 g), Cer^{IV}-sulfattetrahydrat (5.0 g), konz. Schwefelsäure (16.0 mL), Wasser (450 mL).

Kaliumpermanganat-Lsg.: Kaliumpermanganat (3.0 g), Kaliumcarbonat (20.0 g), Natronlauge (5%, 5.0 mL), Wasser (450 mL).

Die Reaktionsprodukte wurden über Flash-Säulenchromatographie auf Kieselgel 60 der Firma *Merck* (Korngröße 0.040–0.063 mm, 230-400 mesh, ASTM) als stationäre Phase aufgereinigt. Als Eluent wurden Lösungsmittelgemische aus Cyclohexan/Essigsäureethylester, Petrol-ether/Diethylether oder Pentan/Diethylether verwendet. Im Fall säureempfindlicher Verbindungen wurde dem jeweiligen Eluenten 1% Triethylamin zugemischt.

5.2.2 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse über chirale HPLC erfolgte durch *Andreas Schneider*. Für analytische chirale HPLC wurde eine analytische Hochdruckgradientenanlage der Azura-Serie der Firma *Knauer* mit Chiralpak IC-U Säulen (1.6 μm ; 100 x 3.0 mm) der Firma *Daicel Industries Ltd., Japan* verwendet.

5.2.3 Kernresonanz-Spektroskopie

Kernresonanz-Spektren wurden auf NMR-Spektrometern der Firma *Bruker* (*Bruker Avance I* 300 MHz (^1H -Basisfrequenz: 300.13 MHz), *Bruker Avance I* 500 MHz (^1H -Basisfrequenz: 499.13 MHz), *Bruker Avance III HD Ascend* 500 MHz (^1H -Basisfrequenz: 500.13 MHz), *Bruker Avance I* 400 MHz (^1H -Basisfrequenz: 400.13 MHz) und *Bruker Avance III HD Ascend* 700 MHz (^1H -Basisfrequenz: 700.41 MHz)) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (δ) werden in *parts per million* (ppm) angegeben, die Kopplungskonstanten (J) in Hertz. Als interner Standard wurden die in deuterierten Lösungsmitteln vorhandenen Spuren nicht- oder nur teilweise deuterierter Verbindungen (CHCl_3 in CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm; $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$ in C_6D_6 , $\delta = 7.16$ ppm) verwendet. In ^{13}C -NMR-Spektren wurde auf die Mitte der entsprechenden Lösungsmittelsignale (CDCl_3 , $\delta = 77.2$ ppm; C_6D_6 , $\delta = 128.1$ ppm) referenziert. ^2H -NMR-Spektren wurden in CHCl_3 aufgenommen, welchem geringe Mengen CDCl_3 als Referenz zugesetzt wurden.

Diastereomerenverhältnisse und Deuteriuminkorporationen wurden aus dem Verhältnis der Integrale im ^1H -NMR-Spektrum der Rohmischung bestimmt, aus Signalen, welche deutlich voneinander getrennt waren. Die Zuordnung der Diastereomere wurde durch Rückschlüsse auf bekannte Verbindungen getroffen. Überlappende Signale verschiedener Diastereomere sind mit einem Sternchen gekennzeichnet.

5.2.4 Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden mit dem FT-IR-ATR-Spektrometer Nicolet 380 der Firma *Thermo Scientific* gemessen. Die Angabe der Wellenzahlen ν erfolgt in ganzen Zahlen in der Einheit cm^{-1} .

5.2.5 Massenspektrometrie

Messungen mit Elektronenstoßionisation (EI, 70 eV Beschleunigungsspannung) unter fraktionierter Verdampfung wurden mit den Sektorfeldgeräten MAT 90 und MAT 95 XL der Firma *Thermo Finnigan* durchgeführt. Für die Elektronensprayionisation (ESI) wurde von einem Flugzeitspektrometer microTOF-Q der Firma *Bruker Daltonic* mit einer Kollisionsenergie von 8.0 eV Gebrauch gemacht. Das Spektrometer Orbitrap XL der Firma *Thermo Fisher Scientific* wurde für die chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI) verwendet. Das Verhältnis von Masse zu Ladung m/z wird ohne Einheit angegeben.

5.2.6 Polarimetrie

Die Messung der spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D^{20}$ enantiomerenangereicherter Verbindungen erfolgte mit dem Kreispolariometer MCP150 der Firma *Anton Paar*. Die Drehwerte wurden in DCM mit einer Konzentration von ca. 10 g/L gemessen.

5.3 Reagenzien und Lösungsmittel

5.3.1 Reagenzien

Kommerziell erhältliche Chemikalien wurden, wenn nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

PhSiH_3 Von der Firma *abcr* erworben und durch Kugelrohr-Destillation unter vermindertem Druck aufgereinigt; anschließend Entgasen durch drei „freeze-pump-thaw“-Zyklen und Lagerung unter Argon.

BenzylMgBr Von der Firma *TCl* erworben und ohne weitere Aufreinigung verwendet; Konzentrationsbestimmung durch Titration mit Salicylaldehydphenylhydrazon nach *Love*^[188] oder Synthese entsprechend der nachfolgenden Vorschrift.

5.3.2 Katalysatoren

$(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ ^[189] wurde gemäß einer Literaturvorschrift im Arbeitskreis synthetisiert, während Cp_2TiCl_2 von der Firma *Acros* oder *Thermo Fisher Scientific* erworben wurde. Der *D-Shi*-Katalysator^[34] wurde ebenfalls gemäß einer Literaturvorschrift im Arbeitskreis hergestellt.

5.3.3 BenzylMgBr-Lösung^[190]

Magnesiumspäne (5.83 g, 240 mmol, 6.00 Äq.) werden in einem mit Argon gespülten *Schlenk*-Rohr für zwei Tage trocken gerührt. Nach dieser Zeit ist das Magnesium fein verteilt. Die Magnesiumspäne werden mit trockenem Et₂O (10 mL) bedeckt und die Suspension wird auf 0 °C gekühlt. Eine Benzylbromid-Lösung (4.75 mL, 40.0 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Et₂O (40 mL) wird nun tropfenweise über einen Zeitraum von 2 h hinzugefügt. Das Rühren wird bei 0 °C für weitere 4 h fortgesetzt, bevor die Lösung über eine Filterkanüle in ein anderes *Schlenk*-Rohr überführt wird. Die Konzentration wird gemäß einer Literaturvorschrift von *Love*^[188] bestimmt.

5.3.4 Lösungsmittel

Lösungsmittel für die Verwendung in luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden entweder als trockene Lösungsmittel unter Argon kommerziell erworben oder entsprechend der folgenden Vorschriften absolutiert.

Tetrahydrofuran (THF)	Entweder Entnahme aus einer Lösungsmittelreinigungsanlage MB-SPS 800 der Firma <i>MBraun</i> im Argon-Gegenstrom oder Refluxieren über Natrium/Benzophenon und Destillation unter Argon unmittelbar vor Gebrauch.
1,4-Dioxan	Refluxieren über Natrium/Benzophenon und Destillation unter Argon unmittelbar vor Gebrauch oder kommerziell als extra trockenes Lösungsmittel von der Firma <i>Thermo Fisher Scientific</i> erworben.
Diethylether (Et ₂ O)	Entnahme aus einer Lösungsmittelreinigungsanlage MB-SPS 800 der Firma <i>MBraun</i> im Argon-Gegenstrom oder kommerziell als extra trockenes Lösungsmittel von der Firma <i>Thermo Fisher Scientific</i> erworben.
Dimethylformamid (DMF)	Entnahme aus einer Lösungsmittelreinigungsanlage MB-SPS 800 der Firma <i>MBraun</i> im Argon-Gegenstrom.
Dichlormethan (DCM)	Entnahme aus einer Lösungsmittelreinigungsanlage MB-SPS 800 der Firma <i>MBraun</i> im Argon-Gegenstrom.

5.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften

5.4.1 Benzylaktivierung und Hydro- / Deuteriosilylierung von Epoxiden (AAV I)

5.4.1.1 –mit RSiH_3 / RSiD_3 als terminales HAT-Reagenz (AAV Ia)^[96]

In einem trockenen *Schlenk*-Rohr wird das entsprechende Titanocendichlorid (0.05 mmol, 5 mol%) in frisch destilliertem THF (2 mL) vorgelegt. Dann wird BenzylMgBr (Lösung in Et_2O , 0.11 mmol, 11 mol%) hinzugefügt, was zu einem sofortigen Farbumschlag der Lösung von rot zu dunkelviolett führt. Anschließend wird PhSiH_3 (0.19 mL, 1.50 mmol, 1.50 Äq.), 4-Me₂N-C₆H₄SiH₃ (227 mg, 1.50 mmol, 1.50 Äq.) oder das entsprechende Deuteriosilan zugefügt. Nach kurzer Zeit schlägt die Farbe der Reaktionslösung zu grün um, was die Aktivierung des Katalysators anzeigt. Das Epoxid (1.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (4 mL) wird hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird bei der angegebenen Temperatur und Zeit gerührt. Der entstandene silylgeschützte Alkohol wird mit der angegebenen Entschützungsverfahren desilyliert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die wässrige und organische Phase getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 x 20 mL) extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet werden. Bei Verwendung von 4-Me₂N-C₆H₄SiH₃ wird zusätzlich mit 1M HCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wird der gewünschte Alkohol nach Reinigung durch Säulenchromatographie erhalten.

5.4.1.2 –mit PMHS als terminales HAT-Reagenz (AAV Ib)^[104]

In einem trockenen *Schlenk*-Rohr wird Cp_2TiCl_2 (12.4 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) in frisch destilliertem THF (2 mL) vorgelegt. Dann wird BenzylMgBr (Lösung in Et_2O , 0.11 mmol, 11 mol%) hinzugefügt. Dies führt zu einem sofortigen Farbumschlag der Lösung von rot zu dunkelviolett. Anschließend wird PhSiH_3 (0.81M in THF, 0.03 mL, 0.025 mmol, 2.5 mol%) zugefügt. Nach kurzer Zeit zeigt der Farbumschlag der Reaktionslösung zu grün die Aktivierung des Katalysators an. 1,4-Dioxan (4 mL), PMHS (0.24 mL, 4.00 mmol, 4.00 Äq.) und das Epoxid (1.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (2 mL) werden nacheinander hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei der angegebenen Temperatur und Zeit gerührt. Der entstandene silylgeschützte Alkohol wird mit der angegebenen Entschützungsverfahren desilyliert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die wässrige und die organische Phase getrennt. Die

wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet werden. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wird der gewünschte Alkohol nach Reinigung durch Säulenchromatographie erhalten.

Entschützungsverfahren A: Überführung mit THF (20 mL), wässrige NaOH-Lösung (25 mL, 2.0M), über Nacht, Rückfluss.

Entschützungsverfahren B: Überführung mit THF (20 mL), wässrige K₂CO₃-Lösung (25 mL, 25%), über Nacht, RT.

Entschützungsverfahren C: Überführung mit THF (20 mL), wässrige K₂CO₃-Lösung (25 mL, 25%), über Nacht, Rückfluss.

5.4.2 Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung von Epoxiden (AAV II)^[138,161]

In einem *Schlenk*-Rohr wird das Epoxid (1.00 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (4.0 mL) gelöst. Daraufhin wird unter Rühren Phenylsilan (433 mg, 0.49 mL, 4.00 mmol, 4.00 Äq.) hinzugefügt. Zuletzt wird eine TBAF-Lösung (1.0M in THF, 1.10 mL, 1.10 mmol, 1.10 Äq.) tropfenweise unter Gasentwicklung zugegeben und das Reaktionsgemisch für 48 h gerührt.

Anschließend wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von THF verdünnt und in einen Rundkolben überführt. Daraufhin wird tropfenweise unter Gasentwicklung NaOH-Lösung (2.0M in H₂O, 5.0 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaOH-Lösung (2.0M in H₂O, 3 x 20 mL) gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wird der gewünschte Alkohol nach Reinigung durch Säulenchromatographie erhalten.

5.4.3 Silyl-Schutzung (AAV III)

5.4.3.1 –mit Imidazol als Aktivierungsreagenz (AAV IIIa)

Zu einer Lösung des Alkohols (5.00 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem DMF (5.0 mL) wird bei 0°C Imidazol (851 mg, 12.5 mmol, 2.50 Äq.) hinzugefügt. Unter Rühren wird das entsprechende Silylchlorid (7.50 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für die angegebene

Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Et₂O (5.0 mL) verdünnt und die Mischung mit NaHCO₃-Lösung (10 mL) und Wasser (5 x 10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet werden. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wird der gewünschte silylgeschützte Alkohol nach Reinigung durch Säulenchromatographie erhalten.

5.4.3.2 –mit NEt₃ als Aktivierungsreagenz (AAV IIIb)

Zu einer Lösung des Alkohols (5.00 mmol, 1.00 Äq.) in DMF (5.0 mL) werden DMAP (305 mg, 2.50 mmol, 0.50 Äq.) und NEt₃ (911 mg, 9.00 mmol, 1.80 Äq.) gegeben. Die Mischung wird auf 0 °C gekühlt, bevor das entsprechende Silylchlorid (6.00 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für die angegebene Zeit gerührt wird. Nach Beendigung der Reaktion werden bei 0 °C eine HCl-Lösung (1.0M in H₂O, 5 mL) zugefügt und anschließend die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert, bevor die organische Phase mit NaHCO₃-Lösung (3 x 25 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet wird. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wird der gewünschte silylgeschützte Alkohol nach Reinigung durch Säulenchromatographie erhalten.

5.4.4 Benzyl-Schätzung (AAV IV)

NaH (60% in Mineralöl, 260 mg, 6.50 mmol, 1.30 Äq.) wird in trockenem DMF oder THF (5 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Der Alkohol (5.00 mmol, 1.00 Äq.) wird hinzugefügt und für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden TBAI (36.9 mg, 0.10 mmol, 0.02 Äq.) und BnBr (1.11 g, 6.50 mmol, 1.30 Äq.) in DMF oder THF (5 mL) nacheinander zugefügt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für die angegebene Zeit gerührt. Nach Beendigung der Reaktion werden ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) zugefügt und anschließend die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet werden. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wird der gewünschte benzylgeschützte Alkohol nach Reinigung durch Säulenchromatographie erhalten.

5.4.5 Wittig-Olefinierung von Acetophenonen (AAV V)

EtPPh₃Br (8.17 g, 22.0 mmol, 1.10 Äq.) wird in trockenem THF (40 mL) gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C wird *n*BuLi (2.5M in Hexan, 8.80 mL, 22.0 mmol, 1.10 Äq.) langsam hinzugefügt und die Mischung für 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird das entsprechende Acetophenon (20.0 mmol, 1.00 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für die angegebene Zeit gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. wässr. NH₄Cl-Lösung (40 mL) und Wasser (100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert, anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wird ein Überschuss an PE hinzugefügt, bis kein Feststoff mehr ausfällt. Der Filtration folgt eine erneute Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck, bevor das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt wird. Die gewünschten Olefine werden als Mischung von (*E*)- und (*Z*)-Isomeren erhalten. (*E*)- und (*Z*)-Isomere wurden durch Vergleich mit Literaturwerten identifiziert. Im Fall neuer Verbindungen wurde die (*E*)-Geometrie für das Isomer mit einem geringeren Unterschied der Verschiebungen zwischen benzyli-scher und homobenzyli-scher Methylgruppe im ¹³C-NMR angenommen. Diese Zuordnung basiert auf einem Vergleich mit Literaturwerten für diverse (*E*)- und (*Z*)- α,β -Dimethylstyrole.

5.4.6 Epoxidierung von Alkenen mit *m*CPBS (AAV VI)

Das Olefin (10.0 mmol, 1.00 Äq.) wird in DCM (100 mL) gelöst. Unter Rühren wird bei 0 °C *m*CPBS (70% in H₂O, 2.70 g, 11.0 mmol, 1.10 Äq.) portionsweise hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird durch Entfernen des Eisbades auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit DCM verdünnt, mit NaOH-Lösung (2.0M, 2 x 20 mL) gewaschen und anschließend die wässrige Phase mit DCM extrahiert (3 x 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

5.4.7 *Matteson*-Epoxidierung (AAV VII)^[177]

Das entsprechende Acetophenon (10 mmol, 1.00 Äq.) und 1,1-Dibromethan (1.00 mL, 2.07 g, 11.0 mmol, 1.10 Äq.) werden in THF (40 mL) vorgelegt. Die Lösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, bevor langsam *n*BuLi (2.5M in Hexan, 4.40 mL, 11.0 mmol, 1.10 Äq.) hinzugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, während eine langsame Erwärmung auf Raumtemperatur erfolgt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (20 mL) und Wasser (20 mL) beendet. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wird das gewünschte Epoxid nach Reinigung durch Säulenchromatographie erhalten.

5.4.8 Enantioselektive *Shi*-Epoxidierung (AAV VIII)^[34]

Zu einer Lösung des entsprechenden Olefins (5.00 mmol, 1.00 Äq.) in MeCN-DMM (1:2, 75 mL), werden eine Pufferlösung (0.05M $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ in $4 \cdot 10^{-4}\text{M}$ wässr. $\text{Na}_2(\text{EDTA})$, 50 mL), Tetrabutylammoniumbisulfat (0.075 g, 0.22 mmol, 0.04 Äq.) und *Shi*-Katalysator (0.387 g, 1.50 mmol, 0.30 Äq.) hinzugefügt. Nach Kühlung der Mischung auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, werden eine Oxon[®]- (4.25 g in 32.5 mL $4 \cdot 10^{-4}\text{M}$ wässr. $\text{Na}_2(\text{EDTA})$, 6.90 mmol, 1.38 Äq.) und K_2CO_3 -Lösung (0.89M in H_2O , 32.5 mL) parallel, tropfenweise über einen Zeitraum von 2 h bei dieser Temperatur hinzugegeben. Nach Rühren für die angegebene Zeit bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden PE (50 mL) und Wasser (50 mL) hinzugegeben. Die wässrige Phase wird mit PE (3 x 50 mL) extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet werden. Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck, gefolgt von einer Aufreinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie liefert das gewünschte Epoxid als *syn/anti*-Mischung. *anti*- und *syn*-Diastereomere wurden über ^{13}C -NMR-Spektroskopie bestimmt, in Analogie zur Zuordnung ihres entsprechenden Olefins. Das Isomer mit den ähnlicheren Verschiebungen der CH_3 -Gruppen wurde als *anti*-Isomer identifiziert

5.4.9 *Lemieux-Johnson-Oxidation und NaBH₄-Reduktion (AAV IX)*^[191]

Zu einer Lösung des Alkens (5.00 mmol, 1.00 Äq.) in Wasser (50 mL) und Et₂O (50 mL) wird NaIO₄ (6.42 g, 30.0 mmol, 6.00 Äq.) gegeben, bevor 15 min später K₂OsO₄·2H₂O (92.1 mg, 0.25 mmol, 0.05 Äq.) hinzugefügt wird. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt und anschließend durch langsame Zugabe von ges. Na₂SO₃-Lösung (25 mL) beendet. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt bevor der Rückstand in Methanol (25 mL) gelöst wird. Nach Kühlung auf 0 °C wird NaBH₄ (189 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 15 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (25 mL) beendet. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit DCM (3 x 25 mL) extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet werden. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wird der gewünschte Alkohol nach Reinigung durch Säulenchromatographie erhalten.

5.5 Epoxid-Hydrosilylierung mit „festem Wasserstoff“

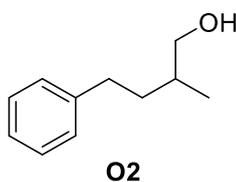
Das verwendete 4-Me₂N-C₆H₄SiH₃ (**S3**) wurde von *Sebastian Höthker* entsprechend Abbildung 73 analog zu 4-Me₂N-C₆H₄SiD₃ (**S4**) synthetisiert.

2-Methyl-4-phenylbutan-1-ol (**O2**)

Tabelle 2, Eintrag 4: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp₂TiCl₂ (6.2 mg, 24.9 μmol, 5 mol%), BenzylMgBr (1.45M in Et₂O, 0.04 mL, 58.0 μmol, 11 mol%), PhSiH₃ (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.43 Äq.) und Epoxid **E2** (82.3 mg, 0.51 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 9:1 bis 8:2) wurde Alkohol **O2** (76.1 mg, 0.46 mmol, 91%) mit Verunreinigungen durch den *Markovnikov*-Alkohol (6%) erhalten.

Tabelle 2, Eintrag 1: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp₂TiCl₂ (6.2 mg, 24.9 μmol, 5 mol%), BenzylMgBr (1.45M in Et₂O, 0.04 mL, 58.0 μmol, 11 mol%), 4-Me₂N-C₆H₄SiH₃ (114 mg, 0.75 mmol, 1.47 Äq.) und Epoxid **E2** (82.8 mg, 0.51 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 9:1 bis 8:2) wurde Alkohol **O2** (72.7 mg, 0.44 mmol, 87%) als blassgelbes Öl mit Verunreinigungen durch den *Markovnikov*-Alkohol (8%) erhalten.

Tabelle 2, Eintrag 5: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp₂TiCl₂ (6.2 mg, 24.9 μmol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.52M in Et₂O, 0.11 mL, 57.2 μmol, 11 mol%), PhSiH₃ (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **E2** (81.5 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (1.5 mL) und 1,4-Dioxan (1.5 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 9:1) wurde Alkohol **O2** (71.7 mg, 0.44 mmol, 87%) erhalten.



C₁₁H₁₆O

MW = 164.25

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 3H), 3.54 (dd, J = 10.5, 5.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 10.5, 6.3 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 13.7, 10.1, 5.6 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J = 13.7, 10.0, 6.3 Hz, 1H), 1.77 (dddd, J = 13.1, 10.0, 6.3, 5.2 Hz, 1H), 1.67 (dddd, J = 12.3, 7.8, 6.5, 3.3 Hz, 1H), 1.52 – 1.38 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

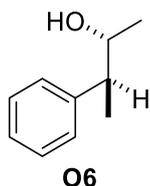
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 142.7, 128.5, 125.8, 68.3, 35.5, 35.1, 33.4, 16.6.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[192] Der *Markovnikov*-Alkohol wurde durch Integration eines zugehörigen Signals bei 1.30 ppm quantifiziert.^[193]

3-Phenylbutan-2-ol (O6)

Tabelle 3, Eintrag 1: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp₂TiCl₂ (6.2 mg, 24.9 μ mol, 5 mol%), BenzylMgBr (1.45M in Et₂O, 0.04 mL, 58.0 μ mol, 11 mol%), 4-Me₂N-C₆H₄SiH₃ (114 mg, 0.75 mmol, 1.50 Äq.) und Epoxid **E6** (74.5 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 9:1) wurde Alkohol **O6** (55.7 mg, 0.37 mmol, 74%, *d.r.* 80:20) erhalten.

Tabelle 3, Eintrag 2: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden (tBuC₅H₄)₂TiCl₂ (9.0 mg, 24.9 μ mol, 5 mol%), BenzylMgBr (1.45M in Et₂O, 0.04 mL, 58.0 μ mol, 11 mol%), 4-Me₂N-C₆H₄SiH₃ (114 mg, 0.75 mmol, 1.50 Äq.) und Epoxid **E6** (74.6 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 9:1) wurde Alkohol **O6** (58.6 mg, 0.39 mmol, 78%, *d.r.* 98:2) erhalten.



C₁₀H₁₄O

MW = 150.22

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 3.86 (dq, J = 7.5, 6.2 Hz, 1H), 2.69 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit dem Signal der Methylgruppe des Nebenisomers bei 1.10 ppm bestimmt.

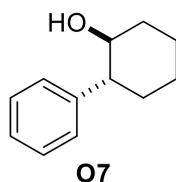
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 143.7, 128.8, 128.2, 126.9, 72.5, 48.1, 20.7, 18.0.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[194]

2-Phenylcyclohexan-1-ol (**O7**)

Tabelle 3, Eintrag 3: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (1.45M in Et_2O , 0.04 mL, 58.0 μmol , 11 mol%), 4-Me₂N-C₆H₄SiH₃ (114 mg, 0.75 mmol, 1.50 Äq.) und das entsprechende Epoxid (87.6 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 9:1) wurde Alkohol **O7** (65.9 mg, 0.37 mmol, 75%, *d.r.* > 98:2) erhalten.

Tabelle 3, Eintrag 4: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (1.45M in Et_2O , 0.04 mL, 58.0 μmol , 11 mol%), 4-Me₂N-C₆H₄SiH₃ (114 mg, 0.75 mmol, 1.50 Äq.) und das entsprechende Epoxid (87.5 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 9:1) wurde Alkohol **O7** (74.5 mg, 0.42 mmol, 85%, *d.r.* > 98:2) erhalten.



$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$

MW = 176.26

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.34 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 3H), 3.67 (td, J = 10.1, 4.3 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J = 13.1, 9.9, 3.5 Hz, 1H), 2.12 (ddt, J = 10.8, 4.6, 1.7 Hz, 1H), 1.87 (ddt, J = 11.2, 4.7, 2.1 Hz, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.63 – 1.29 (m, 5H).

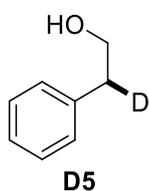
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 143.4, 128.9, 128.0, 127.0, 74.6, 53.4, 34.6, 33.5, 26.2, 25.2.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[195]

5.6 Titanocen-katalysierte Deuteriosilylierung^[96]

2-Phenylethan-2-*d*-1-ol (D5)

Abbildung 77: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (18.1 mg, 50.1 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.82M in Et_2O , 0.13 mL, 106.6 μmol , 11 mol%), 4-Me₂N-C₆H₄SiD₃ (232 mg, 1.50 mmol, 1.50 Äq.) und das entsprechende Epoxid (120.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (6 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO₂, CH bis CH/EE 9:1) wurde der deuterierte Alkohol **D5** (87.7 mg, 0.71 mmol, 71%, DI 98%) erhalten.



$\text{C}_8\text{H}_9\text{DO}$

MW = 123.17

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 3H), 3.86 (dt, J = 6.6, 1.0 Hz, 2H), 2.86 (ddt, J = 6.6, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 138.6, 129.2, 128.7, 126.6, 63.8, 39.0 (t, J = 19.5 Hz).

²H-NMR (77 MHz, CHCl₃, RT) δ / ppm = 2.88.

IR: ν / cm⁻¹ = 3319, 3062, 3027, 2929, 2878, 1604, 1496, 1451, 1188, 1070, 1025, 905, 739, 697, 587, 558, 490.

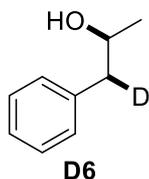
HRMS (EI, 70 eV): gefunden: 123.0792

berechnet: 123.0789 ($\text{C}_8\text{H}_9\text{DO}^{+\bullet} = [\text{M}]^{+\bullet}$)

1-Phenylpropan-1-*d*-2-ol (D6)

Abbildung 77: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (18.1 mg, 50.1 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.82M in Et_2O , 0.13 mL, 106.6 μmol , 11 mol%), 4-Me₂N-C₆H₄SiD₃ (232 mg, 1.50 mmol, 1.50 Äq.) und das entsprechende Epoxid (134.5 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (6 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO₂, CH bis

CH/EE 9:1) wurde der deuterierte Alkohol **D6** (91.9 mg, 0.67 mmol, 67%, *d.r.* 98:2, DI 97%) erhalten.



$C_9H_{11}DO$

MW = 137.20

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, RT) δ / ppm = 7.32 (tt, J = 6.9, 1.0 Hz, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 3H), 4.02 (qdt, J = 6.1, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 2.77 (dt, J = 4.3, 1.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 13.4, 8.0 Hz, 0H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$, RT) δ / ppm = 138.6, 129.5, 128.7, 126.6, 69.0, 45.6 (t, J = 19.5 Hz), 22.9.

2H -NMR (77 MHz, $CHCl_3$, RT) δ / ppm = 2.71.

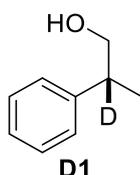
IR: ν / cm^{-1} = 3350, 3025, 2970, 2920, 1495, 1450, 1375, 1300, 1260, 1125, 1080, 1045, 1030, 955, 915, 900, 735, 670, 590, 490, 425.

HRMS (EI, 70 eV): gefunden: 137.0946

berechnet: 137.0945 ($C_9H_{11}DO^{+•} = [M]^{+•}$)

2-Phenylpropan-2-*d*-1-ol (D1)

Abbildung 77: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(tBuC_5H_4)_2TiCl_2$ (18.1 mg, 50.1 μ mol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.82M in Et_2O , 0.13 mL, 106.6 μ mol, 11 mol%), 4- $Me_2N-C_6H_4SiD_3$ (232 mg, 1.50 mmol, 1.50 Äq.) und das entsprechende Epoxid (134.4 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (6 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH bis CH/EE 9:1) wurde der deuterierte Alkohol **D1** (92.8 mg, 0.68 mmol, 68%, DI 97%) erhalten.



$C_9H_{11}DO$

MW = 137.20

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 3.71 (t, $J = 1.0$ Hz, 2H), 2.96 (h, $J = 6.9$ Hz, 0H), 1.41 (s, 1H), 1.28 (t, $J = 1.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 143.8, 128.8, 127.6, 126.8, 68.8, 42.1 (t, $J = 19.4$ Hz), 17.6.

IR: ν / cm^{-1} = 3323, 3060, 3025, 2961, 2872, 1604, 1494, 1446, 1380, 1279, 1174, 1067, 1026, 989, 932, 843, 755, 697, 596, 548, 529.

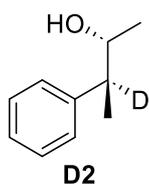
HRMS (EI, 70 eV): gefunden: 137.0947

berechnet: 137.0945 ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{DO}^{+\bullet} = [\text{M}]^{+\bullet}$)

3-Phenylbutan-3-*d*-2-ol (D2)

Abbildung 77: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (18.1 mg, 50.1 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.63M in Et_2O , 0.17 mL, 107.1 μmol , 11 mol%), 4-Me₂N-C₆H₄SiD₃ (232 mg, 1.50 mmol, 1.50 Äq.) und Epoxid **E6** (148.0 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (6 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1 bis 85:15) wurde der deuterierte Alkohol **D2** (129.1 mg, 0.85 mmol, 85%, *d.r.* 98:2, DI 98%) erhalten.

Abbildung 78: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (18.1 mg, 50.1 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.63M in Et_2O , 0.17 mL, 107.1 μmol , 11 mol%), 4-Me₂N-C₆H₄SiD₃ (232 mg, 1.50 mmol, 1.50 Äq.) und das enantiomerenreine Epoxid **E6** (148.3 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (6 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 9:1 bis 85:15) wurde der deuterierte Alkohol **D2** (129.2 mg, 0.85 mmol, 85%, *d.r.* 99:1, DI 98%, *e.r.* 95:5) erhalten.



$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{DO}$

MW = 151.23

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 3H), 3.85 (qt, $J = 6.2, 1.1$ Hz, 1H), 2.69 (p, $J = 7.2$ Hz, 0H), 1.46 (s, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 143.7, 128.7, 128.2, 126.9, 72.4, 47.6 (t, J = 19.7 Hz), 20.7, 17.9.

$^2\text{H-NMR}$ (77 MHz, CHCl_3 , RT) δ / ppm = 2.68.

IR: ν / cm^{-1} = 3405, 3025, 2970, 2930, 2875, 1495, 1445, 1375, 1260, 1180, 1105, 1075, 1020, 935, 910, 895, 770, 670, 545, 500.

HRMS (EI, 70 eV): gefunden: 151.1099

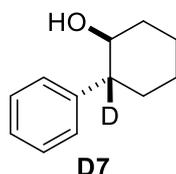
berechnet: 151.1102 ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{DO}^{+\bullet} = [\text{M}]^{+\bullet}$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.1^\circ$ (DCM, $c = 1.0$)

Der *e.r.* des Alkohols wurde durch $^{19}\text{F-NMR}$ Spektroskopie nach Veresterung mit (*S*)-MTPA-chlorid (CDCl_3 , 470 MHz, major: -71.4 ppm; minor: -71.6 ppm) bestimmt.

2-Phenylcyclohexan-2-*d*-1-ol (D7)

Abbildung 77: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (18.1 mg, 50.1 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.63M in Et_2O , 0.17 mL, 107.1 μmol , 11 mol%), 4- $\text{Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{SiD}_3$ (232 mg, 1.50 mmol, 1.50 Äq.) und das entsprechende Epoxid (174.4 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (6 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 8:2) wurde der deuterierte Alkohol **D7** (154.1 mg, 0.87 mmol, 87%, *d.r.* 98:2, DI 98%) erhalten.



$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{DO}$

MW = 177.27

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 2.42 (ddd, J = 13.3, 9.9, 3.6 Hz, 0H), 2.11 (dddd, J = 10.6, 4.6, 2.7, 1.5 Hz, 1H), 1.85 (dtd, J = 8.8, 5.2, 4.2, 2.3 Hz, 2H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.55 – 1.25 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 143.3, 128.9, 128.0, 127.0, 74.5, 52.8 (t, J = 19.3 Hz), 34.5, 33.3, 26.1, 25.2.

$^2\text{H-NMR}$ (77 MHz, CHCl_3 , RT) δ / ppm = 2.43.

IR: $\nu / \text{cm}^{-1} = 3305, 3055, 3025, 2930, 2850, 1600, 1490, 1445, 1340, 1310, 1250, 1120, 1075, 1050, 1030, 1010, 960, 900, 875, 845, 815, 770, 740, 695, 615, 580, 550, 520, 495, 445, 425.$

HRMS (EI, 70 eV): gefunden: 177.1258

berechnet: 177.1258 ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{DO}^{+} = [\text{M}]^{+}$)

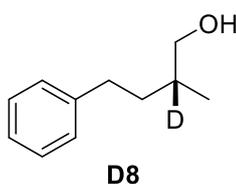
Smp.: 56 – 57 °C

2-Methyl-4-phenylbutan-2-*d*-1-ol (D8)

Abbildung 77: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden ($t\text{BuC}_5\text{H}_4$)₂TiCl₂ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.67M in Et₂O, 0.08 mL, 53.7 μmol , 11 mol%), 4-Me₂N-C₆H₄SiD₃ (116 mg, 0.75 mmol, 1.50 Äq.) und Epoxid **E2** (81.9 mg, 0.51 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) wurde der deuterierte Alkohol **D8** (75.2 mg, 0.46 mmol, 90%, DI 97%) erhalten.

Abbildung 77: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden ($t\text{BuC}_5\text{H}_4$)₂TiCl₂ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.70M in Et₂O, 0.08 mL, 56.0 μmol , 11 mol%), PhSiD₃ (0.11 mL, 0.77 mmol, 1.54 Äq.) und Epoxid **E2** (81.4 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1 bis 85:15) wurde der deuterierte Alkohol **D8** (75.6 mg, 0.46 mmol, 91%, DI 94%) erhalten.

In Anlehnung an **AAV Ia** wurden ($t\text{BuC}_5\text{H}_4$)₂TiCl₂ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.70M in Et₂O, 0.08 mL, 56.0 μmol , 11 mol%), PhSiD₃ (0.08 mL, 0.41 mmol, 0.81 Äq.) und Epoxid **E2** (81.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1 bis 85:15) wurde der deuterierte Alkohol **D8** (76.7 mg, 0.46 mmol, 93%, DI 93%) erhalten.



$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{DO}$

MW = 165.25

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.28 (td, J = 7.3, 1.4 Hz, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 3.54 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 13.7, 10.2, 5.6 Hz, 1H), 2.61 (ddd, J = 13.7, 10.1, 6.4 Hz, 1H), 1.76 (ddd, J = 13.4, 10.2, 6.4 Hz, 1H), 1.71 – 1.64 (m, 0H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 0.99 (t, J = 0.9 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 142.7, 128.5, 125.8, 68.2, 35.0 (t, J = 19.0 Hz) 35.0, 33.4, 16.5.

²H-NMR (77 MHz, CHCl₃, RT) δ / ppm = 1.67.

IR: ν / cm⁻¹ = 3330, 3025, 2920, 2860, 1605, 1495, 1455, 1430, 1380, 1260, 1130, 1030, 905, 740, 695, 580, 495, 435.

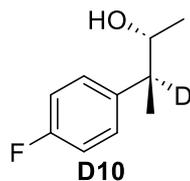
HRMS (EI, 70 eV): gefunden: 165.1258

berechnet: 165.1258 (C₁₁H₁₅DO⁺ = [M]⁺)

3-(4-Fluorophenyl)butan-3-*d*-2-ol (D10)

Abbildung 78: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden (*t*BuC₅H₄)₂TiCl₂ (18.1 mg, 50.1 μ mol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.63M in Et₂O, 0.17 mL, 107.1 μ mol, 11 mol%), 4-Me₂N-C₆H₄SiD₃ (232 mg, 1.50 mmol, 1.50 Äq.) und Epoxid **E14** (166.4 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (6 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) wurde der deuterierte Alkohol **D10** (155.6 mg, 0.92 mmol, 92%, *d.r.* 97:3, DI 98%, *e.r.* 95:5) erhalten.

In Anlehnung an **AAV Ia** wurden (*t*BuC₅H₄)₂TiCl₂ (18.1 mg, 50.1 μ mol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.63M in Et₂O, 0.17 mL, 107.1 μ mol, 11 mol%), 4-Me₂N-C₆H₄SiD₃ (232 mg, 1.50 mmol, 1.50 Äq.) und Epoxid **rac-E14** (166.4 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (6 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5 bis 9:1) wurde der deuterierte Alkohol **rac-D10** (147.6 mg, 0.87 mmol, 87%, *d.r.* 97:3, DI 98%) erhalten.

C₁₀H₁₁DFO

MW = 169.22

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.20 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 3.88 – 3.77 (m, 1H), 2.67 (p, *J* = 7.1 Hz, OH), 1.24 (t, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 161.8 (d, *J* = 244.6 Hz), 139.3 (d, *J* = 3.0 Hz), 129.5 (d, *J* = 7.8 Hz), 115.5 (d, *J* = 21.1 Hz), 72.4, 46.7 (t, *J* = 19.6 Hz), 20.8, 18.0.

²H-NMR (77 MHz, CHCl₃, RT) δ / ppm = 2.67.

IR: ν / cm⁻¹ = 3385, 2970, 2930, 2875, 1605, 1510, 1450, 1375, 1220, 1230, 1100, 1075, 1015, 900, 830, 730, 700, 545, 495.

HRMS (EI, 70 eV): gefunden: 154.0777

berechnet: 154.0773 (C₉H₉DFO⁺ = [M-CH₃]⁺)

[α]_D²⁰ = -16.2° (DCM, c = 1.0)

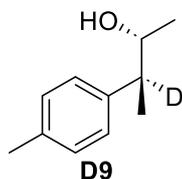
Der *e.r.* des Alkohols wurde durch ¹⁹F-NMR Spektroskopie nach Veresterung mit (*S*)-MTPA-chlorid (CDCl₃, 470 MHz, major: -71.3 ppm; minor: -71.5 ppm) bestimmt.

3-(*p*-Tolyl)butan-3-*d*-2-ol (D9)

Abbildung 78: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden (tBuC₅H₄)₂TiCl₂ (18.1 mg, 50.1 μmol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.63M in Et₂O, 0.17 mL, 107.1 μmol, 11 mol%), 4-Me₂N-C₆H₄SiD₃ (232 mg, 1.50 mmol, 1.50 Äq.) und Epoxid **E9** (162.7 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (6 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1) wurde der deuterierte Alkohol **D9** (154.2 mg, 0.93 mmol, 93%, *d.r.* 99:1, DI 99%, *e.r.* 95:5) erhalten.

In Anlehnung an **AAV Ia** wurden (tBuC₅H₄)₂TiCl₂ (18.1 mg, 50.1 μmol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.63M in Et₂O, 0.17 mL, 107.1 μmol, 11 mol%), 4-Me₂N-C₆H₄SiD₃ (232 mg, 1.50 mmol, 1.50 Äq.) und Epoxid **rac-E9** (162.8 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (6 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer modifizierten wässrigen Aufarbeitung, welche Waschen mit 1M

HCl-Lösung (20 mL) beinhaltet, und Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan/Et₂O 9:1 bis 85:15) wurde der deuterierte Alkohol **rac-D9** (105.9 mg, 0.64 mmol, 64%, *d.r.* 99:1, DI 99%) erhalten.



C₁₁H₁₅DO

MW = 165.25

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.14 (s, 4H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 2.64 (p, *J* = 7.2 Hz, 0H), 2.34 (s, 3H), 1.44 (s, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 140.6, 136.4, 129.5, 128.0, 72.5, 47.2 (t, *J* = 19.8 Hz), 21.1, 20.7, 18.0.

²H-NMR (77 MHz, CHCl₃, RT) δ / ppm = 2.64.

IR: ν / cm^{-1} = 3373, 2970, 2927, 2874, 1514, 1451, 1375, 1260, 1181, 1103, 1075, 1018, 919, 899, 817, 795, 731, 628, 587, 543, 515, 445, 417.

HRMS (APCI): gefunden: 148.1233

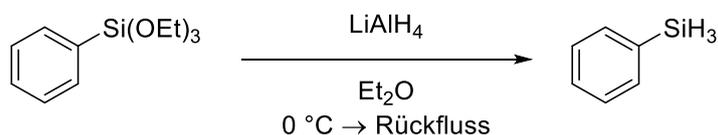
berechnet: 148.1231 (C₁₁H₁₄D⁺ = [M+H-H₂O]⁺)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.4^{\circ}$ (DCM, *c* = 1.0)

Der *e.r.* des Alkohols wurde durch ¹⁹F-NMR Spektroskopie nach Veresterung mit (*S*)-MTPA-chlorid (CDCl₃, 470 MHz, major: -71.3 ppm; minor: -71.6 ppm) bestimmt.

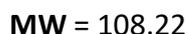
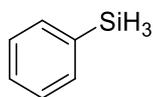
5.6.1 Synthese von Silanen

Phenylsilan



LiAlH₄ (3.80 g, 100.0 mmol, 2.00 Äq.) wurde in trockenem Et₂O (375 mL) gelöst, bevor bei 0 °C Triethoxyphenylsilan (12.01 g, 49.96 mmol, 1.00 Äq.) langsam hinzugefügt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Kugelrohrdestillation (250 mbar, 100 °C) wurde Phenyl-

silan (4.02 g, 37.1 mmol, 74%) als farblose Flüssigkeit erhalten. Anschließend wurde das Silan durch drei „freeze-pump-thaw“ Zyklen entgast und unter Argon bei Raumtemperatur gelagert.

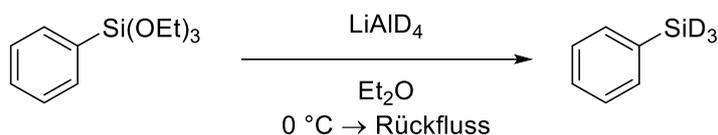


$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 4.22 (s, 3H).

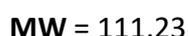
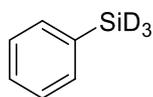
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 136.0, 130.0, 128.4, 128.3.

Die analytischen Daten stimmen mit denen von kommerziell erhältlichem Phenylsilan überein.

Phenylsilan- d_3



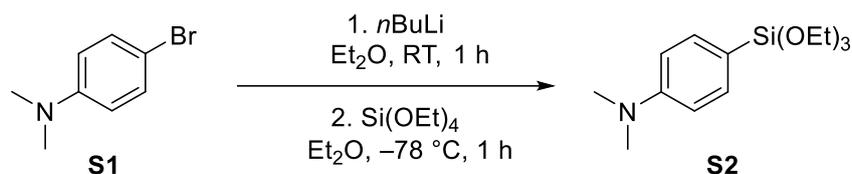
LiAlD_4 (2.18 g, 52.0 mmol, 1.30 Äq.) wurde in trockenem Et_2O (300 mL) gelöst, bevor bei 0 °C Triethoxyphenylsilan (9.61 g, 40.0 mmol, 1.00 Äq.) langsam hinzugefügt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Kugelrohrdestillation (250 mbar, 100 °C) wurde PhSiD_3 (3.01 g, 27.1 mmol, 68%) als farblose Flüssigkeit erhalten. Anschließend wurde das Silan durch drei „freeze-pump-thaw“ Zyklen entgast und unter Argon bei Raumtemperatur gelagert.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 4.20 (s, 0H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 136.0, 130.0, 128.4, 128.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[196]

***N,N*-Dimethyl-4-(triethoxysilyl)anilin (S2)**

Eine Mischung aus Et₂O (60 mL) und 4-Brom-*N,N*-dimethylanilin (**S1**) (12.01 g, 60.01 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem *Schlenk*-Kolben bei Raumtemperatur gerührt, bevor langsam *n*BuLi (2.5M in Hexan, 36.0 mL, 90.0 mmol, 1.50 Äq.) hinzugesetzt wurde. Nach Rühren für 1 h wurde die Mischung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und in einen zweiten *Schlenk*-Kolben, welcher Tetraethoxysilan (50.0 g, 240 mmol, 4.00 Äq.) in Et₂O (60 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ beinhaltetete, transferiert. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor EtOH (150 mL) hinzugefügt wurde und die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Anschließend wurde Wasser (100 mL) hinzugefügt, wobei ein weißer Feststoff ausfiel, welcher über Kieselgur abfiltriert wurde. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Aufreinigung des Rohprodukts durch Destillation (1 mbar, 130 °C) wurde *N,N*-Dimethyl-4-(triethoxysilyl)anilin (**S2**) (11.46 g, 40.43 mmol, 67%) erhalten.

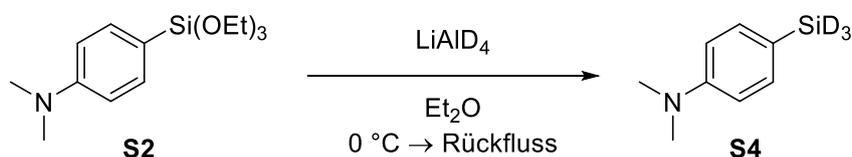
C₁₄H₂₅NO₃Si

MW = 283.44

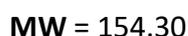
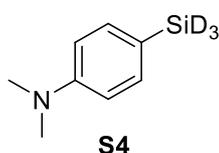
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.58 – 7.50 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.85 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H), 2.98 (s, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 151.9, 136.2, 115.7, 111.7, 58.6, 40.2, 18.4.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[197]

***N,N*-Dimethyl-4-(silyl-*d*₃)anilin (S4)**

LiAlD₄ (870 mg, 20.7 mmol, 1.10 Äq.) wurde in trockenem Et₂O (200 mL) gelöst, bevor bei 0 °C *N,N*-Dimethyl-4-(triethoxysilyl)anilin (**S2**) (5.34 g, 18.8 mmol, 1.00 Äq.) langsam hinzugefügt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der sich bildende farblose Feststoff wurde in Hexan (200 mL) aufgenommen und filtriert, wobei eine klare Lösung erhalten wurde. Nach erneuter Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde *N,N*-Dimethyl-4-(silyl-*d*₃)anilin (**S4**) (2.74 g, 17.8 mmol, 94%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.49 – 7.42 (m, 2H), 6.77 – 6.71 (m, 2H), 4.17 (s, 0H), 2.98 (s, 6H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 151.7, 137.1, 112.3, 40.3.

²⁹Si-NMR (99 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = -61.2 (hept, *J* = 30.1 Hz).

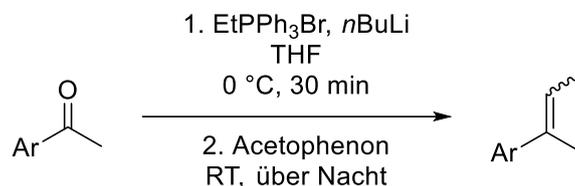
IR: ν / cm⁻¹ = 2928, 2802, 2343, 2143, 1598, 1542, 1514, 1444, 1353, 1227, 1205, 1116, 1062, 945, 805, 766, 683, 593, 544, 513, 466, 449, 418.

HRMS (APCI): gefunden: 155.1074

berechnet: 155.1078 (C₈H₁₁D₃NSi⁺ = [M+H]⁺)

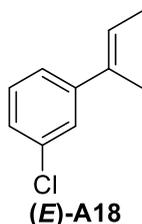
5.7 Synthese enantiomerenreiner *anti*-Markovnikov-Alkohole

5.7.1 Synthese der Olefine



1-(But-2-en-2-yl)-3-chlorobenzol (**A18**)

In Anlehnung an **AAV V** wurden *n*BuLi (2.5M in Hexan, 8.80 mL, 22.0 mmol, 1.10 Äq.), 1-(3-chlorophenyl)ethan-1-on (3.09 g, 20.0 mmol, 1.00 Äq.) und EtPPh₃Br (8.17 g, 22.0 mmol, 1.10 Äq.) in THF (40 mL) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, PE/Et₂O 99:1) wurde Olefin **A18** (2.64 g, 15.9 mmol, 79%, (*E*):(*Z*) 61:39) als farbloses Öl erhalten.

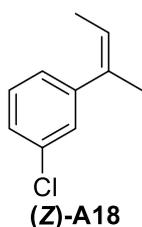


C₁₀H₁₁Cl

MW = 166.65

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.37 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.19* (m, 3H), 5.91 (qq, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 2.03* (sext, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.83 (dq, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 145.9, 134.5, 134.1, 129.3, 126.4, 125.8, 123.7, 122.7*, 15.4, 14.4.



C₁₀H₁₁Cl

MW = 166.65

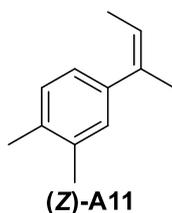
¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.31 – 7.19* (m, 3H), 7.10 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.61 (qq, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 2.03* (sext, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.62 (dq, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 143.8, 135.6, 133.9, 128.2, 126.5, 126.3, 123.8, 122.7*, 25.2, 14.9.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[104]

4-(But-2-en-2-yl)-1,2-dimethylbenzen (A11)

In Anlehnung an **AAV V** wurden $n\text{BuLi}$ (2.5M in Hexan, 8.80 mL, 22.0 mmol, 1.10 Äq.), 1-(3,4-dimethylphenyl)ethan-1-on (2.96 g, 20.0 mmol, 1.00 Äq.) und EtPPh_3Br (8.17 g, 22.0 mmol, 1.10 Äq.) in THF (40 mL) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/ Et_2O 99:1) wurde Olefin **A11** (2.53 g, 15.8 mmol, 79%, (E):(Z) 44:56) als farbloses Öl erhalten.

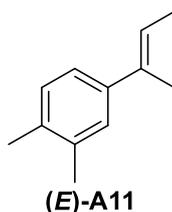


$\text{C}_{12}\text{H}_{16}$

MW = 160.26

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.20 – 7.03* (m, 2H), 7.02 – 6.91* (m, 1H), 5.83 (dddd, J = 8.4, 6.8, 5.4, 1.5 Hz, 1H), 2.31 – 2.24* (m, 6H), 2.02* (t, J = 1.5 Hz, 3H), 1.79 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 141.8, 136.7, 136.1, 134.7, 129.4, 129.3, 126.9, 123.0, 25.5, 19.9, 19.3, 14.9.



$\text{C}_{12}\text{H}_{16}$

MW = 160.26

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.20 – 7.03* (m, 2H), 7.02 – 6.91* (m, 1H), 5.54 (dddd, J = 8.5, 6.9, 5.4, 1.6 Hz, 1H), 2.31 – 2.24* (m, 6H), 2.02* (t, J = 1.5 Hz, 3H), 1.62 (dq, J = 6.9, 1.6 Hz, 3H).

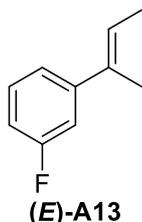
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 139.4, 136.1, 135.4, 134.6, 129.3, 125.5, 121.5, 121.1, 19.8, 19.5, 15.5, 14.3.

IR: $\nu / \text{cm}^{-1} = 2969, 2918, 2860, 1687, 1676, 1653, 1565, 1560, 1545, 1503, 1478, 1447, 1405, 1381, 1354, 1265, 1133, 995, 883, 829, 808, 735, 720, 614, 592, 580, 511.$

HRMS (APCI): gefunden: 161.1324
berechnet: 161.1325 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

1-(But-2-en-2-yl)-3-fluorobenzen (A13)

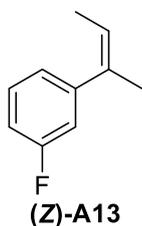
In Anlehnung an **AAV V** wurden *n*BuLi (2.5M in Hexan, 8.80 mL, 22.0 mmol, 1.10 Äq.), 1-(3-fluorophenyl)ethan-1-on (2.76 g, 20.0 mmol, 1.00 Äq.) und EtPPh₃Br (8.17 g, 22.0 mmol, 1.10 Äq.) in THF (40 mL) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, PE/Et₂O 99:1) wurde Olefin **A13** (1.52 g, 10.1 mmol, 51%, (*E*):(*Z*) 61:39) als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}$
MW = 150.20

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) $\delta / \text{ppm} = 7.14$ (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.06 (dt, $J = 10.9, 2.2$ Hz, 1H), $6.95 - 6.87$ (m, 2H), 5.90 (qd, $J = 6.8, 1.5$ Hz, 1H), 2.01^* (q, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.81 (dt, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) $\delta / \text{ppm} = 162.9$ (d, $J = 244.4$ Hz), 146.4 (d, $J = 7.4$ Hz), 134.5 (d, $J = 2.3$ Hz), 129.5 (d, $J = 8.4$ Hz), 123.6^* , 122.5 , 113.1 (d, $J = 21.2$ Hz), 112.4 (d, $J = 21.7$ Hz), $15.4, 14.3.$



$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}$
MW = 150.20

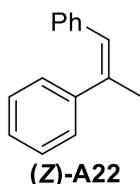
¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) $\delta / \text{ppm} = 7.32 - 7.27$ (m, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.0, 6.2$ Hz, 2H), 6.97 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 5.59 (qd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 2.01^* (q, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.60 (dt, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 162.7 (d, J = 245.2 Hz), 144.2 (d, J = 7.4 Hz), 135.7 (d, J = 1.9 Hz), 123.8 (d, J = 2.8 Hz), 123.6*, 121.1 (d, J = 2.6 Hz), 115.0 (d, J = 20.9 Hz), 113.2 (d, J = 21.0 Hz), 25.2, 14.8.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[198]

Prop-1-en-1,2-diylidibenzen (A22)

In Anlehnung an **AAV V** wurden $n\text{BuLi}$ (2.5M in Hexan, 8.80 mL, 22.0 mmol, 1.10 Äq.), Acetophenon (2.40 g, 20.0 mmol, 1.00 Äq.) und BenzylPPh₃Br (9.53 g, 22.0 mmol, 1.10 Äq.) in THF (40 mL) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/Et₂O 99:1 bis 98:2) wurde Olefin **A22** (1.28 g, 6.57 mmol, 33%, (*E*):(*Z*) 40:60) als farbloser Feststoff erhalten.

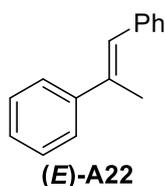


$\text{C}_{15}\text{H}_{14}$

MW = 194.28

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.34 – 7.25 (m, 3H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.16 – 7.05 (m, 3H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 142.3, 138.9, 137.7, 129.1, 128.6, 128.3*, 128.0, 127.0, 126.7, 126.2, 27.3.



$\text{C}_{15}\text{H}_{14}$

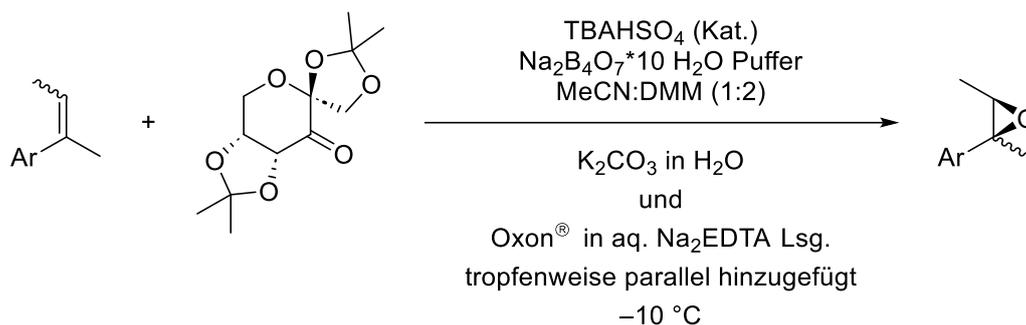
MW = 194.28

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 6H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 1H), 2.31 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 144.1, 138.5, 137.6, 129.3, 128.5, 128.3*, 127.9, 127.3, 126.6, 126.1, 17.6.

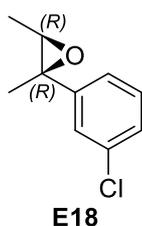
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[199]

5.7.2 Synthese der Epoxide



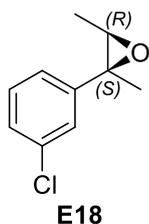
2-(3-Chlorophenyl)-2,3-dimethyloxiran (E18)

Abbildung 87: In Anlehnung an **AAV VIII** wurden eine Oxon[®]- (7.65 g in $4 \times 10^{-4}\text{M}$ wässr. $\text{Na}_2(\text{EDTA})$ (59 mL), 12.4 mmol, 1.38 Äq.) und K_2CO_3 -Lösung (7.20 g in Wasser (59 mL) 52.1 mmol, 5.79 Äq.) parallel, tropfenweise zu einer Lösung des Olefins **A18** (1.50 g, 9.00 mmol, 1.00 Äq.), Tetrabutylammoniumbisulfat (0.14 g, 0.40 mmol, 0.04 Äq.) und *D-Shi*-Katalysator (0.70 g, 2.70 mmol, 0.30 Äq.) in Acetonitril (45 mL), Dimethoxymethan (90 mL) und einer Boratpufferlösung (90 mL, 0.05M $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$ in $4 \times 10^{-4}\text{M}$ wässr. $\text{Na}_2(\text{EDTA})$) bei $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ über einen Zeitraum von 2 h gegeben. Nach Rühren der Reaktionsmischung über Nacht bei derselben Temperatur, Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/ Et_2O 97:3 + 1% NEt_3) wurde Epoxid **E18** (1.08 g, 5.89 mmol, 65%, *anti:syn* 77:23) als farblose Flüssigkeit erhalten.


 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}$
MW = 182.65

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.38* (dt, J = 5.2, 1.9 Hz, 1H), 7.07 – 6.99* (m, 2H), 6.86 – 6.79* (m, 1H), 2.47 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.99 (d, J = 5.4 Hz, 3H).

¹³**C-NMR** (101 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 145.8, 134.4, 129.5, 127.1, 125.5, 123.2, 61.8, 59.0, 16.6, 13.9.

C₁₀H₁₁ClO

MW = 182.65

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.38* (dt, *J* = 5.2, 1.9 Hz, 1H), 7.07 – 6.99* (m, 2H), 6.86 – 6.79* (m, 1H), 2.71 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.70 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 142.4, 134.1, 129.3, 127.2, 126.9, 124.7, 61.4, 60.5, 23.7, 14.0.

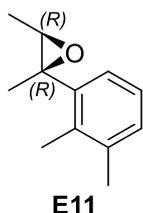
[α]_D²⁰ = +14.5° (DCM, *c* = 1.0).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[104]

2-(3,4-Dimethylphenyl)-2,3-dimethyloxiran (E11)

Abbildung 87: In Anlehnung an **AAV VIII** wurden eine Oxon®- (2.55 g in 4 x 10⁻⁴M wässr. Na₂(EDTA) (20 mL), 4.14 mmol, 1.38 Äq.) und K₂CO₃-Lösung (2.40 g in Wasser (20 mL), 17.4 mmol, 5.79 Äq.) parallel, tropfenweise zu einer Lösung des Olefins **A11** (480 mg, 3.00 mmol, 1.00 Äq.), Tetrabutylammoniumbisulfat (0.05 g, 0.13 mmol, 0.04 Äq.) und *D-Shi*-Katalysator (0.23 g, 0.90 mmol, 0.30 Äq.) in Acetonitril (15 mL), Dimethoxymethan (30 mL) und einer Boratpufferlösung (30 mL, 0.05M Na₂B₄O₇*10 H₂O in 4 x 10⁻⁴M wässr. Na₂(EDTA)) bei -10 °C über einen Zeitraum von 2 h gegeben. Nach Rühren der Reaktionsmischung für 23 h bei derselben Temperatur, Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, PE/Et₂O 97:3 + 1% NEt₃) wurde Epoxid **E11** (440 mg, 2.50 mmol, 83%, *anti:syn* 64:36) als farblose Flüssigkeit erhalten.

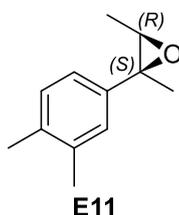
In Anlehnung an **AAV VII** wurden 1-(3,4-Dimethylphenyl)ethan-1-on (1.48 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.), *n*BuLi (2.50M in Hexan, 4.40 mL, 11.0 mmol, 1.10 Äq.) und 1,1-Dibromethan (1.00 mL, 11.0 mmol, 1.10 Äq.) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, PE/Et₂O 97:3 + 1% NEt₃) wurde Epoxid **rac-E11** (1.51 g, 8.56 mmol, 86%, *anti:syn* 74:26) als farblose Flüssigkeit erhalten.

C₁₂H₁₆O

MW = 176.26

¹H-NMR (499 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 7.24 – 7.12* (m, 2H), 6.99* (dd, *J* = 10.2, 7.7 Hz, 1H), 2.77 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.03* (t, *J* = 10.8 Hz, 6H), 1.50* (d, *J* = 16.3 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 141.2, 141.2, 136.1, 129.5, 126.4, 122.8, 61.8, 59.7, 19.4, 19.0*, 17.3, 14.1.

C₁₂H₁₆O

MW = 176.26

¹H-NMR (499 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 7.24 – 7.12* (m, 2H), 6.99* (dd, *J* = 10.2, 7.7 Hz, 1H), 2.88 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.03* (t, *J* = 10.8 Hz, 6H), 1.50* (d, *J* = 16.3 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 137.7, 137.7, 135.9, 134.9, 129.3, 124.2, 61.9, 60.5, 24.5, 19.4, 19.0*, 14.3.

IR: ν / cm⁻¹ = 2967, 2925, 1506, 1452, 1419, 1381, 1333, 1304, 1273, 1128, 1115, 1073, 1022, 996, 976, 876, 807, 752, 741, 715, 653, 609, 594, 573, 526, 494, 472, 446, 425.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 177.1273

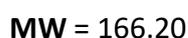
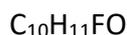
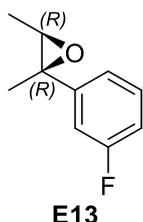
berechnet: 177.1274 (C₁₂H₁₇O⁺ = [M+H]⁺)

[α]_D²⁰ = +24.0° (DCM, c = 1.0).

2-(3-Fluorophenyl)-2,3-dimethyloxiran (E13)

Abbildung 87: In Anlehnung an **AAV VIII** wurden eine Oxon[®]- (7.65 g in 4 x 10⁻⁴M wässr. Na₂(EDTA) (59 mL), 12.4 mmol, 1.38 Äq.) und K₂CO₃-Lösung (7.20 g in Wasser (59 mL) 52.1 mmol, 5.79 Äq.) parallel, tropfenweise zu einer Lösung des Olefins **A13** (1.35 g, 9.00 mmol, 1.00 Äq.), Tetrabutylammoniumbisulfat (0.14 g, 0.40 mmol, 0.04 Äq.) und *D-Shi-*

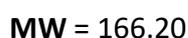
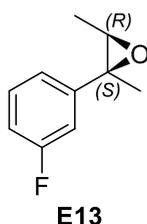
Katalysator (0.70 g, 2.70 mmol, 0.30 Äq.) in Acetonitril (45 mL), Dimethoxymethan (90 mL) und einer Boratpufferlösung (90 mL, 0.05M Na₂B₄O₇·10 H₂O in 4 x 10⁻⁴M wässr. Na₂(EDTA)) bei -10 °C über einen Zeitraum von 2 h gegeben. Nach Rühren der Reaktionsmischung über Nacht bei derselben Temperatur, Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, PE/Et₂O 97:3 + 1% NEt₃) wurde Epoxid **E13** (865 mg, 5.21 mmol, 58%, *anti:syn* 77:23) als farblose Flüssigkeit erhalten.



¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.31 – 7.27* (m, 1H), 7.12* (ddd, *J* = 7.9, 1.6, 1.0 Hz, 1H), 7.04* (ddd, *J* = 10.3, 2.6, 1.7 Hz, 1H), 6.94* (tdd, *J* = 8.4, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 2.91 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 163.2* (d, *J* = 245.5 Hz), 146.0 (d, *J* = 7.1 Hz), 130.0 (d, *J* = 8.2 Hz), 120.9 (d, *J* = 2.9 Hz), 114.2* (d, *J* = 21.2 Hz), 112.3 (d, *J* = 22.7 Hz), 62.8, 60.0 (d, *J* = 2.2 Hz), 17.3, 14.5.

¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = -113.1.



¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.31 – 7.27* (m, 1H), 7.12* (ddd, *J* = 7.9, 1.6, 1.0 Hz, 1H), 7.04* (ddd, *J* = 10.3, 2.6, 1.7 Hz, 1H), 6.94* (tdd, *J* = 8.4, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 3.17 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.99 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 162.8* (d, *J* = 245.9 Hz), 142.5 (d, *J* = 7.2 Hz), 129.8 (d, *J* = 8.2 Hz), 122.4 (d, *J* = 3.0 Hz), 114.2* (d, *J* = 19.4 Hz), 113.9 (d, *J* = 22.3 Hz), 62.3 (d, *J* = 2.1 Hz), 61.5, 24.3, 14.4.

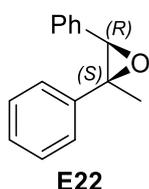
¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = -113.2.

$[\alpha]_D^{20} = +22.4^\circ$ (DCM, $c = 1.0$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[104]

2-Methyl-2,3-diphenyloxiran (E22)

In Anlehnung an **AAV VI** wurden Olefin **A22** (455 mg, 2.34 mmol, 1.00 Äq.) und *m*CPBS (70% in H₂O, 750 mg, 3.04 mmol, 1.30 Äq.) in DCM (12 mL) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, PE/Et₂O 97:3 + 1% NEt₃) wurde Epoxid **rac-E22** (467 mg, 2.22 mmol, 95%, *anti:syn* 42:58) erhalten.

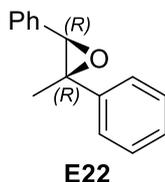


C₁₅H₁₄O

MW = 210.28

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.23 – 7.15 (m, 4H), 7.15 – 7.09 (m, 4H), 7.06 – 7.02 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 1.79 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 138.4, 135.6, 127.8, 127.6, 127.3, 127.1, 127.0, 126.5, 67.1, 65.6, 25.8.



C₁₅H₁₄O

MW = 210.28

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 6H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 1.48 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 142.3, 136.0, 128.5, 128.2, 127.7, 127.5, 126.5, 125.2, 66.1, 63.1, 16.7.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[200]

5.7.3 Stereoselektive Synthese der Alkohole

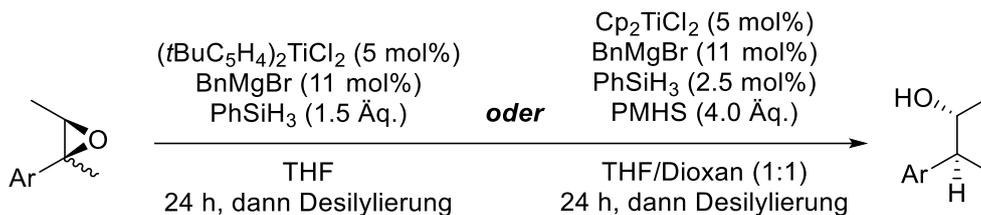
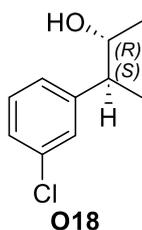
(2*R*,3*S*)-3-(3-Chlorophenyl)butan-2-ol (**O18**)

Abbildung 89: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.68M in Et_2O , 0.08 mL, 54.4 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **E18** (91.3 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 9:1) wurde Alkohol **O18** (76.0 mg, 0.41 mmol, 82%, *d.r.* 97:3, *e.r.* 98:2) als blassgelbes Öl erhalten.


 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}$
MW = 184.66

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.30 – 7.22 (m, 3H), 7.15 (dt, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 3.87 (dq, J = 7.3, 6.2 Hz, 1H), 2.69 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal einer Methylgruppe des Nebenisomers bei 1.09 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 143.6, 138.3, 128.8, 128.6, 127.6, 125.0, 72.4, 48.0, 21.5, 20.6, 18.0.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.8^\circ$ (DCM, $c = 1.0$).

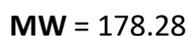
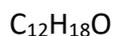
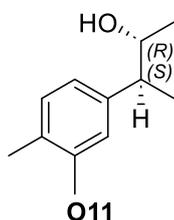
Der *e.r.* des Alkohols wurde durch $^{19}\text{F-NMR}$ Spektroskopie nach Veresterung mit (*S*)-MTPA-chlorid (CDCl_3 , 470 MHz, major: -71.2 ppm; minor: -71.5 ppm) bestimmt.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[104]

(2R,3S)-3-(3,4-Dimethylphenyl)butan-2-ol (O11)

Abbildung 89: In Anlehnung an **AAV Ib** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.69M in Et_2O , 0.08 mL, 55.2 μmol , 12 mol%), PhSiH_3 (0.81M in THF, 0.02 mL, 16.2 μmol , 3 mol%), PMHS (0.12 mL, 2.01 mmol, 4.02 Äq.) und Epoxid **E11** (88.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (2 mL) und 1,4-Dioxan (2 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 9:1) des Rohprodukts (*d.r.* 90:10) wurde Alkohol **O11** (65.1 mg, 0.37 mmol, 73%, *d.r.* > 99:1, *e.r.* 95:5) als blassgelbes Öl erhalten.

In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.68M in Et_2O , 0.08 mL, 54.4 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **rac-E11** (88.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei 45 °C gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 9:1) wurde Alkohol **rac-O11** (66.3 mg, 0.37 mmol, 74%, *d.r.* 94:6) als blassgelbes Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.15 – 7.07 (m, 1H), 7.02 – 7.00 (m, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 3.81 (dq, $J = 7.7, 6.2$ Hz, 1H), 2.60 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.25 – 1.22 (m, 6H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal einer Methylgruppe des Nebenisomers bei 1.10 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 141.1, 136.9, 135.1, 130.1, 129.5, 125.4, 72.6, 47.8, 20.8, 20.0, 19.5, 18.2.

IR: ν / cm^{-1} = 3387, 2969, 2925, 2880, 1505, 1450, 1375, 1256, 1167, 1141, 1096, 992, 980, 959, 901, 824, 732, 717, 600.

HRMS (APCI): gefunden: 161.1322

berechnet: 161.1325 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}^+ = [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$)

$[\alpha]_D^{20} = -32.8^\circ$ (DCM, $c = 1.0$).

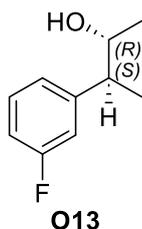
Der *e.r.* des Alkohols wurde durch ^{19}F -NMR Spektroskopie nach Veresterung mit (*S*)-MTPA-chlorid (CDCl_3 , 470 MHz, major: -71.3 ppm; minor: -71.7 ppm) bestimmt.

(2*R*,3*S*)-3-(3-Fluorophenyl)butan-2-ol (**O13**)

Abbildung 89: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden ($t\text{BuC}_5\text{H}_4$) $_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.68M in Et_2O , 0.08 mL, 54.4 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **E13** (83.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei 45 °C gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 9:1) wurde Alkohol **O13** (53.6 mg, 0.32 mmol, 64%, *d.r.* 95:5, *e.r.* 98:2) als blassgelbes Öl erhalten.

Abbildung 89: In Anlehnung an **AAV Ib** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.68M in Et_2O , 0.08 mL, 54.4 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.81M in THF, 0.02 mL, 16.2 μmol , 3 mol%), PMHS (0.12 mL, 2.01 mmol, 4.02 Äq.) und Epoxid **E13** (83.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (2 mL) und 1,4-Dioxan (2 mL) für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 9:1) konnte Alkohol **O13** aufgrund von Verunreinigungen durch Allylalkohol nicht sauber isoliert werden.

In Anlehnung an **AAV Ia** wurden ($t\text{BuC}_5\text{H}_4$) $_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.69M in Et_2O , 0.08 mL, 55.2 μmol , 12 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **rac-E13** (83.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 8:2) wurde Alkohol **rac-O13** (53.3 mg, 0.32 mmol, 63%, *d.r.* 96:4) als blassgelbes Öl erhalten.



$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FO}$

MW = 168.21

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.33 – 7.23 (m, 1H), 7.02 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 3.85 (dq, J = 7.3, 6.2 Hz, 1H), 2.69 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal einer Methylgruppe des Nebenisomers bei 1.09 ppm bestimmt.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 163.0 (d, J = 245.8 Hz), 146.4 (d, J = 6.7 Hz), 130.0 (d, J = 8.2 Hz), 123.8 (d, J = 2.8 Hz), 114.8 (d, J = 21.0 Hz), 113.6 (d, J = 21.0 Hz), 72.2, 47.7 (d, J = 1.7 Hz), 20.7, 17.8.

$[\alpha]_D^{20} = -27.7^\circ$ (DCM, $c = 1.0$).

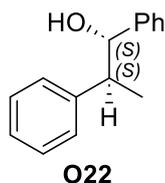
Der *e.r.* des Alkohols wurde durch ¹⁹F-NMR Spektroskopie nach Veresterung mit (*S*)-MTPA-chlorid (CDCl₃, 470 MHz, major: –71.3 ppm; minor: –71.5 ppm) bestimmt.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[104]

(1*S*,2*S*)-1,2-Diphenylpropan-1-ol (**O22**)

Abbildung 89: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden (*t*BuC₅H₄)₂TiCl₂ (9.0 mg, 24.9 μ mol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.69M in Et₂O, 0.08 mL, 55.2 μ mol, 12 mol%), PhSiH₃ (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **E22** (105.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (0.5 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 9:1) wurde Alkohol **O22** (85.5 mg, 0.40 mmol, 81%, *d.r.* 96:4, *e.r.* 95:5) als blassgelbes Öl erhalten.

In Anlehnung an **AAV Ia** wurden (*t*BuC₅H₄)₂TiCl₂ (9.0 mg, 24.9 μ mol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.68M in Et₂O, 0.08 mL, 54.4 μ mol, 11 mol%), PhSiH₃ (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **rac-E22** (105.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (0.5 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 9:1) wurde Alkohol **rac-O22** (73.0 mg, 0.34 mmol, 69%, *d.r.* 96:4) als blassgelbes Öl erhalten.

C₁₅H₁₆O

MW = 212.29

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.41 – 7.26 (m, 10H), 4.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.03 (dq, *J* = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal einer Methylgruppe des Nebenisomers bei 0.97 ppm bestimmt.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 143.5, 142.7, 128.8, 128.4, 128.2, 128.0, 127.1, 127.1, 79.8, 48.3, 18.5.

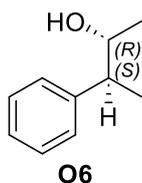
[α]_D²⁰ = –51.9° (DCM, *c* = 1.0).

Der *e.r.* des Alkohols wurde durch ¹⁹F-NMR Spektroskopie nach Veresterung mit (*S*)-MTPA-chlorid (CDCl₃, 470 MHz, major: –71.4 ppm; minor: –71.5 ppm) bestimmt.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[96]

(2*R*,3*S*)-3-Phenylbutan-2-ol (O6)

Abbildung 89: In Anlehnung an **AAV Ib** wurden Cp₂TiCl₂ (12.5 mg, 50.2 μmol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.69M in Et₂O, 0.16 mL, 110.4 μmol, 11 mol%), PhSiH₃ (0.81M in THF, 0.03 mL, 24.3 μmol, 3 mol%), PMHS (0.24 mL, 4.02 mmol, 4.02 Äq.) und Epoxid **E6** (148.2 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (4 mL) und 1,4-Dioxan (4 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 9:1) wurde Alkohol **O6** (145.5 mg, 0.97 mmol, 97%, *d.r.* 96:4, *e.r.* 94:6) als blassgelbes Öl erhalten.

C₁₀H₁₄O

MW = 150.22

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 3H) 3.85 (dq, *J* = 7.5 Hz, 6.2 Hz, 1H), 2.68 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal einer Methylgruppe des Nebenisomers bei 1.09 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 143.7, 128.8, 128.2, 126.9, 72.5, 48.1, 20.8, 18.0.

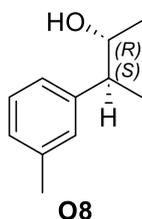
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.2^\circ$ (DCM, $c = 1.0$).

Der *e.r.* des Alkohols wurde durch $^{19}\text{F-NMR}$ Spektroskopie nach Veresterung mit (*S*)-MTPA-chlorid (CDCl_3 , 470 MHz, major: -71.4 ppm; minor: -71.6 ppm) bestimmt.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[96]

(2*R*,3*S*)-3-(*m*-Tolyl)butan-2-ol (**O8**)

Abbildung 89: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden ($t\text{BuC}_5\text{H}_4$) $_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.68M in Et_2O , 0.08 mL, 54.4 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **E8** (81.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 9:1) wurde Alkohol **O8** (41.1 mg, 0.25 mmol, 50%, *d.r.* 98:2, *e.r.* 98:2) als blassgelbes Öl erhalten.



$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$

MW = 164.25

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 3H), 3.86 (dq, $J = 7.7, 6.2$ Hz, 1H), 2.66 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal einer Methylgruppe des Nebenisomers bei 1.09 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 143.6, 138.3, 128.8, 128.6, 127.6, 125.0, 72.4, 48.0, 21.5, 20.6, 18.0.

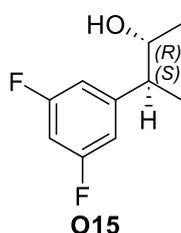
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.4^\circ$ (DCM, $c = 1.0$).

Der *e.r.* des Alkohols wurde durch $^{19}\text{F-NMR}$ Spektroskopie nach Veresterung mit (*S*)-MTPA-chlorid (CDCl_3 , 470 MHz, major: -71.4 ppm; minor: -71.6 ppm) bestimmt.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[104]

(2R,3S)-3-(3,5-Difluorophenyl)butan-2-ol (O15)

Abbildung 89: In Anlehnung an **AAV Ib** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.69M in Et_2O , 0.08 mL, 55.2 μmol , 12 mol%), PhSiH_3 (0.81M in THF, 0.02 mL, 16.2 μmol , 3 mol%), PMHS (0.12 mL, 2.01 mmol, 4.02 Äq.) und Epoxid **E15** (92.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (2 mL) und 1,4-Dioxan (2 mL) für 24 h bei 45 °C gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 9:1) wurde Alkohol **O15** (67.7 mg, 0.36 mmol, 73%, *d.r.* 96:4, *e.r.* 98:2) als blassgelbes Öl erhalten.



$$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}$$

$$\text{MW} = 186.20$$

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 6.82 – 6.74 (m, 2H), 6.68 (tt, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 2.68 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal einer Methylgruppe des Nebenisomers bei 1.10 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 163.2 (dd, $J = 248.2, 12.8$ Hz), 148.0 (t, $J = 8.5$ Hz), 111.0 (dd, $J = 18.9, 5.5$ Hz), 102.2 (t, $J = 25.3$ Hz), 72.1, 47.7, 21.1, 17.8.

$^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = –110.1.

IR: ν / cm^{-1} = 3368, 2974, 2934, 2881, 1624, 1594, 1452, 1379, 1310, 1255, 1217, 1165, 1114, 1075, 1036, 978, 936, 926, 903, 857, 838, 790, 724, 693, 673, 659, 609, 543, 511.

HRMS (APCI): gefunden: 169.0822

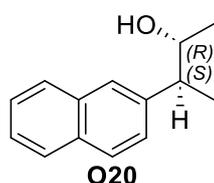
berechnet: 169.0823 ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_2^+ = [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.1^\circ$ (DCM, $c = 1.0$).

Der *e.r.* des Alkohols wurde durch $^{19}\text{F-NMR}$ Spektroskopie nach Veresterung mit (*S*)-MTPA-chlorid (CDCl_3 , 470 MHz, major: –71.1 ppm; minor: –71.4 ppm) bestimmt.

3-(Naphthalen-2-yl)butan-2-ol (O20)

In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.68M in Et_2O , 0.08 mL, 54.4 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **rac-E20** (99.9 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei 45 °C gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung, wurde ein Umsatz von nur 69% beobachtet. Aufreinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 9:1) ergab Alkohol **rac-O20** (61.2 mg, 0.31 mmol, 61%, *d.r.* 95:5) als blassgelbes Öl.



$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}$

MW = 200.28

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.85 – 7.79 (m, 3H), 7.71 – 7.68 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.96 (dq, J = 7.5, 6.1 Hz, 1H), 2.86 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal einer Methylgruppe des Nebenisomers bei 1.13 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 141.2, 133.7, 132.7, 128.5, 127.8, 127.8, 126.9, 126.3, 126.3, 125.7, 72.4, 48.3, 20.8, 18.1.

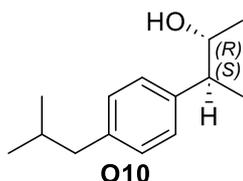
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[104]

(2R,3S)-3-(4-Isobutylphenyl)butan-2-ol (O10)

In Anlehnung an **AAV Ib** wurden Cp_2TiCl_2 (49.8 mg, 200.0 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.69M in Et_2O , 0.64 mL, 441.6 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.81M in THF, 0.12 mL, 97.2 μmol , 3 mol%), PMHS (0.96 mL, 16.1 mmol, 4.02 Äq.) und Epoxid **E10** (817.3 mg, 4.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (8 mL) und 1,4-Dioxan (8 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 9:1) des Rohprodukts (*d.r.* 97:3) wurde Alkohol **O10** (670.1 mg, 3.25 mmol, 81%, *d.r.* > 99:1, *e.r.* 95:5) als blassgelbes Öl erhalten.

In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (27.1 mg, 75.0 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.69M in Et_2O , 0.24 mL, 165.6 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.28 mL, 2.27 mmol,

1.50 Äq.) und Epoxid **rac-E10** (306.5 mg, 1.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (9 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs- methode **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 9:1) wurde Alkohol **rac-O10** (265.3 mg, 1.29 mmol, 86%, *d.r.* 98:2) als blassgelbes Öl erhalten.

C₁₄H₂₂O

MW = 206.33

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.16 – 7.13 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.82 (dq, *J* = 7.6, 6.2 Hz, 1H), 2.64 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.86 (dp, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal einer Methylgruppe des Nebenisomers bei 1.09 ppm bestimmt.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 142.8, 141.0, 139.8, 128.9, 128.6, 127.5, 127.3, 127.2, 72.6, 47.8, 20.9, 18.1.

IR: ν / cm⁻¹ = 3407, 2957, 2925, 2869, 1513, 1464, 1420, 1382, 1366, 1252, 1168, 1137, 1097, 1069, 1035, 1013, 995, 980, 959, 916, 848, 799, 742, 660, 599, 556, 501.

HRMS (APCI): gefunden: 189.1636

berechnet: 189.1638 (C₁₄H₂₁⁺ = [M+H-H₂O]⁺)

[α]_D²⁰ = -17.9° (DCM, c = 1.0).

Der *e.r.* des Alkohols wurde durch ¹⁹F-NMR Spektroskopie nach Veresterung mit (*S*)-MTPA-chlorid (CDCl₃, 470 MHz, major: -71.4 ppm; minor: -71.6 ppm) bestimmt.

(*S*)-3-(4-Isobutylphenyl)butan-2-on (**S5**)^[201]

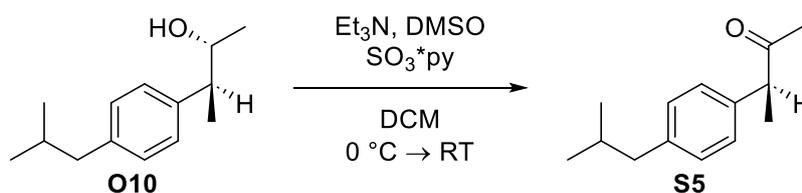
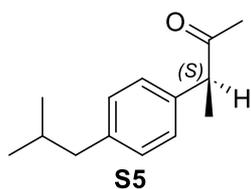


Abbildung 90: Et₃N (0.50 mL, 3.61 mmol, 7.20 Äq.) wurde zu einer Lösung des Alkohols **O10** (103.2 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in DMSO (0.50 mL, 7.04 mmol, 14.2 Äq.) und DCM (4.1 mL) hinzugefügt, bevor diese auf 0 °C gekühlt wurde. Bei dieser Temperatur wurde SO₃*py (320.0 mg, 2.01 mmol, 4.02 Äq.) portionsweise zugefügt und die Reaktionsmischung für 15 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung weitere 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor diese mit DCM (28 mL) verdünnt und in Eiswasser (28 mL) gegossen wurde. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit DCM (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 x 20 mL) und ges. NaCl-Lösung (2 x 20 mL) gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 95:5 bis 9:1) wurde Keton **S5** (94.3 mg, 0.46 mmol, 92%, *e.r.* 92:8) als blassgelbes Öl erhalten. Dieses wurde bei -20 °C gelagert, um Racemisierung zu verhindern.

Et₃N (0.50 mL, 3.61 mmol, 7.20 Äq.) wurde zu einer Lösung des Alkohols **rac-O10** (103.2 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in DMSO (0.50 mL, 7.04 mmol, 14.2 Äq.) und DCM (4.1 mL) hinzugefügt, bevor auf 0 °C gekühlt wurde. Bei dieser Temperatur wurde SO₃*py (320.0 mg, 2.01 mmol, 4.02 Äq.) portionsweise zugefügt und die Reaktionsmischung für 15 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung weitere 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor diese mit DCM (28 mL) verdünnt und in Eiswasser (28 mL) gegossen wurde. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit DCM (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 x 20 mL) und ges. NaCl-Lösung (2 x 20 mL) gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 95:5 bis 9:1) wurde Keton **rac-S5** (96.1 mg, 0.47 mmol, 94%) als blassgelbes Öl erhalten.



C₁₄H₂₀O

MW = 204.31

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 7.02 – 6.98 (m, 2H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 3.28 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 206.7, 140.6, 138.8, 129.9, 127.9, 53.4, 45.2, 30.4, 28.0, 22.5, 22.5, 17.6.

IR: ν / cm⁻¹ = 2956, 2928, 2870, 1715, 1513, 1465, 1420, 1366, 1354, 1165, 1067, 1020, 847, 800, 761, 629, 589, 563, 544.

HRMS (APCI): gefunden: 205.1588
 berechnet: 205.1597 (C₁₄H₂₁O⁺ = [M+H]⁺)

[α]_D²⁰ = +180.5° (DCM, c = 1.0).

HPLC: *DAICEL Chiralpak IC-U*, 1.6 μ m, 3.0 x 100 mm, *n*-Heptan:2-Propanol 98:2, Flussrate = 0.85 mL/min, Hauptisomer: t_R = 0.88 min (*S*), Nebenisomer: t_R = 0.99 min (*R*), *e.r.* 92:8.

5.8 Synthese von 1,3-Diolen mit Stereotriaden

5.8.1 Synthese der geschützten Epoxyalkohole

(*E*)-3-Methylhex-3-en-2-ol (S8)

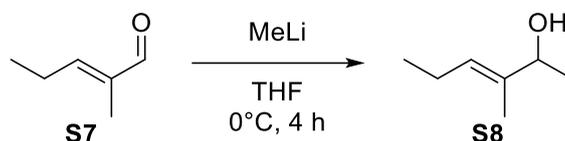


Abbildung 95: Zu einer Lösung des Aldehyds **S7** (6.85 mL, 5.89 g, 60.0 mmol, 1.00 Äq.) in THF (600 mL) wurde bei 0 °C MeLi (1.6M in Et₂O, 41.3 mL, 66.0 mmol, 1.10 Äq.) zugetropft und anschließend die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur für 4 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (80 mL) und Wasser (80 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase anschließend mit Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und dann die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (SiO₂, PE/Et₂O 9:1 bis PE/Et₂O 8:2) wurde Alkohol **S8** (5.65 g, 49.5 mmol, 83%) erhalten.



¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 5.38 (ddt, *J* = 8.3, 5.7, 1.3 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.01 (tdd, *J* = 10.3, 4.8, 2.0 Hz, 2H), 1.61 (q, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.50 (brs, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 137.9, 127.1, 73.5, 21.7, 20.9, 14.2, 11.4.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[202]

1-(3-Ethyl-2-methyloxiran-2-yl)ethan-1-ol (S11)

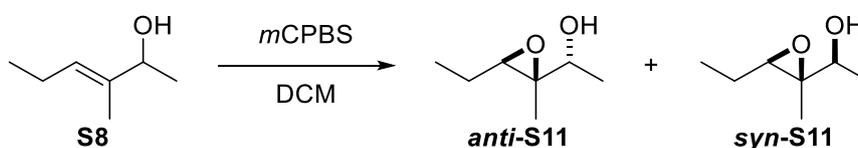
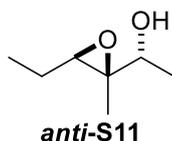


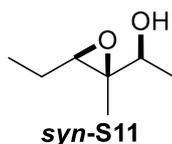
Abbildung 95: In Anlehnung an **AAV VI** wurden Olefin **S8** (5.62 g, 49.3 mmol, 1.00 Äq.) und *m*CPBS (70% in H₂O, 13.5 g, 54.2 mmol, 1.10 Äq.) in DCM für 3.5 h gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, PE/Et₂O 6:4) wurden die beiden diastereomeren Epoxyalkohole **anti-S11** (1.83 g, 14.1 mmol, 29%) und **syn-S11** (1.98 g, 15.2 mmol, 31%) erhalten.

C₇H₁₄O₂

MW = 130.19

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 3.77 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 1H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 68.6, 63.8, 60.2, 21.6, 18.5, 14.3, 10.6.

C₇H₁₄O₂

MW = 130.19

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 3.45 (dddd, *J* = 9.9, 6.5, 4.3, 1.2 Hz, 1H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 2.20 – 2.02 (m, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.51 (dq, *J* = 12.6, 7.7, 6.3 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 72.5, 64.2, 63.0, 21.6, 18.9, 11.3, 10.6.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[138]

tert-Butyl-(1-(3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)ethoxy)diphenylsilan (**anti-X1**)

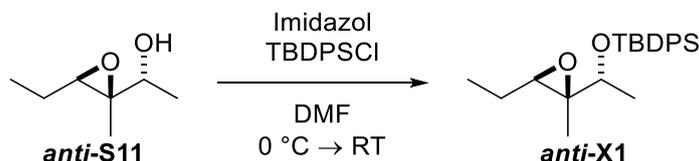
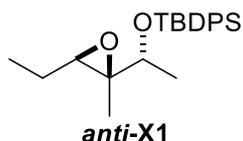


Abbildung 95: In Anlehnung an **AAV IIIa** wurden Epoxyalkohol **anti-S11** (421 mg, 3.23 mmol, 1.00 Äq.), Imidazol (550 mg, 8.07 mmol, 2.50 Äq.) und TBDPSCI (1.33 g, 4.84 mmol, 1.50 Äq.) in DMF (3.2 mL) für 3.5 h gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 99:1 bis 98:2) wurde der silylgeschützte Alkohol **anti-X1** (964 mg, 2.61 mmol, 81%) erhalten.

C₂₃H₃₂O₂Si

MW = 368.59

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.66 (ddd, *J* = 8.0, 3.7, 1.5 Hz, 4H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 4H), 3.30 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 6.9, 5.5 Hz, 1H), 1.49 – 1.33 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 136.0, 136.0, 134.3, 134.1, 129.9, 129.8, 127.7, 127.7, 74.3, 65.9, 62.8, 27.1, 21.9, 19.4, 19.2, 11.0, 10.8.

IR: ν / cm⁻¹ = 3072, 3050, 2967, 2933, 2858, 1472, 1462, 1428, 1389, 1373, 1362, 1333, 1293, 1189, 1103, 1073, 1007, 987, 954, 901, 875, 822, 778, 739, 689, 621, 613, 504, 485, 418.

HRMS (APCI): gefunden: 369.2245

berechnet: 369.2244 (C₂₃H₃₃O₂Si⁺ = [M+H]⁺)

tert-Butyl-(1-(3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)ethoxy)diphenylsilan (*syn*-X1)

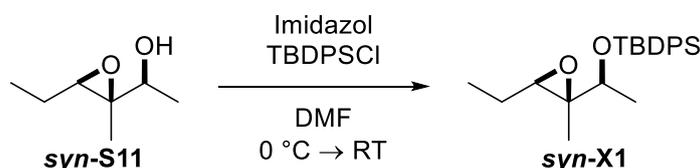
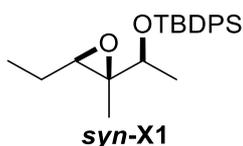


Abbildung 95: In Anlehnung an **AAV IIIa** wurden Epoxyalkohol **syn-S11** (474 mg, 3.64 mmol, 1.00 Äq.), Imidazol (620 mg, 9.10 mmol, 2.50 Äq.) und TBDPSCI (1.50 g, 5.46 mmol, 1.50 Äq.) in DMF (3.6 mL) für 3.5 h gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 99:1 bis 98:2) wurde der silylgeschützte Alkohol **syn-X1** (1.12 g, 3.02 mmol, 83%) erhalten.

C₂₃H₃₂O₂Si

MW = 368.59

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.71 (ddt, *J* = 14.3, 6.7, 1.5 Hz, 4H), 7.46 – 7.33 (m, 6H), 3.45 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 1H), 1.51 – 1.41 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 136.2, 136.0, 134.9, 133.7, 129.7, 129.6, 127.6, 127.6, 75.1, 64.6, 62.0, 27.1, 21.6, 20.4, 19.6, 11.5, 10.6.

IR: ν / cm^{-1} = 2969, 2931, 2858, 1472, 1462, 1428, 1389, 1370, 1294, 1257, 1189, 1138, 1102, 1075, 1040, 1009, 979, 907, 875, 822, 776, 739, 689, 613, 558, 522, 504, 485.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 369.2241

berechnet: 369.2244 ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

tert-Butyl(1-(3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)ethoxy)dimethylsilan (*anti*-X2)

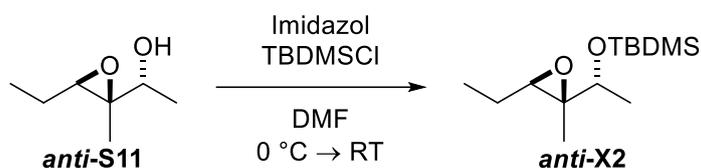
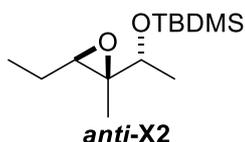


Abbildung 95: In Anlehnung an **AAV IIIa** wurden Epoxyalkohol ***anti*-S11** (651 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.), Imidazol (851 mg, 12.5 mmol, 2.50 Äq.) und TBDMSCI (1.13 g, 7.50 mmol, 1.50 Äq.) in DMF (5.0 mL) für 2.5 h gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 99:1 bis 98:2) wurde der silylgeschützte Alkohol ***anti*-X2** (924 mg, 3.78 mmol, 76%) erhalten.



$\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$

MW = 244.45

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 3.37 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.68 – 1.56 (m, 1H), 1.54 – 1.41 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 73.0, 64.7, 63.1, 25.9, 21.9, 19.6, 18.2, 11.4, 10.7, -4.5, -4.6.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[203]

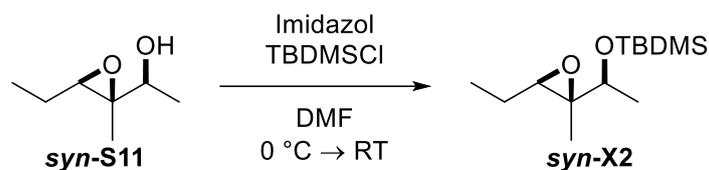
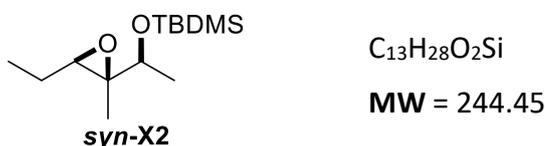
tert-Butyl(1-(3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)ethoxy)dimethylsilan (*syn*-X2)

Abbildung 95: In Anlehnung an **AAV IIIa** wurden Epoxyalkohol ***syn*-S11** (650 mg, 4.99 mmol, 1.00 Äq.), Imidazol (851 mg, 12.5 mmol, 2.51 Äq.) und TBDMSCl (1.13 g, 7.50 mmol, 1.50 Äq.) in DMF (5.0 mL) für 2.5 h gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 99:1 bis 98:2) wurde der silylgeschützte Alkohol ***syn*-X2** (919 mg, 3.76 mmol, 76%) erhalten.



¹H-NMR (499 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 3.28 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.36 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.48 – 1.36 (m, 1H), 1.30 – 1.22 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.05 – 1.02 (m, 12H), 0.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.14 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 75.2, 63.6, 61.7, 26.1, 21.8, 20.8, 18.4, 10.9, 10.7, –4.3, –4.9.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[203]

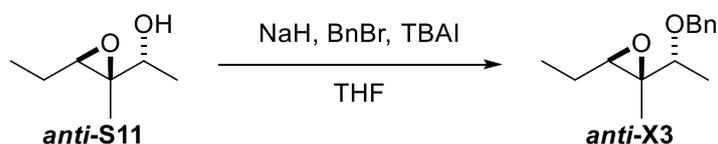
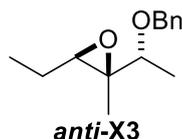
2-(1-(Benzyloxy)ethyl)-3-ethyl-2-methyloxiran (*anti*-X3)

Abbildung 95: In Anlehnung an **AAV IV** wurden Epoxyalkohol ***anti*-S11** (456 mg, 3.50 mmol, 1.00 Äq.), NaH (60% in Mineralöl, 140 mg, 3.50 mmol, 1.00 Äq.), Tetrabutylammoniumiodid (12.9 mg, 0.035 mmol, 0.01 Äq.) und Benzylbromid (0.46 mL, 659 mg, 3.85 mmol, 1.10 Äq.) in THF (14 mL) für 3 h gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 97:3 bis 95:5) wurde der benzylgeschützte Alkohol ***anti*-X3** (565 mg, 2.56 mmol, 73%) erhalten.

C₁₄H₂₀O₂

MW = 220.31

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.14 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.79 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.71 – 1.47 (m, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 6H), 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 138.7, 128.5, 127.7, 127.7, 79.1, 71.2, 65.3, 61.3, 21.9, 16.6, 11.4, 10.6.

IR: ν / cm⁻¹ = 2971, 2936, 2875, 1496, 1455, 1373, 1290, 1255, 1205, 1088, 1073, 1027, 966, 888, 825, 735, 613, 466.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 243.1353

berechnet: 243.1356 (C₁₄H₂₀O₂Na⁺ = [M+Na]⁺)

2-(1-(Benzyloxy)ethyl)-3-ethyl-2-methyloxiran (*syn*-X3)

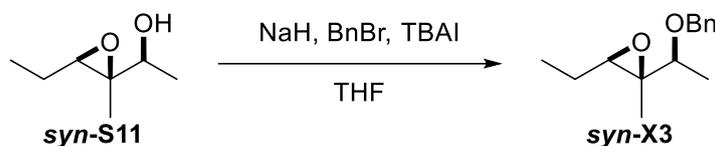
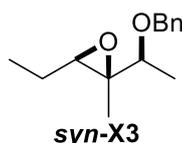


Abbildung 95: In Anlehnung an **AAV IV** wurden Epoxyalkohol **syn-S11** (456 mg, 3.50 mmol, 1.00 Äq.), NaH (60% in Mineralöl, 140 mg, 3.50 mmol, 1.00 Äq.), Tetrabutylammoniumiodid (12.9 mg, 0.035 mmol, 0.01 Äq.) und Benzylbromid (0.46 mL, 659 mg, 3.85 mmol, 1.10 Äq.) in THF (14 mL) für 3 h gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 97:3 bis 95:5) wurde der benzylgeschützte Alkohol **syn-X3** (611 mg, 2.77 mmol, 79%) erhalten.

C₁₄H₂₀O₂

MW = 220.31

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.40 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.15 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.72 – 1.48 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 138.9, 128.4, 127.8, 127.6, 80.3, 71.3, 63.5, 60.3, 21.5, 18.1, 11.0, 10.6.

IR: ν / cm^{-1} = 2971, 2936, 2875, 1496, 1453, 1375, 1357, 1293, 1255, 1207, 1103, 1042, 1027, 1009, 961, 892, 868, 845, 824, 735, 613, 562, 550, 468, 406.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 243.1353
berechnet: 243.1356 ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}^+ = [\text{M}+\text{Na}]^+$)

(*E*)-2,4-Dimethylhept-4-en-3-ol (**S9**)

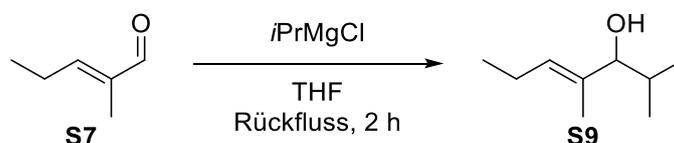


Abbildung 95: Aldehyd **S7** (6.85 mL, 5.89 g, 60.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem THF (600 mL) gelöst, bevor langsam *iPrMgCl* (2.0M in THF, 39.0 mL, 78.0 mmol, 1.30 Äq.) hinzugegeben wurde. Nach Erhitzen des Reaktionsgemisches unter Rückfluss über einen Zeitraum von 2 h wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (30 mL) bei 0 °C beendet. Anschließend wurde die wässrige Phase abgetrennt und mit Et_2O (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und darauffolgender Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/ Et_2O 95:5 bis 9:1) wurde Alkohol **S9** (7.69 g, 54.1 mmol, 90%) als farblose Flüssigkeit erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 5.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 2H), 1.75 (ddt, J = 13.3, 8.1, 6.7 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.51 – 1.40 (m, 1H), 0.99 – 0.94 (m, 6H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 135.9, 129.7, 84.3, 31.2, 20.9, 19.6, 18.8, 14.2, 11.2.

1-(3-Ethyl-2-methyloxiran-2-yl)-2-methylpropan-1-ol (S12)

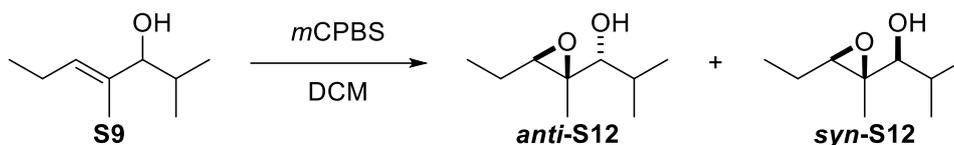


Abbildung 95: In Anlehnung an **AAV VI** wurden Olefin **S9** (7.69 g, 54.1 mmol, 1.00 Äq.) und *m*CPBS (70% in H₂O, 17.3 g, 70.3 mmol, 1.30 Äq.) in DCM über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, PE/Et₂O 8:2) wurden die beiden diastereomeren Epoxyalkohole **anti-S12** (3.00 g, 19.0 mmol, 35%) und **syn-S12** (4.22 g, 26.7 mmol, 49%) erhalten.



¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 3.50 (d, *J* = 3.6, 1H), 3.04 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.87 (ddq, *J* = 10.5, 6.9, 3.5 Hz, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.60 – 1.51 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.08 – 1.03 (m, 6H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 76.7, 62.4, 60.6, 29.9, 21.6, 20.4, 15.9, 15.0, 10.7.

IR: ν / cm⁻¹ = 3473, 2968, 2936, 2877, 1461, 1384, 1365, 1248, 1177, 1141, 1013, 979, 962, 911, 886, 830, 801, 758, 717, 636, 579, 467.

HRMS (APCI): gefunden: 159.1380
berechnet: 159.1380 (C₉H₁₉O₂⁺ = [M+H]⁺)



¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 2.79 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 9.1, 3.4 Hz, 1H), 2.17 – 2.12 (m, 1H), 1.74 (ddt, *J* = 15.9, 13.5, 6.7 Hz, 1H), 1.64 (dq, *J* = 14.1, 7.6, 6.6 Hz, 1H), 1.59 – 1.49 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 83.3, 64.7, 63.4, 31.0, 21.6, 19.4, 19.0, 11.0, 10.5.

IR: ν / cm⁻¹ = 3450, 2968, 2876, 1464, 1385, 1317, 1286, 1253, 1171, 1111, 1053, 1034, 996, 961, 942, 906, 881, 821, 773, 718, 633, 587, 495, 469.

HRMS (APCI): gefunden: 159.1380
 berechnet: 159.1380 ($C_9H_{19}O_2^+ = [M+H]^+$)

Die Zuordnung der Diastereomere erfolgte entsprechend der für die Epoxide **syn-** und **anti-S11**.

tert-Butyl(1-(3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)-2-methylpropoxy)diphenylsilan
 (**anti-X5**)

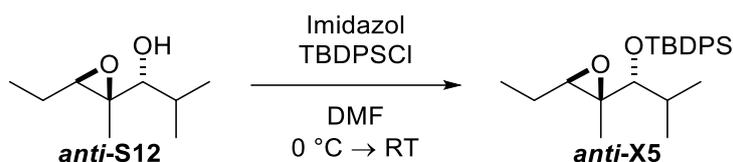
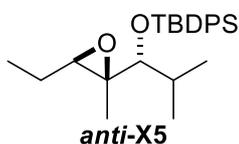


Abbildung 95: In Anlehnung an **AAV IIIa** wurden Epoxyalkohol **anti-S12** (793 mg, 5.01 mmol, 1.00 Äq.), Imidazol (851 mg, 12.5 mmol, 2.50 Äq.) und TBDPSCI (2.06 g, 7.50 mmol, 1.50 Äq.) in DMF (5.0 mL) für 5 Tage gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 99:1 bis 98:2) wurde der silylgeschützte Alkohol **anti-X5** (743 mg, 1.87 mmol, 37%) erhalten.



$C_{25}H_{36}O_2Si$
MW = 396.65

1H -NMR (499 MHz, C_6D_6 , RT) δ / ppm = 7.83 – 7.75 (m, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 6H), 3.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 8.1, 3.8$ Hz, 1H), 1.97 (dq, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (126 MHz, C_6D_6 , RT) δ / ppm = 136.7, 136.6, 134.6, 134.5, 130.0, 129.9, 127.8, 83.4, 62.9, 61.5, 32.8, 27.6, 21.8, 20.0, 19.9, 19.5, 13.2, 11.2.

IR: ν / cm^{-1} = 3072, 2963, 2933, 2858, 1590, 1472, 1427, 1388, 1261, 1187, 1110, 1068, 999, 937, 913, 887, 840, 820, 739, 700, 622, 611, 581, 504, 486, 426.

HRMS (APCI): gefunden: 397.2555
 berechnet: 397.2557 ($C_{25}H_{37}O_2Si^+ = [M+H]^+$)

tert-Butyl(1-(3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)-2-methylpropoxy)diphenylsilan
(*syn*-X5)

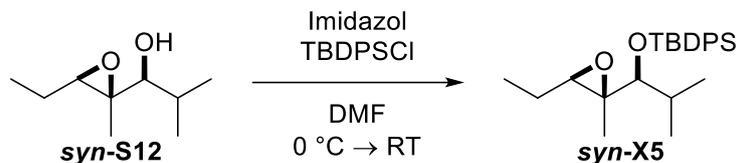


Abbildung 95: In Anlehnung an **AAV IIIa** wurden Epoxyalkohol ***syn*-S12** (793 mg, 5.01 mmol, 1.00 Äq.), Imidazol (851 mg, 12.5 mmol, 2.50 Äq.) und TBDPSCI (2.06 g, 7.50 mmol, 1.50 Äq.) in DMF (5.0 mL) für 5 Tage gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 99:1 bis 98:2) wurde der silylgeschützte Alkohol ***syn*-X5** (1.49 g, 3.76 mmol, 75%) erhalten.



¹H-NMR (499 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 8.00 – 7.94 (m, 2H), 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 6H), 2.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 6.6, 5.8 Hz, 1H), 1.71 (dp, *J* = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 0.80 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 137.1, 136.7, 135.3, 133.8, 129.9, 129.7, 127.7, 127.7, 86.4, 62.9, 62.3, 33.5, 27.7, 21.8, 20.8, 20.4, 19.0, 12.0, 10.7.

IR: ν / cm⁻¹ = 3055, 2960, 2929, 2856, 1969, 1473, 1427, 1387, 1361, 1256, 1111, 1070, 1045, 1028, 999, 941, 921, 886, 862, 835, 821, 810, 742, 701, 688, 608, 513, 494, 486, 470.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 397.2559
berechnet: 397.2557 (C₂₅H₃₇O₂Si⁺ = [M+H]⁺)

2-(1-(Benzyloxy)-2-methylpropyl)-3-ethyl-2-methyloxiran (*anti*-X6)

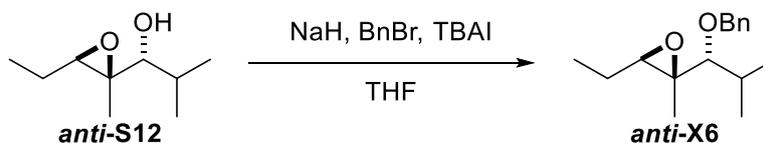
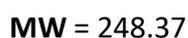
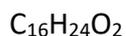
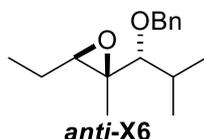


Abbildung 95: In Anlehnung an **AAV IV** wurden Epoxyalkohol ***anti*-S12** (793 mg, 5.01 mmol, 1.00 Äq.), NaH (60% in Mineralöl, 220 mg, 5.50 mmol, 1.10 Äq.), Tetrabutylammonium-

iodid (18.5 mg, 0.05 mmol, 0.01 Äq.) und Benzylbromid (0.65 mL, 941 mg, 5.50 mmol, 1.10 Äq.) in THF (20 mL) über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 99:1 bis 98:2) wurde der benzylgeschützte Alkohol **anti-X6** (977 mg, 3.94 mmol, 79%) erhalten.



¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.38 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 4.70 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.84 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.97 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.69 – 1.47 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 139.0, 128.4, 127.8, 127.6, 88.0, 73.2, 62.7, 60.6, 31.0, 21.8, 19.5, 18.8, 13.0, 10.7.

IR: ν / cm⁻¹ = 2967, 2875, 1497, 1455, 1385, 1365, 1286, 1207, 1069, 1028, 999, 889, 826, 734, 697, 576, 469.

HRMS (APCI): gefunden: 249.1849

berechnet: 249.1849 (C₁₆H₂₅O₂⁺ = [M+H]⁺)

2-(1-(Benzyloxy)-2-methylpropyl)-3-ethyl-2-methyloxiran (*syn-X6*)

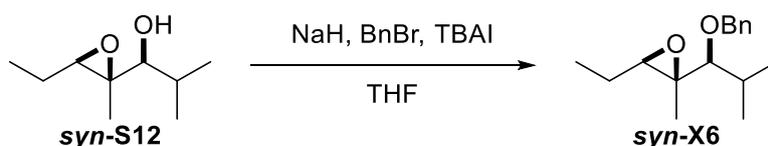
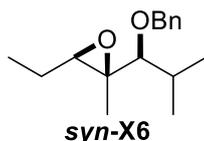


Abbildung 95: In Anlehnung an **AAV IV** wurden Epoxyalkohol **syn-S12** (794 mg, 5.02 mmol, 1.00 Äq.), NaH (60% in Mineralöl, 220 mg, 5.50 mmol, 1.10 Äq.), Tetrabutylammoniumiodid (18.5 mg, 0.05 mmol, 0.01 Äq.) und Benzylbromid (0.65 mL, 941 mg, 5.50 mmol, 1.10 Äq.) in THF (20 mL) über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 99:1 bis 98:2) wurde der benzylgeschützte Alkohol **syn-X6** (1.01 g, 4.07 mmol, 81%) erhalten.

C₁₆H₂₄O₂

MW = 248.37

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 4.89 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.53 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 1.78 (dp, *J* = 9.4, 6.7 Hz, 1H), 1.62 (qd, *J* = 7.6, 6.2 Hz, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 139.3, 128.4, 128.0, 127.5, 90.8, 72.5, 62.7, 61.3, 31.6, 21.5, 20.4, 19.4, 11.6, 10.8.

IR: ν / cm⁻¹ = 2968, 2875, 1497, 1455, 1383, 1291, 1252, 1207, 1123, 1092, 1068, 1028, 998, 961, 885, 820, 734, 696, 646, 627, 571, 498, 471.

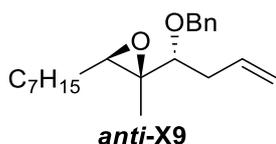
HRMS (APCI): gefunden: 249.1850

berechnet: 249.1849 (C₁₆H₂₅O₂⁺ = [M+H]⁺)

2-(1-(Benzyloxy)but-3-en-1-yl)-3-heptyl-2-methyloxiran (*anti*-X9)



In Anlehnung an **AAV IV** wurden der entsprechende Epoxyalkohol (678 mg, 3.00 mmol, 1.00 Äq.), NaH (60% in Mineralöl, 132 mg, 3.30 mmol, 1.10 Äq.), Tetrabutylammoniumiodid (11.1 mg, 0.03 mmol, 0.01 Äq.) und Benzylbromid (0.39 mL, 564 mg, 3.30 mmol, 1.10 Äq.) in THF (12 mL) über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH bis CH/EE 95:5) wurde der benzylgeschützte Alkohol **anti-X9** (854 mg, 2.70 mmol, 90%) erhalten.

C₂₁H₃₂O₂

MW = 316.49

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.37 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 5.89 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.12 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.06 (ddt, *J* = 10.1, 2.2, 1.2 Hz, 1H),

4.63 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 2H), 1.60 – 1.23 (m, 15H), 0.94 – 0.86 (m, 3H).

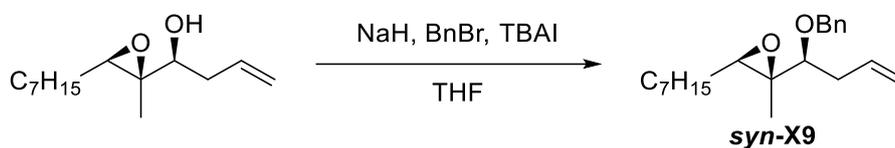
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 138.6, 135.3, 128.5, 127.8, 127.8, 116.8, 83.3, 72.0, 63.9, 60.6, 36.2, 31.9, 29.7, 29.4, 28.6, 26.6, 22.8, 14.2, 12.1.

IR: ν / cm^{-1} = 3067, 2956, 2925, 2856, 1642, 1497, 1455, 1386, 1309, 1206, 1093, 1073, 1028, 994, 911, 878, 734, 696, 609, 532, 465, 435, 407.

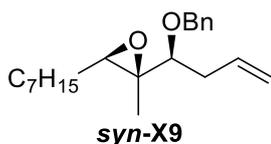
HRMS (ESI(+)): gefunden: 339.2295

berechnet: 339.2295 ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}^+ = [\text{M}+\text{Na}]^+$)

2-(1-(Benzyloxy)but-3-en-1-yl)-3-heptyl-2-methyloxiran (*syn*-X9)



In Anlehnung an **AAV IV** wurden Epoxyalkohol **X** (649 mg, 2.87 mmol, 1.00 Äq.), NaH (60% in Mineralöl, 132 mg, 3.30 mmol, 1.15 Äq.), Tetrabutylammoniumiodid (11.1 mg, 0.03 mmol, 0.01 Äq.) und Benzylbromid (0.39 mL, 564 mg, 3.30 mmol, 1.15 Äq.) in THF (12 mL) für 4 h gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH bis CH/EE 95:5) wurde der benzylgeschützte Alkohol **X** (880 mg, 2.78 mmol, 97%) erhalten.



$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$

MW = 316.49

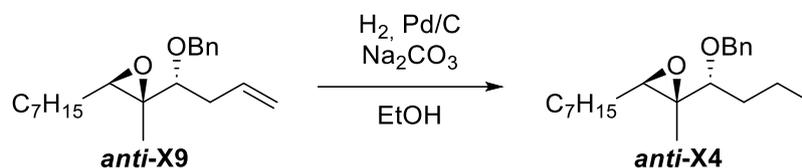
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.40 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 5.79 (dddd, $J = 16.7, 10.1, 7.6, 6.4$ Hz, 1H), 5.14 – 5.02 (m, 2H), 4.81 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 8.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.42 (dddt, $J = 14.4, 7.9, 6.4, 1.4$ Hz, 1H), 2.22 (dddt, $J = 14.4, 7.3, 6.0, 1.2$ Hz, 1H), 1.59 – 1.25 (m, 15H), 0.94 – 0.85 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 138.9, 134.8, 128.4, 127.8, 127.6, 117.0, 84.5, 71.8, 62.6, 59.5, 37.7, 31.9, 29.6, 29.4, 28.1, 26.7, 22.8, 14.2, 11.5.

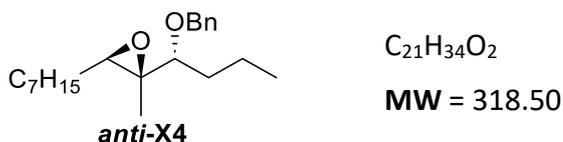
IR: ν / cm^{-1} = 2956, 2925, 2856, 1641, 1498, 1456, 1399, 1381, 1307, 1207, 1069, 1028, 993, 912, 861, 733, 696, 610, 530, 465, 421, 412, 403.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 334.2739
 berechnet: 334.2741 ($C_{21}H_{36}O_2N^+ = [M+NH_4]^+$)

2-(1-(Benzyloxy)butyl)-3-heptyl-2-methyloxiran (*anti*-X4)^[204]



Eine Mischung des Alkens *anti*-X9 (626 mg, 1.98 mmol, 1.00 Äq.), Na_2CO_3 (629 mg, 5.94 mmol, 3.00 Äq.) und Palladium auf Kohle (10%, 211 mg, 0.20 mmol, 0.10 Äq.) wurde in Ethanol (20 mL) vorgelegt und unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Katalysator über Celite® abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 98:2) wurde das Produkt *anti*-X4 (594 mg, 1.86 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.

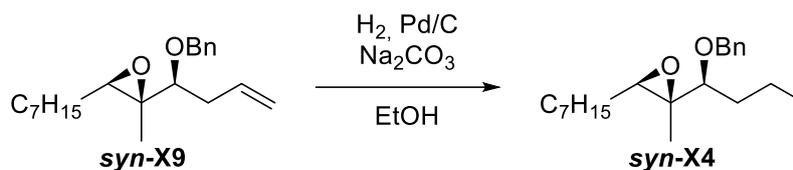


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.82 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 1.65 – 1.27 (m, 16H), 1.25 (s, 3H), 0.95 – 0.85 (m, 6H).

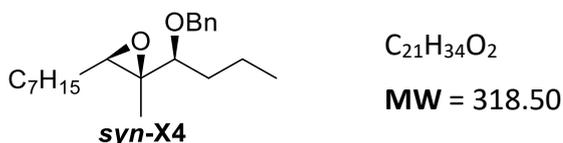
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 138.8, 128.5, 127.8, 127.8, 83.4, 72.0, 64.1, 60.7, 33.7, 31.9, 29.7, 29.4, 28.6, 26.6, 22.8, 19.4, 14.2, 12.0.

IR: $\nu / \text{cm}^{-1} = 2957, 2926, 2857, 2160, 1967, 1740, 1497, 1455, 1379, 1308, 1206, 1091, 1028, 984, 901, 879, 733, 696, 615, 463, 427.$

HRMS (ESI(+)): gefunden: 319.2638
 berechnet: 319.2632 ($C_{21}H_{35}O_2^+ = [M+H]^+$)

2-(1-(Benzyloxy)butyl)-3-heptyl-2-methyloxiran (*syn*-X4)^[204]

Eine Mischung des Alkens ***syn*-X9** (563 mg, 1.78 mmol, 1.00 Äq.), Na₂CO₃ (566 mg, 5.34 mmol, 3.00 Äq.) und Palladium auf Kohle (10%, 189 mg, 0.18 mmol, 0.10 Äq.) wurde in Ethanol (18 mL) vorgelegt und unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Katalysator über Celite® abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 98:2) wurde das Produkt ***syn*-X4** (520 mg, 1.63 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.40 – 7.31 (m, 4H), 7.26 (ddt, *J* = 7.3, 5.8, 1.7 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 6.5, 5.6 Hz, 1H), 1.67 – 1.22 (m, 19H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 139.1, 128.4, 127.9, 127.5, 84.6, 71.8, 63.2, 59.2, 35.2, 31.9, 29.6, 29.4, 28.2, 26.7, 22.8, 19.5, 14.2, 14.2, 11.4.

IR: ν / cm⁻¹ = 2957, 2927, 2857, 1497, 1455, 1380, 1308, 1249, 1207, 1118, 1070, 1028, 905, 834, 732, 696, 615, 586, 526, 462, 426.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 319.2637
berechnet: 319.2632 (C₂₁H₃₅O₂⁺ = [M+H]⁺)

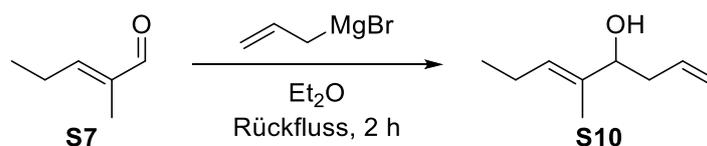
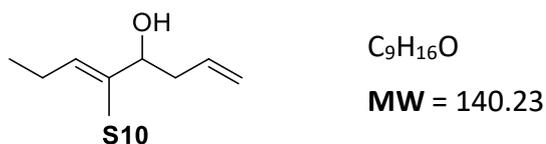
(E)-5-Methylocta-1,5-dien-4-ol (S10)

Abbildung 101: Aldehyd **S7** (4.92 g, 50.1 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem THF (450 mL) gelöst, bevor langsam AllylMgBr (0.6M in Et₂O, 100 mL, 60.0 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben

wurde. Nach Erhitzen des Reaktionsgemischs unter Rückfluss über einen Zeitraum von 2 h wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (30 mL) und Wasser (30 mL) bei 0 °C beendet. Anschließend wurde die wässrige Phase abgetrennt und mit Et₂O (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und darauffolgender Säulenchromatographie (SiO₂, PE/Et₂O 95:5 bis 9:1) wurde Alkohol **S10** (6.74 g, 48.1 mmol, 96%) als farblose Flüssigkeit erhalten.



¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 5.77 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.41 (ddq, *J* = 7.0, 5.7, 1.3 Hz, 1H), 5.16 – 5.05 (m, 2H), 4.03 (dd, *J* = 7.4, 5.8 Hz, 1H), 2.31 (dddd, *J* = 7.5, 6.3, 3.1, 1.3 Hz, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 135.9, 135.1, 128.6, 117.7, 76.6, 40.1, 20.9, 14.2, 11.6.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[205]

1-(3-Ethyl-2-methyloxiran-2-yl)but-3-en-1-ol (S13)

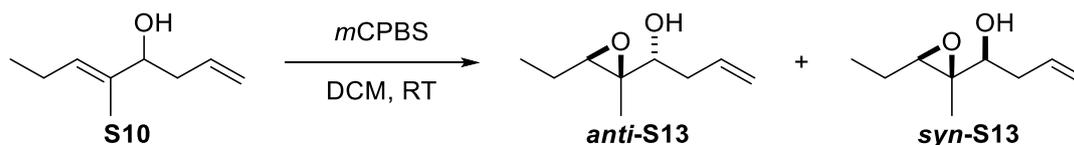
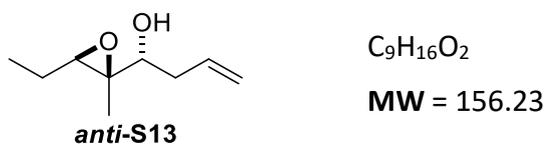


Abbildung 101: In Anlehnung an **AAV VI** wurden Olefin **S10** (5.88 g, 41.9 mmol, 1.00 Äq.) und *m*CPBS (70% in H₂O, 10.4 g, 42.3 mmol, 1.01 Äq.) in DCM über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, PE/Et₂O 8:2) wurden die beiden diastereomeren Epoxyalkohole *anti*- (2.70 g, 17.3 mmol, 41%) und *syn*-**S13** (3.18 g, 20.4 mmol, 49%) erhalten.



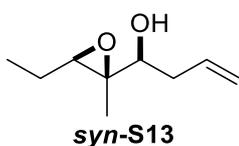
¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 5.87 (dddd, *J* = 16.9, 10.2, 7.6, 6.4 Hz, 1H), 5.19 – 5.06 (m, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 2.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H),

2.25 – 2.13 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 1H), 1.52 (dq, $J = 13.8, 7.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 134.5, 117.5, 72.3, 62.6, 60.9, 37.4, 21.6, 14.3, 10.6.

IR: ν / cm^{-1} = 3454, 2971, 2937, 2878, 1642, 1459, 1432, 1383, 1304, 1210, 1122, 1055, 1029, 993, 912, 884, 851, 826, 723, 670, 638, 587, 523, 466, 447, 435.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 157.1226
berechnet: 157.1223 ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)



$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$

MW = 156.23

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 5.78 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 7.1$ Hz, 1H), 5.18 – 5.05 (m, 2H), 3.31 (ddd, $J = 7.8, 6.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.82 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 2.23 – 2.18 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 134.2, 118.0, 76.1, 63.4, 63.2, 37.9, 21.5, 11.5, 10.5.

IR: ν / cm^{-1} = 3430, 3078, 2972, 2937, 2878, 1643, 1458, 1433, 1386, 1310, 1259, 1113, 993, 913, 883, 858, 827, 708, 645, 573, 515, 465, 436.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 198.1490
berechnet: 198.1489 ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}^+ = [\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$)

Die Zuordnung der Diastereomere erfolgte entsprechend der für die Epoxide **syn-** und **anti-S23**.

2-(1-(Benzyloxy)but-3-en-1-yl)-3-ethyl-2-methyloxiran (**anti-X8**)

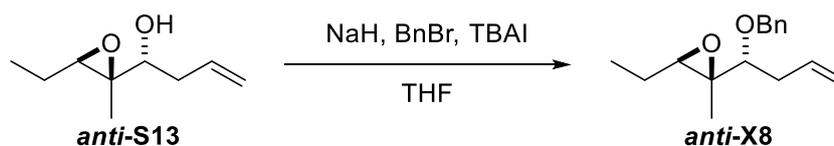
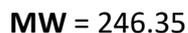
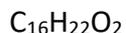
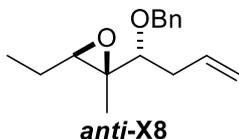


Abbildung 95: In Anlehnung an **AAV IV** wurden Epoxyalkohol **anti-S13** (783 mg, 5.01 mmol, 1.00 Äq.), NaH (60% in Mineralöl, 220 mg, 5.50 mmol, 1.10 Äq.), Tetrabutylammoniumiodid (18.5 mg, 0.05 mmol, 0.01 Äq.) und Benzylbromid (0.65 mL, 941 mg, 5.50 mmol,

1.10 Äq.) in THF (20 mL) über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 99:1 bis 98:2) wurde der benzylgeschützte Alkohol **anti-X8** (957 mg, 3.89 mmol, 78%) erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 5.89 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 6.9$ Hz, 1H), 5.13 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.06 (ddt, $J = 10.2, 2.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 2H), 1.70 – 1.45 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 138.6, 135.3, 128.5, 127.8, 127.7, 116.8, 83.1, 71.9, 65.0, 60.7, 36.2, 21.9, 11.9, 10.6.

IR: ν / cm⁻¹ = 2970, 2937, 2875, 1641, 1497, 1455, 1433, 1387, 1308, 1206, 1073, 1028, 993, 912, 888, 828, 734, 696, 609, 515, 465.

HRMS (APCI): gefunden: 247.1692

berechnet: 247.1693 (C₁₆H₂₃O₂⁺ = [M+H]⁺)

2-(1-(Benzyloxy)but-3-en-1-yl)-3-ethyl-2-methyloxiran (*syn-X8*)

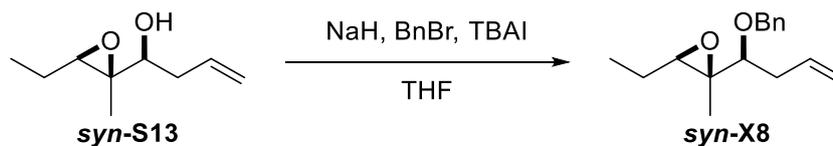
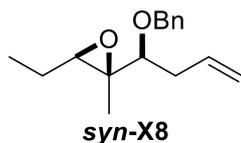


Abbildung 95: In Anlehnung an **AAV IV** wurden Epoxyalkohol **syn-S13** (783 mg, 5.01 mmol, 1.00 Äq.), NaH (60% in Mineralöl, 220 mg, 5.50 mmol, 1.10 Äq.), Tetrabutylammoniumiodid (18.5 mg, 0.05 mmol, 0.01 Äq.) und Benzylbromid (0.65 mL, 941 mg, 5.50 mmol, 1.10 Äq.) in THF (20 mL) über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 99:1 bis 98:2) wurde der benzylgeschützte Alkohol **syn-X8** (1.07 g, 4.33 mmol, 87%) erhalten.

C₁₆H₂₂O₂

MW = 246.35

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.40 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 5.79 (dddd, *J* = 16.8, 10.1, 7.7, 6.4 Hz, 1H), 5.14 – 5.01 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 8.0, 6.2 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.43 (dddt, *J* = 14.4, 7.9, 6.4, 1.5 Hz, 1H), 2.23 (dddt, *J* = 14.1, 7.5, 6.2, 1.2 Hz, 1H), 1.71 – 1.46 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 138.8, 134.7, 128.4, 127.8, 127.6, 117.1, 84.4, 71.7, 62.7, 60.6, 37.7, 21.4, 11.3, 10.6.

IR: ν / cm⁻¹ = 3067, 3032, 2971, 2936, 2876, 1642, 1497, 1455, 1382, 1358, 1306, 1246, 1207, 1094, 1070, 1028, 993, 914, 886, 862, 826, 734, 696, 610, 565, 532, 468, 423.

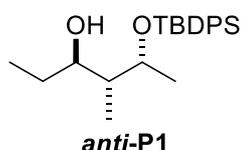
HRMS (APCI): gefunden: 247.1690

berechnet: 247.1693 (C₁₆H₂₃O₂⁺ = [M+H]⁺)

5.8.2 Epoxidöffnung zu 1,3-Diolen durch Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung

5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylhexan-3-ol (*anti*-P1)

Tabelle 5, Eintrag 1: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp₂TiCl₂ (6.2 mg, 24.9 μmol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.52M in Et₂O, 0.11 mL, 57.2 μmol, 11 mol%), PhSiH₃ (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **anti-X1** (184.4 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **B** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 98:2) wurde Alkohol **anti-P1** (169.8 mg, 0.46 mmol, 92%, *d.r.* 98:2) als blassgelbes Öl erhalten.

C₂₃H₃₄O₂Si

MW = 370.61

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.75 – 7.66 (m, 4H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 4H), 3.98 (qd, J = 6.4, 3.0 Hz, 1H), 3.65 (ddd, J = 9.5, 7.5, 3.0 Hz, 1H), 1.79 (dq, J = 10.0, 7.1, 3.0 Hz, 1H), 1.60 (dq, J = 13.8, 7.5, 3.1 Hz, 1H), 1.43 – 1.31 (m, 1H), 1.09 – 1.04 (m, 12H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 3.89 ppm bestimmt.

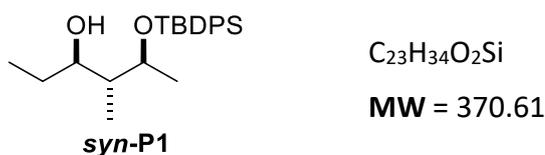
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 136.1, 136.1, 133.7, 133.3, 130.0, 130.0, 127.9, 127.7, 74.7, 74.1, 42.8, 27.8, 27.1, 19.2, 17.6, 13.6, 9.1.

IR: ν / cm⁻¹ = 2961, 2932, 2858, 1463, 1428, 1383, 1104, 1057, 1022, 998, 951, 821, 738, 698, 624, 609, 487.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 371.2400
berechnet: 371.2401 (C₂₃H₃₅O₂Si⁺ = [M+H]⁺)

5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylhexan-3-ol (*syn*-P1)

Tabelle 5, Eintrag 3: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp₂TiCl₂ (6.2 mg, 24.9 μ mol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.52M in Et₂O, 0.11 mL, 57.2 μ mol, 11 mol%), PhSiH₃ (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **syn-X1** (184.2 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **B** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 98:2 bis 95:5) wurde Alkohol **syn-P1** (157.3 mg, 0.42 mmol, 85%, *d.r.* 93:7) als blassgelbes Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.78 – 7.66 (m, 4H), 7.47 – 7.34 (m, 6H), 4.05 (qd, J = 6.2, 5.3 Hz, 1H), 3.41 (td, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.69 – 1.47 (m, 2H), 1.35 – 1.19 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 1.02 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 3.80 ppm bestimmt.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 136.1, 134.8, 134.2, 129.8, 129.7, 127.7, 127.6, 75.2, 72.0, 45.6, 27.2 (d, J = 2.1), 19.8, 19.4, 11.3, 9.4.

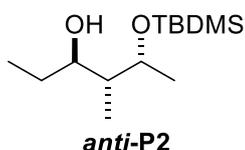
IR: $\nu / \text{cm}^{-1} = 2962, 2931, 2857, 1472, 1427, 1380, 1104, 1066, 1043, 1021, 954, 864, 821, 766, 738, 699, 611, 504, 486, 411.$

HRMS (ESI(+)): gefunden: 371.2401
 berechnet: 371.2401 ($\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{Si}^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylhexan-3-ol (*anti*-P2)

Tabelle 5, Eintrag 5: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.67M in Et_2O , 0.08 mL, 53.6 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid ***anti*-X2** (122.3 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **C** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 95:5 bis 9:1 + 1% NEt_3) wurde Alkohol ***anti*-P2** (96.5 mg, 0.39 mmol, 78%, *d.r.* > 98:2) als blassgelbes Öl erhalten.

Tabelle 5, Eintrag 6: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.52M in Et_2O , 0.11 mL, 57.2 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid ***anti*-X2** (122.6 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 98:2 bis 95:5) wurde Alkohol ***anti*-P2** (57.7 mg, 0.23 mmol, 47%, *d.r.* 78:22) als blassgelbes Öl erhalten.



$\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$
MW = 246.47

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , RT) $\delta / \text{ppm} = 3.95$ (qd, $J = 6.4, 3.0$ Hz, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.56 – 3.52 (m, 1H), 1.63 – 1.50 (m, 2H), 1.43 – 1.30 (m, 1H), 1.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 4.14 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6 , RT) $\delta / \text{ppm} = 73.9, 72.7, 44.0, 28.4, 26.0, 18.8, 18.1, 12.8, 9.6, -4.4, -5.0.$

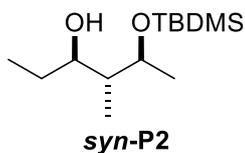
IR: $\nu / \text{cm}^{-1} = 2957, 2931, 2885, 2858, 1463, 1383, 1319, 1253, 1156, 1123, 1101, 1059, 1022, 1004, 953, 802, 775, 669.$

HRMS (APCI): gefunden: 247.2088
 berechnet: 247.2088 ($\text{C}_{13}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylhexan-3-ol (*syn*-P2)

Tabelle 5, Eintrag 7: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.67M in Et_2O , 0.08 mL, 53.6 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid ***syn*-X2** (122.2 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **C** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 95:5 bis 9:1 + 1% NEt_3) wurde Alkohol ***syn*-P2** (120.9 mg, 0.49 mmol, 98%, *d.r.* 96:4) als blassgelbes Öl erhalten.

Tabelle 5, Eintrag 8: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.52M in Et_2O , 0.11 mL, 57.2 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid ***syn*-X2** (122.6 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde ein nur unvollständiger Umsatz beobachtet. Aufreinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 98:2 bis 95:5) ergab Alkohol ***syn*-P2** (84.0 mg, 0.34 mmol, 68%, *d.r.* 53:47) als blassgelbes Öl.



$\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$

MW = 246.47

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, C_6D_6 , RT) $\delta / \text{ppm} = 3.92$ (p, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.35 (td, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.64 – 1.58 (m, 1H), 1.48 (dq, $J = 13.8, 7.5, 2.8$ Hz, 1H), 1.33 – 1.20 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.98 (s, 12H), 0.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 3.61 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6 , RT) $\delta / \text{ppm} = 75.0, 71.6, 46.2, 27.4, 26.1, 20.7, 18.2, 11.6, 9.9, -4.1, -4.7.$

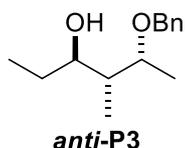
IR: $\nu / \text{cm}^{-1} = 2958, 2930, 2884, 2857, 1733, 1699, 1652, 1558, 1539, 1471, 1463, 1456, 1423, 1404, 1379, 1254, 1096, 1069, 1022, 953, 833, 806, 773, 667, 502, 429.$

HRMS (ESI(+)): gefunden: 247.2085
 berechnet: 247.2088 ($\text{C}_{13}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

5-(Benzyloxy)-4-methylhexan-3-ol (*anti*-P3)

Tabelle 5, Eintrag 9: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (1.03M in Et_2O , 0.05 mL, 51.5 μmol , 10 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid ***anti*-X3** (110.2 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde ein Umsatz von nur 50% beobachtet. Aufreinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 95:5 bis 9:1) ergab Alkohol ***anti*-P3** (51.5 mg, 0.23 mmol, 46%, *d.r.* 96:4) als blassgelbes Öl.

Tabelle 5, Eintrag 10: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (1.03M in Et_2O , 0.05 mL, 51.5 μmol , 10 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.47 Äq.) und Epoxid ***anti*-X3** (109.6 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 9:1) wurde Alkohol ***anti*-P3** (91.7 mg, 0.41 mmol, 83%, *d.r.* 95:5) als blassgelbes Öl erhalten.



$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$

MW = 222.33

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) $\delta / \text{ppm} = 7.37 - 7.31$ (m, 4H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.81 (qd, $J = 6.4, 2.9$ Hz, 1H), 3.57 (td, $J = 7.9, 3.5$ Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.57 (dq, $J = 13.7, 7.5, 3.6$ Hz, 1H), 1.46 - 1.33 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 3.62 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) $\delta / \text{ppm} = 138.3, 128.6, 127.8, 127.8, 78.1, 74.8, 70.7, 41.0, 28.0, 15.0, 12.9, 9.7.$

IR: $\nu / \text{cm}^{-1} = 3440, 2970, 2935, 2877, 2146, 1497, 1454, 1378, 1350, 1249, 1207, 1157, 1087, 1065, 1028, 967, 935, 894, 734, 696, 602, 459.$

HRMS (ESI(+)): gefunden: 223.1697
 berechnet: 223.1697 ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

3-Methylhexan-2,4-diol (*anti*-S6)

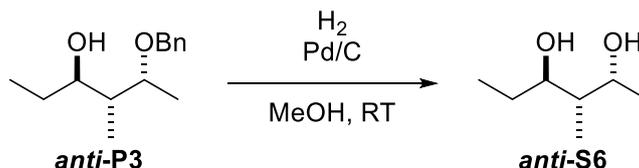


Abbildung 93: Zu einer Lösung des geschützten Alkohols **anti-P3** (51.5 mg, 0.23 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol (3.0 mL) wurde als Katalysator Palladium auf Kohle (10%, 12.0 mg, 0.01 mmol, 0.05 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) über Nacht gerührt. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 7:3) wurde 1,3-Diol **anti-S6** (28.5 mg, 0.22 mmol, 93 %, *d.r.* 95:5) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) $\delta / \text{ppm} = 4.13$ (tdd, $J = 8.6, 5.5, 2.9$ Hz, 1H), 3.58 (dtd, $J = 8.0, 5.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.10 (brs, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.57 – 1.48 (m, 1H), 1.21 – 1.16 (m, 3H), 1.00 – 0.93 (m, 3H), 0.93 – 0.87 (m, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 3.80–3.88 ppm bestimmt.

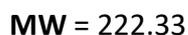
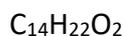
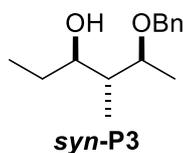
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) $\delta / \text{ppm} = 69.4, 42.0, 28.2, 19.5, 12.0, 9.9.$

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[180]

5-(Benzyloxy)-4-methylhexan-3-ol (*syn*-P3)

Tabelle 5, Eintrag 11: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (1.03M in Et_2O , 0.05 mL, 51.5 μmol , 10 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.45 Äq.) und Epoxid ***syn*-X3** (111.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 95:5 bis 9:1) wurde Alkohol ***syn*-P3** (99.1 mg, 0.45 mmol, 88%, *d.r.* 90:10) als blassgelbes Öl erhalten.

Tabelle 5, Eintrag 12: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (1.03M in Et_2O , 0.05 mL, 51.5 μmol , 10 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid ***syn*-X3** (110.5 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **B** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts keine gute Diastereoselektivität (*d.r.* 50:50) beobachtet. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet.



$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.37 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.59 (dq, $J = 7.6, 6.1$ Hz, 1H), 3.53 (td, $J = 7.9, 3.0$ Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 1.73 (h, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 1.45 – 1.31 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 3.72 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 138.4, 128.6, 127.9, 127.8, 79.7, 76.1, 70.8, 43.8, 27.1, 17.1, 12.6, 9.4.

IR: ν / cm^{-1} = 3440, 2970, 2935, 2877, 2146, 1497, 1454, 1378, 1350, 1249, 1207, 1157, 1087, 1065, 1028, 967, 935, 894, 734, 696, 602, 459.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 223.1697

berechnet: 223.1697 ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

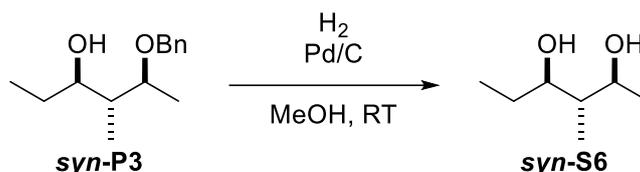
3-Methylhexan-2,4-diol (*syn*-S6)

Abbildung 93: Zu einer Lösung des geschützten Alkohols *syn*-P3 (99.1 mg, 0.45 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol (5.0 mL) wurde als Katalysator Palladium auf Kohle (10%, 24.0 mg, 0.02 mmol, 0.05 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) über Nacht gerührt. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 7:3) wurde 1,3-Diol *syn*-S6 (58.9 mg, 0.45 mmol, 100 %, *d.r.* 90:10) erhalten.



¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 3.53 (td, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.54 – 1.36 (m, 2H), 1.19 (dd, J = 6.2, 0.9 Hz, 3H), 0.95 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 3H), 0.77 (dd, J = 6.8, 0.9 Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 4.05 – 4.10 ppm bestimmt.

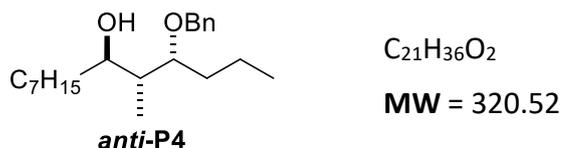
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 78.2, 73.1, 44.8, 27.7, 21.8, 13.2, 9.1.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[180]

4-(Benzyloxy)-5-methyltridecan-6-ol (*anti*-P4)

Tabelle 6, Eintrag 1: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp₂TiCl₂ (6.2 mg, 24.9 μ mol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.49M in Et₂O, 0.11 mL, 53.9 μ mol, 11 mol%), PhSiH₃ (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid *anti*-X4 (159.5 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im ¹H-NMR des Rohprodukts ein Umsatz von 78% festgestellt. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet.

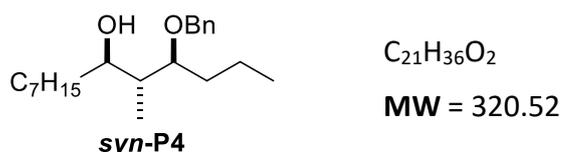
Tabelle 6, Eintrag 2: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.49M in Et_2O , 0.11 mL, 53.9 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.45 Äq.) und Epoxid **anti-X4** (159.9 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts ein Umsatz von 43% festgestellt. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet.



4-(Benzyloxy)-5-methyltridecan-6-ol (*syn*-P4)

Tabelle 6, Eintrag 3: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.52M in Et_2O , 0.11 mL, 57.2 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **syn-X4** (159.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 95:5) wurde Alkohol **syn-P4** (141.4 mg, 0.44 mmol, 88%, *d.r.* 93:7) als blassgelbes Öl erhalten.

Tabelle 6, Eintrag 4: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.52M in Et_2O , 0.11 mL, 57.2 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **syn-X4** (159.2 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 95:5) wurde Alkohol **syn-P4** (132.7 mg, 0.41 mmol, 83%, *d.r.* 83:17) als blassgelbes Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.37 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.62 – 3.48 (m, 2H), 1.83 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.68 – 1.24 (m, 16H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90 – 0.85 (m, 3H), 0.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 4.66 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 138.5, 128.6, 128.0, 127.8, 83.0, 74.7, 71.5, 41.3, 34.7, 32.8, 32.0, 30.0, 29.5, 25.4, 22.8, 17.9, 14.6, 14.3, 12.6.

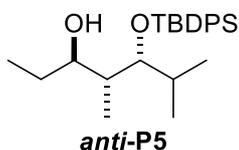
IR: ν / cm^{-1} = 3423, 2956, 2926, 2856, 1497, 1455, 1378, 1207, 1089, 1066, 1028, 967, 899, 819, 732, 696, 608, 560, 534, 499, 458, 434.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 321.2792
berechnet: 321.2788 ($\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_2^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-4,6-dimethylheptan-3-ol (*anti*-P5)

Tabelle 6, Eintrag 5: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.63M in Et_2O , 0.09 mL, 56.7 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid ***anti*-X5** (198.7 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **B** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 98:2 bis 96:4) wurde Alkohol ***anti*-P5** (131.4 mg, 0.33 mmol, 66%, *d.r.* 81:19) als blassgelbes Öl erhalten.

Tabelle 6, Eintrag 6: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.82M in Et_2O , 0.07 mL, 57.4 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.45 Äq.) und Epoxid ***anti*-X5** (199.2 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **B** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts kein Umsatz beobachtet.



$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}$
MW = 398.66

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.77 – 7.68 (m, 4H), 7.46 – 7.36 (m, 6H), 3.76 (dd, $J = 4.7, 2.1$ Hz, 1H), 3.42 (ddd, $J = 9.2, 7.7, 3.0$ Hz, 1H), 1.86 (pd, $J = 6.9, 4.8$ Hz, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.54 (dq, $J = 14.9, 7.5, 3.0$ Hz, 1H), 1.31 – 1.18 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 3.70 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 136.5, 136.4, 134.3, 134.2, 129.9, 129.7, 127.7, 127.5, 80.3, 74.5, 41.2, 31.7, 27.5, 27.4, 27.4, 20.2, 19.9, 19.8, 12.8, 9.3.

IR: ν / cm^{-1} = 3072, 2960, 2933, 2875, 2858, 1472, 1463, 1428, 1389, 1363, 1311, 1260, 1187, 1132, 1105, 1043, 1004, 999, 963, 938, 880, 821, 739, 636, 621, 608, 504, 486, 425.

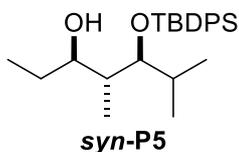
HRMS (ESI(+)): gefunden: 399.2707

berechnet: 399.2714 ($\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{Si}^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-4,6-dimethylheptan-3-ol (*syn*-P5)

Tabelle 6, Eintrag 7: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.63M in Et_2O , 0.09 mL, 56.7 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid ***syn*-X5** (198.2 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **B** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 98:2 bis 96:4) wurde Alkohol ***syn*-P5** (146.8 mg, 0.37 mmol, 74%, *d.r.* 83:17) als blassgelbes Öl erhalten.

Tabelle 6, Eintrag 8: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.82M in Et_2O , 0.07 mL, 57.4 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.45 Äq.) und Epoxid ***syn*-X5** (199.9 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **B** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts kein Umsatz beobachtet.



$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}$

MW = 398.66

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.76 – 7.68 (m, 4H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 4H), 3.70 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 3.48 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 1.77 (dtq, J = 10.3, 7.0, 3.5 Hz, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 1H), 1.44 (dddd, J = 14.0, 10.3, 7.0, 2.8 Hz, 1H), 1.25 – 1.13 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.85 – 0.79 (m, 6H), 0.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 3.76 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 136.3, 136.3, 134.3, 134.1, 129.8, 129.8, 127.6, 127.6, 81.3, 74.6, 41.8, 32.4, 27.4, 26.7, 19.8, 19.1, 18.6, 14.7, 9.5.

IR: ν / cm^{-1} = 3072, 2960, 2933, 2875, 2858, 1472, 1463, 1428, 1390, 1363, 1307, 1258, 1187, 1105, 1039, 1027, 1006, 999, 961, 938, 821, 739, 623, 610, 501, 488, 428.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 399.2710

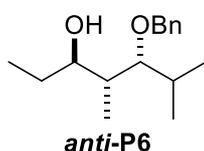
berechnet: 399.2714 ($\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{Si}^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

5-(Benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-3-ol (*anti*-P6)

Tabelle 6, Eintrag 9: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.82M in Et_2O , 0.07 mL, 57.4 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid ***anti*-X6** (124.4 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts ein Umsatz von 20% beobachtet. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet.

Tabelle 6, Eintrag 10: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.82M in Et_2O , 0.07 mL, 57.4 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid ***anti*-X6** (124.3 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 95:5 bis 85:15) wurde Alkohol ***anti*-P6** (87.5 mg, 0.35 mmol, 70%, *d.r.* 94:6) als blassgelbes Öl erhalten.

Tabelle 6, Eintrag 11: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.82M in Et_2O , 0.07 mL, 57.4 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid ***anti*-X6** (124.4 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan/ Et_2O 95:5 bis 85:15) wurde Alkohol ***anti*-P6** (71.4 mg, 0.29 mmol, 57%, *d.r.* 85:15) als blassgelbes Öl erhalten.



$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$

MW = 250.38

¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 4.67 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.51 (td, J = 8.0, 3.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.96 (dq, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.79 (pd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 1.64 (ddh, J = 14.9, 7.6, 3.5 Hz, 1H), 1.48 – 1.35 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 3.88 ppm bestimmt.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 139.1, 128.5, 127.7, 127.6, 85.5, 75.4, 74.0, 39.8, 30.9, 28.1, 20.3, 19.9, 11.6, 9.8.

IR: ν / cm⁻¹ = 3426, 2961, 2875, 1497, 1455, 1383, 1353, 1208, 1092, 1060, 1028, 961, 844, 732, 696, 605, 462, 425.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 251.2011
berechnet: 251.2006 (C₁₆H₂₇O₂⁺ = [M+H]⁺)

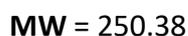
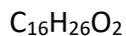
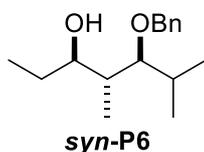
5-(Benzyloxy)-4,6-dimethylheptan-3-ol (*syn*-P6)

Tabelle 6, Eintrag 12: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp₂TiCl₂ (6.2 mg, 24.9 μ mol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.82M in Et₂O, 0.07 mL, 57.4 μ mol, 11 mol%), PhSiH₃ (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid ***syn*-X6** (124.4 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im ¹H-NMR des Rohprodukts ein Umsatz von 25% beobachtet. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet.

Tabelle 6, Eintrag 13: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp₂TiCl₂ (6.2 mg, 24.9 μ mol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.82M in Et₂O, 0.07 mL, 57.4 μ mol, 11 mol%), PhSiH₃ (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid ***syn*-X6** (124.5 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan/Et₂O 95:5 bis 8:2) wurde Alkohol ***syn*-P6** (99.0 mg, 0.40 mmol, 79%, *d.r.* 94:6) als blassgelbes Öl erhalten.

Tabelle 6, Eintrag 14: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden (tBuC₅H₄)₂TiCl₂ (9.0 mg, 24.9 μ mol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.82M in Et₂O, 0.07 mL, 57.4 μ mol, 11 mol%), PhSiH₃ (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid ***syn*-X6** (124.2 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂,

Pentan/Et₂O 95:5 bis 85:15) wurde Alkohol **syn-P6** (97.3 mg, 0.39 mmol, 78%, *d.r.* 94:6) als blassgelbes Öl erhalten.



¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.38 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 4.63 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 3.63 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 2.9$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 7.5, 3.8$ Hz, 1H), 1.96 (pd, $J = 6.9, 3.8$ Hz, 1H), 1.81 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.63 (dq, $J = 13.9, 7.5, 2.9$ Hz, 1H), 1.46 – 1.32 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.99 – 0.94 (m, 6H), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 3.30 ppm bestimmt.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 138.4, 128.6, 127.8, 127.8, 90.3, 75.4, 75.3, 41.4, 31.6, 26.6, 20.8, 16.9, 14.9, 9.8.

IR: ν / cm⁻¹ = 3443, 2962, 2933, 2874, 1497, 1455, 1381, 1364, 1347, 1303, 1254, 1209, 1155, 1093, 1063, 1028, 962, 733, 696, 626, 579, 520, 478, 465, 422.

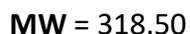
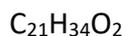
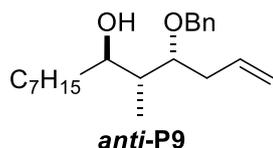
HRMS (ESI(+)): gefunden: 251.2012

berechnet: 251.2006 (C₁₆H₂₇O₂⁺ = [M+H]⁺)

4-(Benzyloxy)-5-methyltridec-1-en-6-ol (*anti*-P9)

In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp₂TiCl₂ (6.2 mg, 24.9 μ mol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.52M in Et₂O, 0.11 mL, 57.2 μ mol, 11 mol%), PhSiH₃ (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **anti-X9** (158.2 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im ¹H-NMR des Rohprodukts kein Umsatz festgestellt.

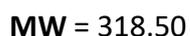
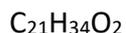
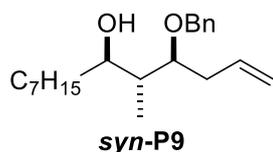
In Anlehnung an **AAV Ia** wurden (tBuC₅H₄)₂TiCl₂ (9.0 mg, 24.9 μ mol, 5 mol%), BenzylMgBr (0.52M in Et₂O, 0.11 mL, 57.2 μ mol, 11 mol%), PhSiH₃ (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **anti-X9** (158.2 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im ¹H-NMR des Rohprodukts kein Umsatz festgestellt.



4-(Benzyloxy)-5-methyltridec-1-en-6-ol (*syn*-P9)

Abbildung 96: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.53M in Et_2O , 0.10 mL, 53.0 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.45 Äq.) und Epoxid **syn-X9** (158.9 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts kein Umsatz festgestellt.

Abbildung 96: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.53M in Et_2O , 0.10 mL, 53.0 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **syn-X9** (158.4 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts kein Umsatz festgestellt.

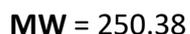
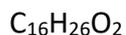
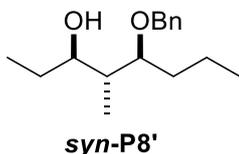


5-(Benzyloxy)-4-methyloctan-3-ol (*syn*-P8')

Abbildung 97: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (12.5 mg, 50.2 μmol , 10 mol%), BenzylMgBr (0.63M in Et_2O , 0.17 mL, 107.1 μmol , 21 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **syn-X8** (123.5 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 95:5) wurde der hydrierte Alkohol **syn-P8'** (58.8 mg, 0.24 mmol, 47%, *d.r.* 87:13) als blassgelbes Öl erhalten.

Abbildung 97: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (12.5 mg, 50.2 μmol , 10 mol%), BenzylMgBr (0.63M in Et_2O , 0.17 mL, 107.1 μmol , 21 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol,

1.46 Äq.) und Epoxid **syn-X8** (123.6 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde kein Umsatz beobachtet. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.36 – 7.32 (m, 4H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.57 – 3.47 (m, 2H), 2.78 (brs, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.69 – 1.30 (m, 6H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 3.69 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 138.5, 128.6, 128.0, 127.8, 83.1, 75.9, 71.5, 40.9, 32.7, 27.3, 17.9, 14.5, 12.5, 9.6.

IR: ν / cm^{-1} = 3423, 2959, 2934, 2873, 1965, 1497, 1455, 1379, 1242, 1208, 1089, 1063, 1028, 966, 853, 733, 696, 607, 540, 487, 462, 439.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 251.2006

berechnet: 251.2006 ($\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_2^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

5.8.3 Synthese eines racemischen Polypropionat-Bausteins

3-Ethyl-2-(1-((4-methoxybenzyl)oxy)but-3-en-1-yl)-2-methyloxiran (*anti*-S14)

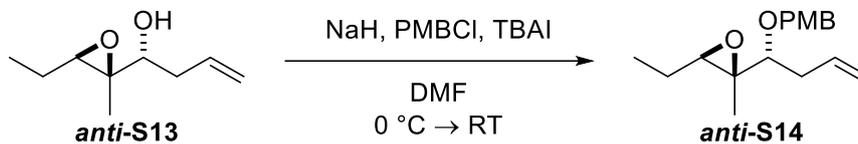
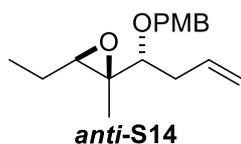


Abbildung 101: In Anlehnung an **AAV IV** wurden Epoxyalkohol ***anti*-S13** (1.25 g, 8.00 mmol, 1.00 Äq.), NaH (60% in Mineralöl, 480 mg, 12.0 mmol, 1.50 Äq.), Tetrabutylammoniumiodid (59.1 mg, 0.16 mmol, 0.02 Äq.) und *p*-Methoxybenzylchlorid (1.63 mL, 1.88 g, 12.0 mmol, 1.50 Äq.) in DMF (16 mL) über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 95:5 bis 9:1) wurde der geschützte Alkohol ***anti*-S14** (2.00 g, 7.23 mmol, 90%) erhalten.



C₁₇H₂₄O₃

MW = 276.38

¹H-NMR (499 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 6.03 (dddd, J = 16.4, 10.0, 7.3, 6.5 Hz, 1H), 5.12 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.06 (ddt, J = 10.2, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.04 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.55 – 2.47 (m, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 1.50 – 1.39 (m, 1H), 1.37 – 1.25 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 159.8, 136.0, 131.3, 129.4, 116.6, 114.1, 83.0, 71.7, 64.4, 60.3, 54.8, 36.7, 22.2, 12.2, 10.6.

IR: ν / cm⁻¹ = 2970, 2875, 1641, 1613, 1586, 1513, 1463, 1387, 1302, 1173, 1076, 1034, 994, 913, 887, 821, 756, 730, 637, 585, 515, 466.

HRMS (APCI): gefunden: 277.1797

berechnet: 277.1798 (C₁₇H₂₅O₃⁺ = [M+H]⁺)

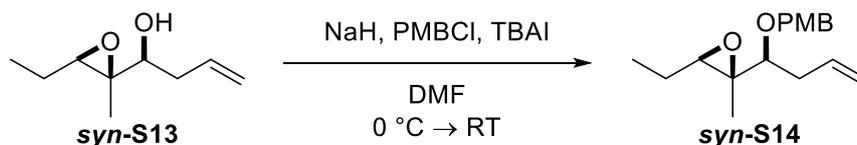
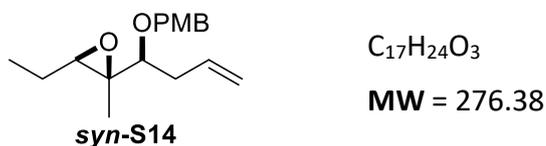
3-Ethyl-2-(1-((4-methoxybenzyl)oxy)but-3-en-1-yl)-2-methyloxiran (*syn*-S14)

Abbildung 101: In Anlehnung an **AAV IV** wurden Epoxyalkohol **syn-S13** (1.56 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.), NaH (60% in Mineralöl, 600 mg, 15.0 mmol, 1.50 Äq.), Tetrabutylammoniumiodid (73.9 mg, 0.20 mmol, 0.02 Äq.) und *p*-Methoxybenzylchlorid (2.03 mL, 2.35 g, 15.0 mmol, 1.50 Äq.) in DMF (20 mL) über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 95:5 bis 9:1) wurde der geschützte Alkohol **syn-S14** (2.38 g, 8.60 mmol, 86%) erhalten.



¹H-NMR (499 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 7.39 – 7.33 (m, 2H), 6.84 – 6.78 (m, 2H), 5.75 (dddd, *J* = 16.8, 10.2, 7.7, 6.3 Hz, 1H), 5.03 – 4.94 (m, 2H), 4.90 (dd, *J* = 11.6, 1.4 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 11.7, 1.4 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.01 (ddd, *J* = 7.4, 6.2, 1.0 Hz, 1H), 2.38 (dddt, *J* = 14.4, 7.9, 6.5, 1.5 Hz, 1H), 2.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.48 – 1.36 (m, 1H), 1.35 – 1.26 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 159.7, 135.4, 131.6, 129.7, 116.6, 114.0, 84.0, 71.4, 62.2, 60.0, 54.8, 38.1, 21.7, 11.4, 10.7.

IR: ν / cm⁻¹ = 2970, 2875, 1641, 1613, 1586, 1513, 1463, 1387, 1302, 1173, 1076, 1034, 994, 913, 887, 821, 756, 730, 637, 585, 515, 466.

HRMS (APCI): gefunden: 277.1797
berechnet: 277.1798 (C₁₇H₂₅O₃⁺ = [M+H]⁺)

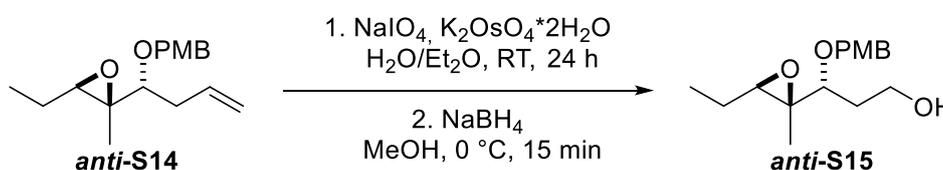
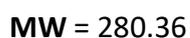
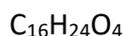
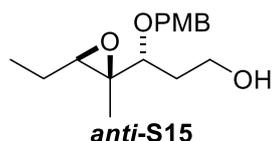
3-(3-Ethyl-2-methyloxiran-2-yl)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)propan-1-ol (*anti*-S15)

Abbildung 101: In Anlehnung an **AAV IX** wurden Olefin **anti-S14** (1.84 g, 6.67 mmol, 1.00 Äq.), NaIO₄ (8.56 g, 40.0 mmol, 6.00 Äq.) und K₂OsO₄·2H₂O (61.4 mg, 0.17 mmol, 0.03 Äq.) in Wasser (65 mL) und Et₂O (65 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mit NaBH₄ (252 mg, 6.67 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol (34 mL) für 15 min bei 0 °C gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 7:3) wurde Alkohol **anti-S15** (1.48 g, 5.27 mmol, 79%) erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 7.21 – 7.17 (m, 2H), 6.80 – 6.76 (m, 2H), 4.50 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.15 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.04 (brs, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.48 – 1.36 (m, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 159.9, 130.9, 129.5, 114.2, 81.9, 71.7, 64.9, 60.5, 60.2, 54.8, 34.6, 22.1, 11.9, 10.6.

IR: ν / cm^{-1} = 3438, 2968, 2876, 1613, 1586, 1513, 1463, 1389, 1302, 1246, 1173, 1077, 881, 820, 754, 710, 638, 586, 513, 466.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 303.1575

berechnet: 303.1567 (C₁₆H₂₄O₄Na⁺ = [M+Na]⁺)

3-(3-Ethyl-2-methyloxiran-2-yl)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)propan-1-ol (*syn*-S15)

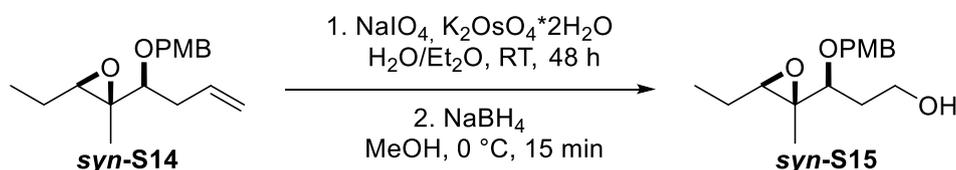
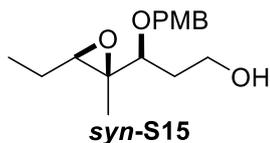


Abbildung 101: In Anlehnung an **AAV IX** wurden Olefin **syn-S14** (2.35 g, 8.52 mmol, 1.00 Äq.), NaIO₄ (10.9 g, 51.1 mmol, 6.00 Äq.) und K₂OsO₄·2H₂O (78.5 mg, 0.21 mmol, 0.03 Äq.) in Wasser (85 mL) und Et₂O (85 mL) für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mit NaBH₄ (322 mg, 8.52 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol (43 mL) für 15 min bei 0 °C gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 7:3 bis 6:4) wurde Alkohol **syn-S15** (1.86 g, 6.62 mmol, 78%) erhalten.

C₁₆H₂₄O₄

MW = 280.36

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 7.33 – 7.28 (m, 2H), 6.81 – 6.75 (m, 2H), 4.85 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.14 (dd, *J* = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 2.31 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.71 (dddd, *J* = 14.2, 10.3, 6.8, 4.6 Hz, 1H), 1.48 – 1.39 (m, 1H), 1.39 – 1.31 (m, 1H), 1.30 – 1.23 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 159.8, 131.2, 129.9, 114.1, 82.8, 71.5, 62.4, 60.5, 59.6, 54.8, 35.6, 21.7, 11.4, 10.6.

IR: ν / cm⁻¹ = 3431, 2968, 2877, 1739, 1613, 1586, 1513, 1464, 1382, 1354, 1302, 1246, 1173, 1067, 928, 882, 819, 755, 715, 583, 506, 467, 426.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 303.1572

berechnet: 303.1567 (C₁₆H₂₄O₄Na⁺ = [M+Na]⁺)

tert-Butyl(3-(3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)propoxy)dimethylsilan (*anti*-X10)

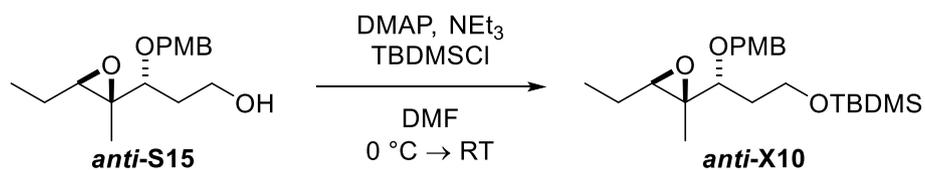
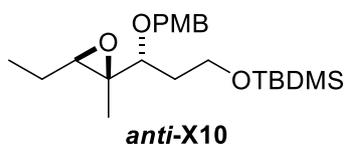


Abbildung 101: In Anlehnung an **AAV IIIb** wurden Alkohol **anti-S15** (1.43 g, 5.11 mmol, 1.00 Äq.), DMAP (312 mg, 2.56 mmol, 0.50 Äq.), NEt₃ (932 mg, 9.20 mmol, 1.80 Äq.) und TBDMSCl (925 mg, 6.14 mmol, 1.20 Äq.) in DMF (5.1 mL) über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 95:5) wurde der silylgeschützte Alkohol **anti-X10** (1.76 g, 4.46 mmol, 87%) erhalten.

C₂₂H₃₈O₄Si

MW = 394.63

¹H-NMR (499 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.85 – 6.78 (m, 2H), 4.62 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.78 (ddd, J = 10.1, 6.9, 4.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.52 – 1.41 (m, 1H), 1.38 – 1.26 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.08 (s, 6H).

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 159.8, 131.5, 129.5, 114.1, 79.7, 71.9, 64.5, 60.2, 60.0, 54.8, 35.4, 26.2, 22.2, 18.5, 12.1, 10.6, –5.1, –5.1.

IR: ν / cm⁻¹ = 2955, 2929, 2857, 1741, 1613, 1513, 1463, 1388, 1302, 1247, 1173, 1078, 1037, 1007, 939, 890, 832, 774, 663, 587, 508, 467.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 395.2613

berechnet: 395.2612 (C₂₂H₃₉O₄Si⁺ = [M+H]⁺)

tert-Butyl(3-(3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)propoxy)dimethylsilan (*syn*-X10)

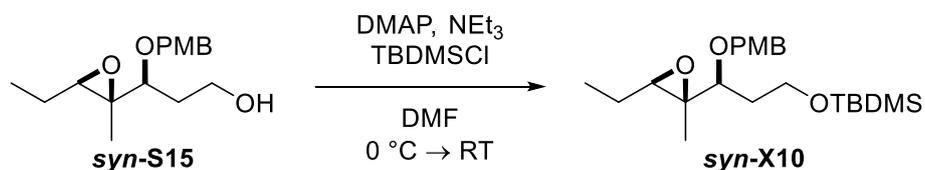


Abbildung 101: In Anlehnung an **AAV IIIb** wurden Alkohol **syn-S15** (1.81 g, 6.45 mmol, 1.00 Äq.), DMAP (394 mg, 3.23 mmol, 0.50 Äq.), NEt₃ (1.18 g, 11.6 mmol, 1.80 Äq.) und TBDMSCl (1.17 g, 7.74 mmol, 1.20 Äq.) in DMF (6.5 mL) über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 95:5) wurde der silylgeschützte Alkohol **syn-X10** (2.37 g, 6.00 mmol, 93%) erhalten.



¹H-NMR (499 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 7.38 – 7.32 (m, 2H), 6.84 – 6.79 (m, 2H), 4.97 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.74 (ddd, J = 9.9, 8.5, 5.2 Hz, 1H), 3.65 (ddd, J = 9.9, 6.2, 4.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 4H), 2.50 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.80 (ddt, J = 14.4, 9.8, 5.0 Hz, 1H), 1.64 (dddd, J = 14.1, 8.6, 6.2, 3.5 Hz, 1H), 1.53 – 1.41 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.04 (d, J = 1.0 Hz, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6 , RT) δ / ppm = 159.7, 131.7, 129.7, 114.0, 80.9, 71.6, 62.7, 59.9, 59.8, 54.8, 36.8, 26.2, 21.8, 18.5, 11.5, 10.7, -5.2, -5.2.

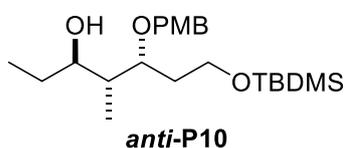
IR: ν / cm^{-1} = 2954, 2930, 2857, 1613, 1587, 1514, 1463, 1383, 1360, 1301, 1247, 1172, 1088, 1072, 1037, 1007, 974, 940, 890, 775, 663, 638, 581, 508, 468.

HRMS (APCI): gefunden: 395.2608
 berechnet: 395.2612 ($\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylheptan-3-ol (*anti*-P10)

Abbildung 102: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (36.1 mg, 100.0 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.70M in Et_2O , 0.31 mL, 217.0 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.37 mL, 3.00 mmol, 1.50 Äq.) und Epoxid **anti-X10** (789.4 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (12 mL) für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt (*d.r.* 96:4) säulen-chromatographisch (SiO_2 , CH bis CH/EE 9:1) gereinigt und Alkohol **anti-P10** (657.3 mg, 1.66 mmol, 83%, *d.r.* >99:1) als farbloses Öl erhalten.

Abbildung 102: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.68M in Et_2O , 0.08 mL, 54.4 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **anti-X10** (197.6 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **B** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts ein Umsatz von 50% beobachtet. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet.



$\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$
MW = 396.64

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, C_6D_6 , RT) δ / ppm = 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.79 – 6.73 (m, 2H), 4.50 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.81 (ddd, J = 8.8, 3.9, 2.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.67 (ddd, J = 10.0, 8.6, 4.9 Hz, 1H), 3.59 (ddd, J = 10.2, 5.9, 4.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.59 (dddd, J = 14.8, 10.6, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 1.48 – 1.37 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.76 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.05 (d, J = 3.8 Hz, 6H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 4.45 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6 , RT) δ / ppm = 159.9, 130.8, 129.9, 114.2, 79.6, 74.8, 71.7, 60.1, 54.8, 39.0, 33.5, 28.6, 26.2, 18.4, 13.1, 9.8, -5.1, -5.2.

IR: ν / cm^{-1} = 3481, 2956, 2930, 2857, 2372, 1613, 1587, 1514, 1464, 1442, 1388, 1360, 1302, 1248, 1174, 1086, 1035, 974, 939, 831, 774, 663, 585, 513, 421.

HRMS (APCI): gefunden: 397.2782
berechnet: 397.2769 ($\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylheptan-3-ol (*syn*-P10)

Abbildung 102: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (24.9 mg, 100.0 μmol , 0.05 Äq.), BenzylMgBr (0.70M in Et_2O , 0.31 mL, 217.0 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.37 mL, 3.00 mmol, 1.50 Äq.) und Epoxid **syn-X10** (789.6 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF (12 mL) für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH bis CH/EE 9:1) wurde Alkohol **syn-P10** (670.2 mg, 1.69 mmol, 84%, *d.r.* 95:5) als farbloses Öl erhalten.

Abbildung 102: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.55M in Et_2O , 0.10 mL, 55.0 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **syn-X10** (196.9 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **B** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts ein *d.r.* von ca. 75:25 festgestellt. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6 , RT) δ / ppm = 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.83 – 6.77 (m, 2H), 4.44 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.83 (ddd, J = 7.6, 5.4, 3.1 Hz, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 2H), 3.35 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.39 (s, 1H), 1.93 (dq, J = 8.4, 7.0, 5.4 Hz, 1H), 1.86 (dddd, J = 14.7, 8.2, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 1.72 (dddd, J = 14.3, 7.6, 5.6, 4.8 Hz, 1H), 1.55 (dq,

$J = 13.7, 7.5, 2.9$ Hz, 1H), 1.41 – 1.30 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.07 (d, $J = 1.3$ Hz, 6H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 4.47 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6 , RT) δ / ppm = 159.7, 131.5, 129.6, 114.1, 78.5, 75.3, 71.3, 60.6, 54.8, 41.3, 34.3, 27.9, 26.2, 18.5, 11.8, 10.1, -5.2, -5.2.

IR: ν / cm^{-1} = 3441, 2956, 2930, 2857, 1613, 1587, 1513, 1463, 1361, 1302, 1247, 1173, 1079, 1036, 1007, 970, 939, 832, 774, 663, 637, 583, 510, 459, 419.

HRMS (APCI): gefunden: 397.2773

berechnet: 397.2769 ($\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

tert-Butyl(2-(6-ethyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl)ethoxy)dimethylsilan (*anti*-S16)^[206]

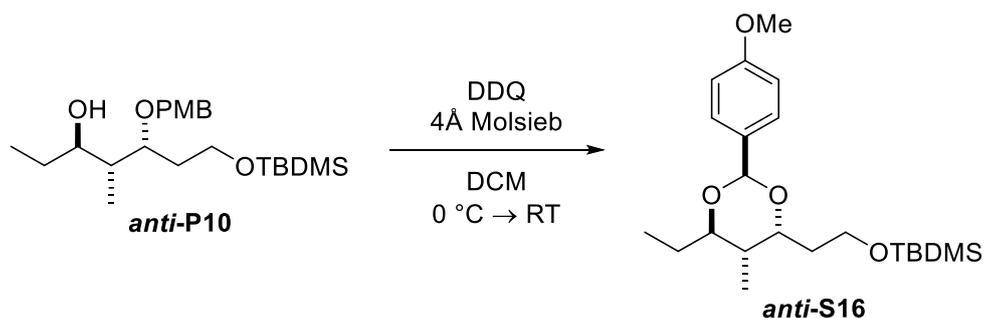
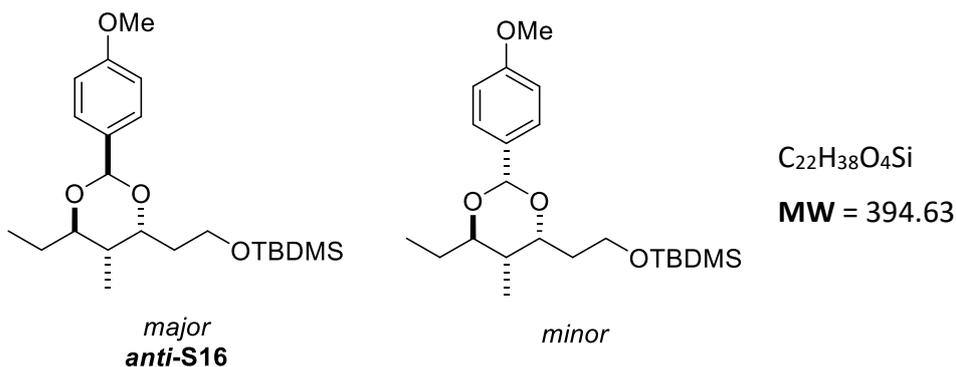


Abbildung 101: Zu einer Mischung aus dem *p*-Methoxybenzyl-geschützten Alkohol *anti*-P10 (199 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) und aktiviertem Molsiebpulver (4 Å, 400 mg) in DCM (15 mL) wurde DDQ (125 mg, 0.55 mmol, 1.10 Äq) bei 0 °C hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie über Kieselgur abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung (15 mL) gewaschen und anschließend die wässrige Phase mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 95:5 + 1% NEt_3) wurde das Produkt *anti*-S16 (108 mg, 0.27 mmol, 55%, *d.r.* 92:8) erhalten.



1H -NMR (500 MHz, C_6D_6 , RT) δ / ppm = 7.68 – 7.61 (m, 2H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.37 (ddd, $J = 9.1, 3.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.79 (ddd, $J = 10.0, 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.67 (dddd, $J = 8.4, 5.9, 4.2, 2.8$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.08 (ddq, $J = 14.6, 9.7, 7.3$ Hz, 1H), 1.88 (ddt, $J = 14.0, 9.4, 4.8$ Hz, 1H), 1.56 (dddd, $J = 14.2, 8.7, 5.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.40 – 1.30 (m, 1H), 1.25 – 1.22 (m, 3H), 1.19 (tdd, $J = 7.0, 2.4, 1.0$ Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.08 (d, $J = 10.5$ Hz, 6H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 5.75 ppm bestimmt.

^{13}C -NMR (126 MHz, C_6D_6 , RT) δ / ppm = 160.3, 133.0, 128.4, 113.7, 95.0, 81.6, 71.1, 59.6, 54.8, 36.5, 34.8, 26.2, 23.5, 18.5, 13.8, 10.7, –5.1, –5.2.

IR: ν / cm^{-1} = 2956, 2930, 2856, 1616, 1517, 1462, 1361, 1302, 1246, 1171, 1131, 1101, 1061, 1033, 997, 950, 905, 827, 774, 740, 663, 624, 566, 545.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 395.2609
 berechnet: 395.2612 ($C_{22}H_{39}O_4Si^+ = [M+H]^+$)

tert-Butyl(2-(6-ethyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl)ethoxy)dimethylsilan (*syn*-S16)^[206]

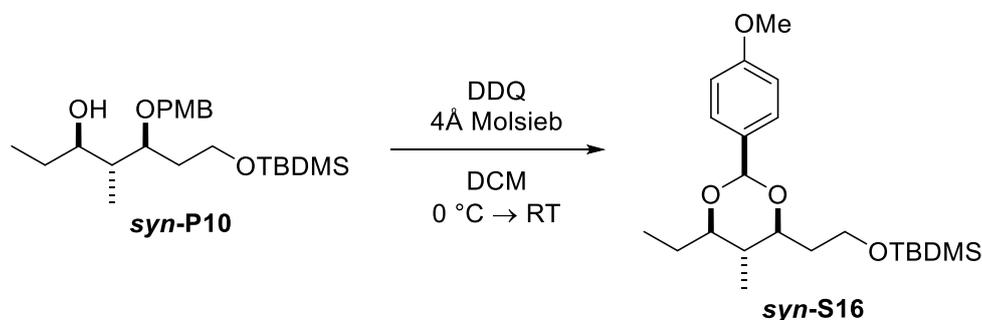
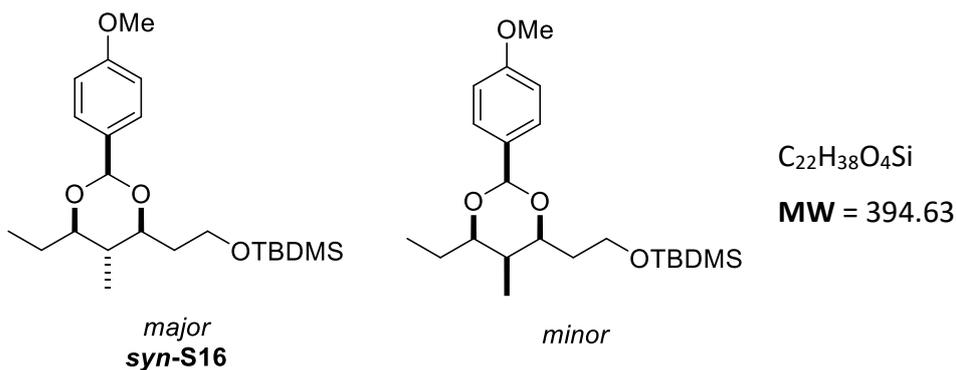


Abbildung 101: Zu einer Mischung aus dem *p*-Methoxybenzyl-geschützten Alkohol **syn-P10** (199 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) und aktiviertem Molsiebpulver (4 Å, 400 mg) in DCM (15 mL) wurde DDQ (125 mg, 0.55 mmol, 1.10 Äq) bei 0 °C hinzugefügt. Die Reaktions-

mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie über Kieselgur abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (15 mL) gewaschen und anschließend die wässrige Phase mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 97:3 bis 95:5 + 1% NEt₃) wurde das Produkt **syn-S16** (164 mg, 0.41 mmol, 83%, *d.r.* 95:5) erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 7.68 – 7.62 (m, 2H), 6.87 – 6.79 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.79 (ddd, $J = 10.1, 6.3, 4.0$ Hz, 1H), 3.55 (td, $J = 9.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.16 (ddd, $J = 9.7, 8.2, 2.7$ Hz, 1H), 1.97 (dddd, $J = 14.0, 8.8, 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 5.55 ppm bestimmt.

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 160.3, 132.7, 128.0, 113.7, 100.9, 83.3, 78.8, 59.4, 54.8, 38.4, 36.6, 26.2, 26.2, 18.5, 12.2, 9.9, -5.1, -5.2.

IR: ν / cm⁻¹ = 2956, 2929, 2956, 1615, 1518, 1463, 1400, 1361, 1343, 1302, 1247, 1170, 1154, 1121, 1077, 1035, 972, 940, 916, 887, 831, 773, 676, 663, 635, 609.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 395.2611
 berechnet: 395.2612 (C₂₂H₃₉O₄Si⁺ = [M+H]⁺)

4-Methyloct-7-en-3,5-diol (*anti*-S17)

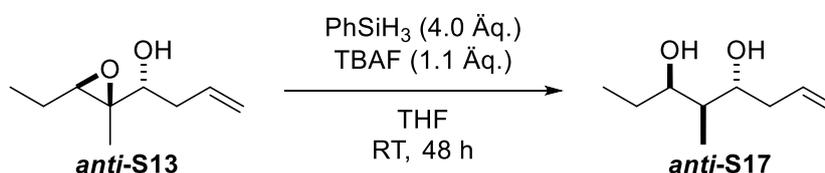
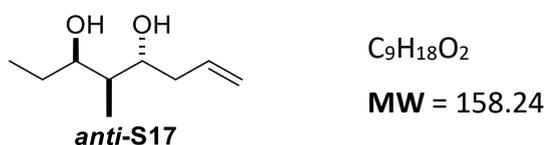


Abbildung 103: In Anlehnung an **AAV II** wurden Epoxid **anti-S13** (157 mg, 1.01 mmol, 1.01 Äq.), PhSiH₃ (0.49 mL, 4.00 mmol, 3.96 Äq.) und eine TBAF-Lösung (1.0M in THF, 1.10 mL, 1.10 mmol, 1.09 Äq.) in THF (4.0 mL) für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entschützung, wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 9:1) wurde 1,3-Diol **anti-S17** (135 mg, 0.85 mmol, 85%, *d.r.* > 98:2) erhalten.

In Anlehnung an **AAV II** wurden Epoxid **anti-S13** (156 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), PhSiH₃ (0.49 mL, 4.00 mmol, 4.00 Äq.) und eine TBAF-Lösung (1.0M in THF, 0.20 mL, 0.20 mmol, 0.20 Äq.) in THF (4.0 mL) für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entschützung und wässriger Aufarbeitung wurde im ¹H-NMR ein unvollständiger Umsatz beobachtet. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet.



¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 5.90 – 5.76 (m, 1H), 5.19 – 5.15 (m, 1H), 5.15 – 5.11 (m, 1H), 3.83 (ddd, *J* = 8.6, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 3.68 (ddd, *J* = 8.4, 5.9, 4.1 Hz, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.38 (dddt, *J* = 13.4, 6.7, 4.1, 1.4 Hz, 1H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 1.60 – 1.49 (m, 1H), 1.48 – 1.38 (m, 1H), 0.98 – 0.93 (m, 6H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 135.0, 118.5, 74.6, 74.2, 40.8, 40.3, 26.8, 11.5, 10.9.

IR: ν / cm⁻¹ = 3320, 2965, 2937, 2878, 1641, 1460, 1432, 1380, 1335, 1246, 1110, 1083, 1040, 969, 955, 911, 862, 630, 536, 463, 433.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 159.1379

berechnet: 159.1380 (C₉H₁₉O₂⁺ = [M+H]⁺)

4-Methyloct-7-en-3,5-diol (*syn*-S17)

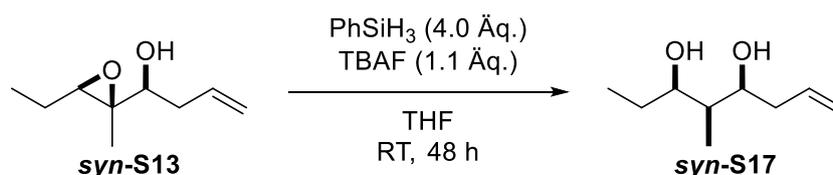
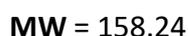
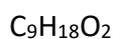
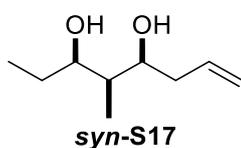


Abbildung 103: In Anlehnung an **AAV II** wurden Epoxid **syn-S13** (157 mg, 1.01 mmol, 1.01 Äq.), PhSiH₃ (0.49 mL, 4.00 mmol, 3.96 Äq.) und eine TBAF-Lösung (1.0M in THF, 1.10 mL,

1.10 mmol, 1.09 Äq.) in THF (4.0 mL) für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entschützung, wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 9:1) wurde 1,3-Diol **syn-S17** (134 mg, 0.85 mmol, 85%, *d.r.* > 98:2) erhalten.

In Anlehnung an **AAV II** wurden Epoxid **syn-S13** (156 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), PhSiH₃ (0.49 mL, 4.00 mmol, 4.00 Äq.) und eine TBAF-Lösung (1.0M in THF, 0.20 mL, 0.20 mmol, 0.20 Äq.) in THF (4.0 mL) für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entschützung und wässriger Aufarbeitung wurde im ¹H-NMR ein unvollständiger Umsatz beobachtet. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet.



¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 5.85 – 5.73 (m, 1H), 5.18 – 5.07 (m, 2H), 3.89 (ddd, *J* = 8.0, 5.5, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (ddd, *J* = 7.8, 5.8, 2.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.21 (dddt, *J* = 13.8, 6.8, 5.4, 1.3 Hz, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 2H), 1.44 (dq, *J* = 13.4, 7.5, 5.8 Hz, 1H), 0.95 – 0.89 (m, 6H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 135.1, 118.0, 78.7, 76.2, 40.0, 39.7, 28.1, 10.6, 4.4.

IR: ν / cm⁻¹ = 3347, 2967, 2938, 2877, 1642, 1460, 1381, 1335, 1153, 1093, 1051, 952, 912, 857, 630, 504, 456, 425.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 159.1379

berechnet: 159.1380 (C₉H₁₉O₂⁺ = [M+H]⁺)

5.8.4 Synthese eines enantiomerenreinen Polypropionat-Bausteins

Ethyl (*E*)-2-methylhex-2-enoat (S19)

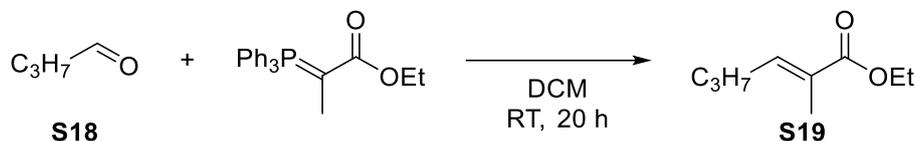
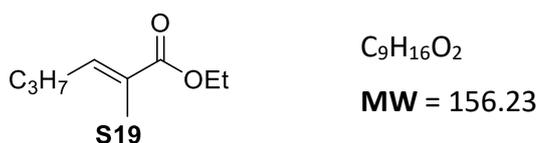


Abbildung 107: Ethyl-2-(triphenyl-phosphoranyliden)propionat (106.9 g, 294.9 mmol, 1.05 Äq.) wurde bei 0 °C in DCM (360 mL) gelöst, bevor eine Lösung von Butanal (25.0 mL, 280.8 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (60 mL) hinzugefügt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion durch Zugabe von Wasser (100 mL) und anschließender Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit DCM (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das in der Reaktion entstehende Triphenylphosphanoxid wurde durch Zugabe von CH₂ ausgefällt und durch anschließende Filtration abgetrennt. Nach Destillation (20 mbar, 79 – 82 °C) wurde das Produkt **S19** (24.80 g, 158.7 mmol, 57%, *d.r.* 98:2) als farblose Flüssigkeit erhalten.



¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 6.75 (tq, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.14 (qd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 1.82 (q, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.47 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 5.91 ppm bestimmt.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 168.5, 142.3, 128.0, 60.5, 30.8, 22.0, 14.4, 14.0, 12.5.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[207]

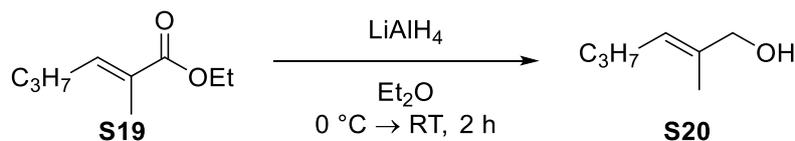
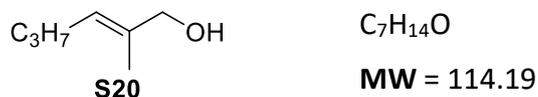
(E)-2-Methylhex-2-en-1-ol (S20)

Abbildung 107: LiAlH₄ (6.32 g, 166.6 mmol, 1.05 Äq.) wurde in trockenem Et₂O (850 mL) gelöst, bevor bei 0 °C eine Lösung aus Ester **S19** (24.79 g, 158.7 mmol, 1.00 Äq.) in Et₂O (150 mL) über einen Zeitraum von 20 min hinzugefügt wurde. Nach Rühren des Reaktionsgemisches für 2 h bei Raumtemperatur, erfolgte die Aufarbeitung nach *Fieser*. Das Reaktionsgemisch wurde mit Et₂O (200 mL) verdünnt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden nacheinander Wasser (6.3 mL), eine NaOH-Lösung (15%, 6.3 mL) und schließlich wieder Wasser (19.0 mL) hinzugegeben. Die Kühlung wurde entfernt und für 15 min gerührt, bevor so viel MgSO₄ zugegeben wurde, bis dieses feinpulvrig vorlag. Es wurde erneut für 15 min gerührt. Der Feststoff wurde durch Filtration über Celite® abgetrennt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Destillation (atm, 50 – 64 °C) wurde Alkohol **S20** (13.74 g, 120.4 mmol, 76%) als farblose Flüssigkeit erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 5.41 (tq, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.00 (dddd, *J* = 8.4, 7.5, 6.4, 0.9 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.49 – 1.45 (m, 1H), 1.38 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 134.9, 126.5, 69.2, 29.8, 22.8, 13.9, 13.8.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[208]

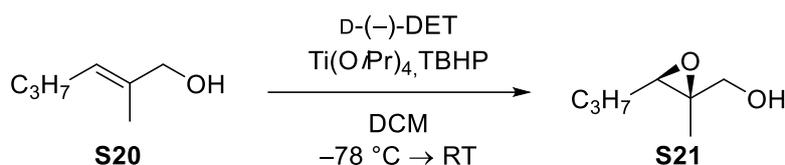
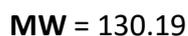
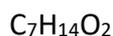
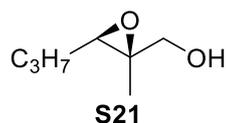
(2-Methyl-3-propyloxiran-2-yl)methanol (S21)

Abbildung 107: In einem *Schlenk*-Kolben wurde Molsieb (3 Å, 3.6 g) in trockenem DCM (360 mL) vorgelegt. Nach Kühlung auf –78 °C wurden D-(-)-Diethyltartrat (1.48 g,

7.16 mmol, 0.06 Äq.) und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1.70 g, 5.97 mmol, 0.05 Äq.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für 30 min gerührt. Anschließend wurde langsam eine TBHP-Lösung (5.50M in Decan, 43.4 mL, 238.8 mmol, 2.00 Äq.) zugefügt und erneut für 30 min gerührt. Zuletzt wurde eine Lösung des Allylkohols **S20** (13.63 g, 119.4 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (240 mL) tropfenweise hinzugefügt, bevor das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (120 mL) beendet. Nach 30-minütigem Rühren wurde eine mit NaCl gesättigte, wässrige NaOH-Lösung (30%, 120 mL) zugefügt und für weitere 3 h gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und anschließender Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 9:1 bis 7:3) wurde Epoxyalkohol **S21** (12.17 g, 93.50 mmol, 78%) erhalten.



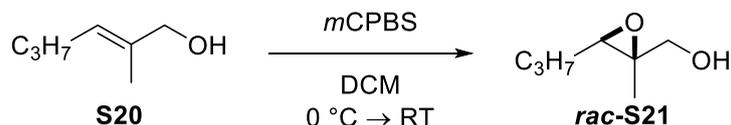
$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 3.67 (dd, $J = 12.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 12.2, 8.1$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.93 (brs, 1H), 1.62 – 1.35 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 65.5, 60.9, 60.2, 30.3, 19.9, 14.4, 14.1.

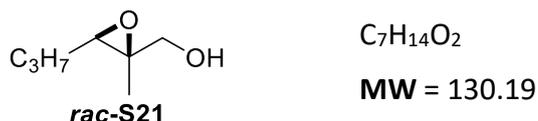
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23.4^\circ$ (DCM, $c = 1.0$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[209]

(2-Methyl-3-propyloxiran-2-yl)methanol (*rac*-S21)



In Anlehnung an **AAV VI** wurden Olefin **S20** (457 mg, 4.00 mmol, 1.00 Äq.) und *m*CPBS (70% in H_2O , 1.28 g, 5.20 mmol, 1.30 Äq.) in DCM (20 mL) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 7:3) wurde Epoxyalkohol *rac*-**S21** (361 mg, 2.77 mmol, 69%) erhalten.



2-((Benzyloxy)methyl)-2-methyl-3-propyloxiran (S35)

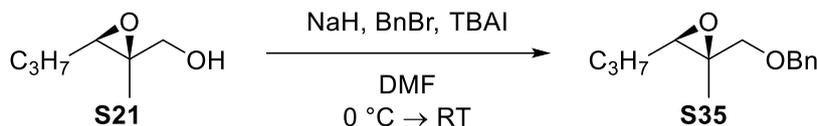


Abbildung 107: In Anlehnung an **AAV IV** wurden Epoxyalkohol **S21** (130 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), NaH (60% in Mineralöl, 52.0 mg, 1.30 mmol, 1.30 Äq.), Tetrabutylammoniumiodid (7.4 mg, 0.02 mmol, 0.02 Äq.) und Benzylbromid (0.15 mL, 222 mg, 1.30 mmol, 1.30 Äq.) in DMF (2 mL) für 4 h gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 96:4) wurde der benzylgeschützte Alkohol **S35** (187 mg, 0.85 mmol, 85%, *e.r.* 96:4) erhalten.

In Anlehnung an **AAV IV** wurden Epoxyalkohol **rac-S21** (130 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), NaH (60% in Mineralöl, 52.0 mg, 1.30 mmol, 1.30 Äq.), Tetrabutylammoniumiodid (7.4 mg, 0.02 mmol, 0.02 Äq.) und Benzylbromid (0.15 mL, 222 mg, 1.30 mmol, 1.30 Äq.) in DMF (2 mL) für 4 h gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 96:4) wurde der benzylgeschützte Alkohol **rac-S35** (172 mg, 0.78 mmol, 78%) erhalten.



¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.40 – 7.32 (m, 4H), 7.29 (ddt, J = 7.6, 3.7, 2.2 Hz, 1H), 4.64 – 4.47 (m, 2H), 3.50 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 6.7, 5.2 Hz, 1H), 1.62 – 1.39 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.01 – 0.94 (m, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 138.3, 128.5, 127.8, 75.0, 73.3, 61.0, 59.8, 30.4, 19.9, 14.7, 14.1.

IR: ν / cm⁻¹ = 2960, 2931, 1496, 1453, 1382, 1364, 1260, 1205, 1096, 1073, 1029, 902, 852, 802, 736, 608, 465.

HRMS (APCI): gefunden: 221.1539
berechnet: 221.1536 ($C_{14}H_{21}O_2^+ = [M+H]^+$)

$[\alpha]_D^{20} = +1.9^\circ$ (DCM, $c = 1.0$).

HPLC: *DAICEL Chiralpak IC-U*, 1.6 μm , 3.0 x 100 mm, *n*-Hexan:2-Propanol 95:5, Flussrate = 0.85 mL/min, Hauptisomer: $t_R = 1.31$ min (2*R*,3*R*), Nebenisomer: $t_R = 1.54$ min (2*S*,3*S*), *e.e.* = 92%.

2-Methyl-3-propyloxiran-2-carbaldehyd (S22)

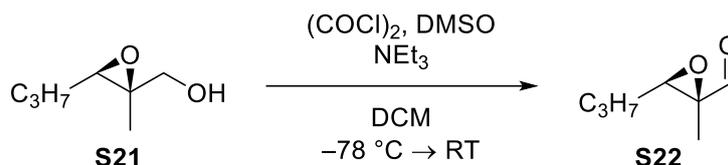


Abbildung 107: In einem *Schlenk*-Kolben wurde bei -78°C Oxalylchlorid (10.9 mL, 16.1 g, 126.8 mmol, 1.50 Äq.) in trockenem DCM (340 mL) gelöst, bevor DMSO (18.0 mL, 19.8 g, 253.5 mmol, 3.00 Äq.) tropfenweise unter Gasentwicklung hinzugefügt wurde. Anschließend wurde eine Lösung des Alkohols **S21** (11.0 g, 84.5 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (85 mL) zugegeben und für 30 min gerührt. Zuletzt wurde NEt_3 (70.3 mL, 51.3 g, 507.0 mmol, 6.00 Äq.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion durch Zugabe von Wasser (100 mL) und anschließender Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit DCM (3 x 35 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und Säulenchromatographie (SiO_2 , PE/ Et_2O 98:2 bis 9:1) wurde Aldehyd **S22** (8.24 g, 64.3 mmol, 76%) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 8.84 (s, 1H), 3.13 (dd, $J = 6.5, 5.4$ Hz, 1H), 1.69 – 1.43 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 200.4, 62.3, 59.9, 30.0, 19.8, 13.9, 10.1.

IR: $\nu / \text{cm}^{-1} = 2964, 2936, 2876, 2819, 2367, 1725, 1653, 1463, 1391, 1318, 1252, 1132, 1082, 1026, 991, 960, 866, 844, 802, 776, 748, 565$.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 129.0910
berechnet: 129.0910 ($\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

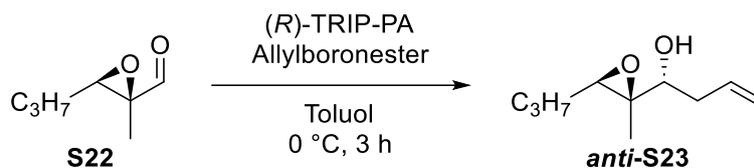
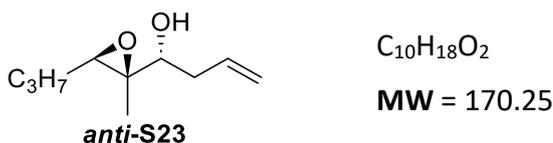
1-(2-Methyl-3-propyloxiran-2-yl)but-3-en-1-ol (*anti*-S23)^[161,182]

Abbildung 107: Aldehyd **S22** (1.28 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem Toluol (150 mL) gelöst, bevor (*R*)-TRIP-PA (377 mg, 0.50 mmol, 0.05 Äq.) hinzugefügt und das Gemisch auf 0 °C gekühlt wurde. Anschließend wurde Allylboronsäurepinakolester (2.02 g, 12.0 mmol, 1.20 Äq.) zugetropft und für 3 h bei 0 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Aufreinigung des Rohprodukts (*d.r.* 94:6) durch Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 9:1 bis 8:2) wurde Allylalkohol *anti*-**S23** (1.34 g, 7.88 mmol, 79%, *d.r.* > 99:1) erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 5.92 – 5.81 (m, 1H), 5.19 – 5.06 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.43 (dddd, J = 15.8, 6.3, 3.1, 1.3 Hz, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 2H), 1.64 – 1.36 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 3.32 ppm bestimmt.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 134.6, 117.5, 72.4, 62.4, 59.6, 37.4, 30.3, 19.9, 14.5, 14.1.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[161]

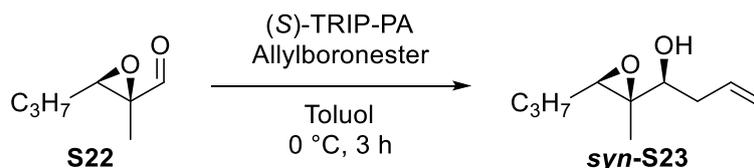
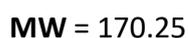
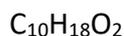
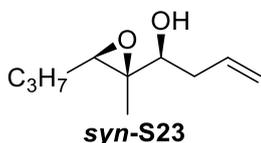
1-(2-Methyl-3-propyloxiran-2-yl)but-3-en-1-ol (*syn*-S23)^[161,182]

Abbildung 107: Aldehyd **S22** (1.28 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem Toluol (150 mL) gelöst, bevor (*S*)-TRIP-PA (377 mg, 0.50 mmol, 0.05 Äq.) hinzugefügt und das Gemisch auf 0 °C gekühlt wurde. Anschließend wurde Allylboronsäurepinakolester (2.02 g,

12.0 mmol, 1.20 Äq.) zugetropft und für 3 h bei 0 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Aufreinigung des Rohprodukts (*d.r.* 84:16) durch Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 9:1 bis 75:25) wurde Allylalkohol **syn-S23** (1.21 g, 7.13 mmol, 71%, *d.r.* > 99:1) erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 5.79 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.19 – 5.06 (m, 2H), 3.32 (ddt, *J* = 7.5, 6.0, 1.3 Hz, 1H), 2.90 – 2.84 (m, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.60 – 1.39 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 3.04 ppm bestimmt.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 134.2, 118.0, 76.0, 63.1, 61.9, 37.9, 30.3, 19.9, 14.1, 11.7.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[161]

2-(1-(Benzyloxy)but-3-en-1-yl)-2-methyl-3-propyloxiran (*anti*-S24)

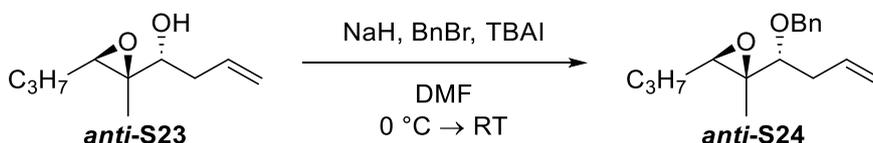
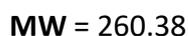
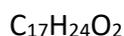
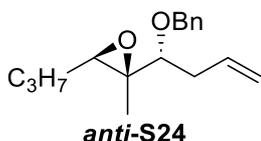


Abbildung 107: In Anlehnung an **AAV IV** wurden Epoxyalkohol **anti-S23** (1.32 mg, 7.75 mmol, 1.00 Äq.), NaH (60% in Mineralöl, 403 mg, 10.1 mmol, 1.30 Äq.), Tetrabutylammoniumiodid (57.3 mg, 155 μmol, 0.02 Äq.) und Benzylbromid (1.20 mL, 1.72 g, 10.1 mmol, 1.30 Äq.) in DMF (15 mL) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 99:1 bis 97:3) wurde der benzylgeschützte Alkohol **anti-S24** (1.76 g, 6.76 mmol, 87%) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.40 – 7.27 (m, 5H), 5.89 (ddt, J = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.20 – 5.01 (m, 2H), 4.63 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 2H), 1.62 – 1.43 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.05 – 0.94 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 138.6, 135.3, 128.5, 127.8, 116.8, 83.2, 72.0, 63.7, 60.5, 36.2, 30.7, 19.9, 14.2, 12.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +36.8° (DCM, c = 1.0).

IR: ν / cm^{-1} = 3074, 3033, 2961, 2934, 2873, 1641, 1497, 1455, 1387, 1310, 1206, 1073, 1028, 994, 910, 860, 796, 650, 610, 530, 471, 426.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 261.1849
 berechnet: 261.1849 ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2^+$ = $[\text{M}+\text{H}]^+$)

2-(1-(Benzyloxy)but-3-en-1-yl)-2-methyl-3-propyloxiran (*syn*-S24)

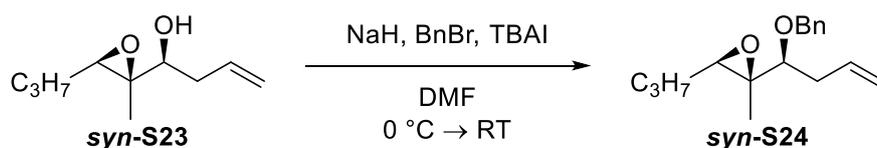
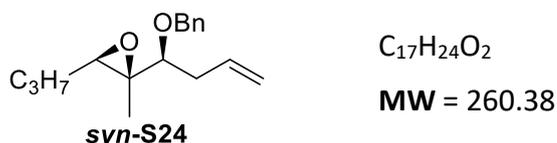


Abbildung 107: In Anlehnung an **AAV IV** wurden Epoxyalkohol **syn-S23** (1.20 mg, 7.05 mmol, 1.00 Äq.), NaH (60% in Mineralöl, 367 mg, 9.17 mmol, 1.30 Äq.), Tetrabutylammoniumiodid (52.1 mg, 141 μmol , 0.02 Äq.) und Benzylbromid (1.09 mL, 1.57 g, 9.17 mmol, 1.30 Äq.) in DMF (14 mL) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 99:1 bis 97:3) wurde der benzylgeschützte Alkohol **syn-S24** (1.40 g, 5.39 mmol, 76%) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.42 – 7.23 (m, 5H), 5.79 (dddd, J = 16.8, 10.1, 7.6, 6.4 Hz, 1H), 5.14 – 5.01 (m, 2H), 4.82 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 8.0, 6.1 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.43 (dddt, J = 14.4, 8.0, 6.4, 1.5 Hz, 1H), 2.22 (dddt, J = 14.4, 7.4, 6.1, 1.2 Hz, 1H), 1.59 – 1.40 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 138.8, 134.7, 128.4, 127.8, 127.6, 117.0, 84.5, 71.8, 62.5, 59.3, 37.7, 30.2, 20.0, 14.2, 11.5.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.0^\circ$ (DCM, $c = 1.0$).

IR: $\nu / \text{cm}^{-1} = 2960, 2933, 2873, 1498, 1455, 1431, 1382, 1308, 1095, 1068, 1028, 993, 913, 857, 734, 696, 611, 470$.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 261.1847

berechnet: 261.1849 ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

3-(Benzyloxy)-3-(2-methyl-3-propyloxiran-2-yl)propan-1-ol (*anti*-S25)

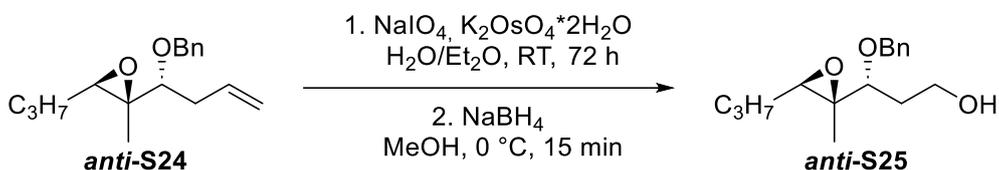
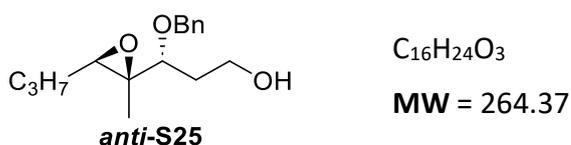


Abbildung 107: In Anlehnung an **AAV IX** wurden Olefin ***anti*-S24** (1.73 g, 6.65 mmol, 1.00 Äq.), NaIO_4 (8.53 g, 39.9 mmol, 6.00 Äq.) und $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (123 mg, 0.33 mmol, 0.05 Äq.) in Wasser (65 mL) und Et_2O (65 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mit NaBH_4 (252 mg, 6.65 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol (34 mL) für 15 min bei 0°C gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 8:2 bis 7:3) wurde Alkohol ***anti*-S25** (1.42 g, 5.37 mmol, 81%) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.39 – 7.28 (m, 5H), 4.66 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 3.19 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.28 (brs, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.04 – 0.97 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 138.1, 128.7, 128.1, 127.9, 82.5, 72.0, 64.3, 60.9, 60.2, 33.9, 30.7, 19.9, 14.2, 11.9.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53.7^\circ$ (DCM, $c = 1.0$).

IR: $\nu / \text{cm}^{-1} = 3431, 2960, 2931, 2873, 1497, 1455, 1387, 1311, 1206, 1053, 1027, 914, 887, 858, 792, 736, 697, 612, 540, 476, 424$.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 265.1796
 berechnet: 265.1798 ($C_{16}H_{25}O_3^+ = [M+H]^+$)

3-(Benzyloxy)-3-(2-methyl-3-propyloxiran-2-yl)propan-1-ol (*syn*-S25)

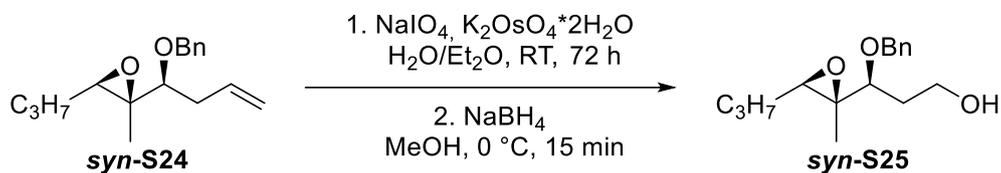
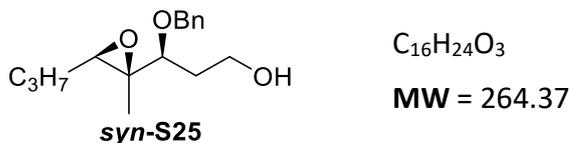


Abbildung 107: In Anlehnung an **AAV IX** wurden Olefin ***syn*-S24** (1.36 g, 5.21 mmol, 1.00 Äq.), NaIO_4 (6.68 g, 31.2 mmol, 6.00 Äq.) und $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (95.5 mg, 0.26 mmol, 0.05 Äq.) in Wasser (50 mL) und Et_2O (50 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mit NaBH_4 (197 mg, 5.21 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol (27 mL) für 15 min bei 0 °C gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 8:2 bis 7:3) wurde Alkohol ***syn*-S25** (1.16 g, 4.38 mmol, 84%) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.38 – 7.27 (m, 5H), 4.83 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.19 (dd, $J = 10.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 6.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.23 (brs, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.71 – 1.40 (m, 5H), 1.33 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 138.3, 128.6, 128.1, 127.9, 83.6, 71.8, 62.6, 60.8, 58.8, 35.0, 30.1, 19.9, 14.1, 11.5.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.6^\circ$ (DCM, $c = 1.0$).

IR: $\nu / \text{cm}^{-1} = 3433, 2959, 2874, 1739, 1497, 1455, 1382, 1308, 1207, 1027, 891, 856, 789, 735, 697, 612, 590, 517, 465, 435$.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 265.1798
 berechnet: 265.1798 ($C_{16}H_{25}O_3^+ = [M+H]^+$)

(3-(Benzyloxy)-3-(2-methyl-3-propyloxiran-2-yl)propoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (*anti*-X11)

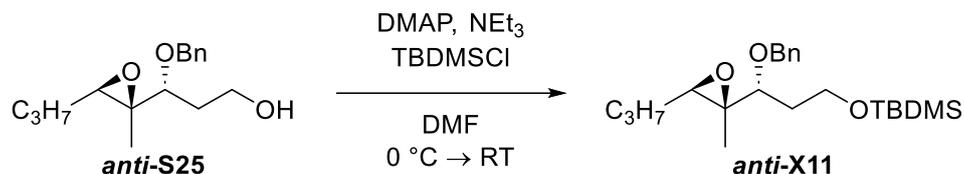
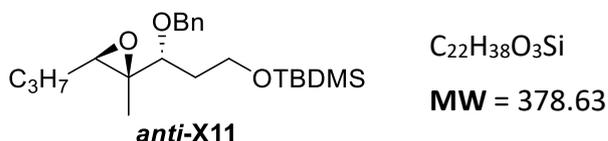


Abbildung 107: In Anlehnung an **AAV IIIb** wurden Alkohol ***anti*-S25** (1.41 g, 5.33 mmol, 1.00 Äq.), DMAP (326 mg, 2.67 mmol, 0.50 Äq.), NEt_3 (972 mg, 9.60 mmol, 1.80 Äq.) und TBDMSCl (965 mg, 6.40 mmol, 1.20 Äq.) in DMF (5.3 mL) über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 97:3 bis 95:5) wurde der silylgeschützte Alkohol ***anti*-X11** (1.86 g, 4.90 mmol, 92%) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.37 – 7.27 (m, 5H), 4.64 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 9.6$ Hz, 3.1, 1H), 2.83 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.88 (dtd, $J = 13.7, 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 1.76 (ddt, $J = 13.8, 10.0, 5.1$ Hz, 1H), 1.56 – 1.42 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 138.8, 128.5, 127.8, 127.7, 79.8, 72.3, 63.5, 60.5, 59.8, 34.9, 30.7, 26.1, 19.9, 18.4, 14.3, 12.3, -5.1, -5.2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +49.3^\circ$ (DCM, $c = 1.0$).

IR: ν / cm^{-1} = 2957, 2928, 2858, 1463, 1387, 1362, 1253, 1086, 1029, 1006, 974, 940, 910, 812, 775, 733, 696, 663, 613.

HRMS (APCI): gefunden: 379.2665
berechnet: 379.2663 ($\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

(3-(Benzyloxy)-3-(2-methyl-3-propyloxiran-2-yl)propoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (*syn*-X11)

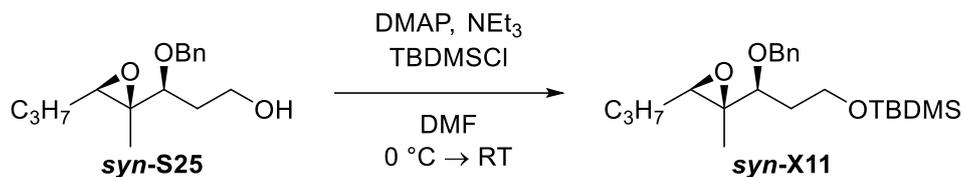
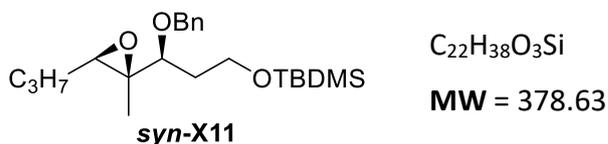


Abbildung 107: In Anlehnung an **AAV IIIb** wurden Alkohol **syn-S25** (1.15 g, 4.33 mmol, 1.00 Äq.), DMAP (265 mg, 2.17 mmol, 0.50 Äq.), NEt_3 (790 mg, 7.80 mmol, 1.80 Äq.) und TBDMSCI (784 mg, 5.20 mmol, 1.20 Äq.) in DMF (4.3 mL) über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 97:3 bis 95:5) wurde der silylgeschützte Alkohol **syn-X11** (1.50 g, 3.96 mmol, 92%) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 7.38 – 7.24 (m, 5H), 4.82 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.76 – 3.64 (m, 2H), 3.18 (dd, J = 9.6, 3.5 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 1.77 (ddt, J = 14.3, 9.6, 4.9 Hz, 1H), 1.68 – 1.43 (m, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (d, J = 2.0 Hz, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 139.0, 128.4, 127.9, 127.6, 81.4, 71.9, 63.1, 59.5, 59.0, 36.3, 30.3, 26.1, 20.0, 18.4, 14.2, 11.5, –5.2, –5.2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = –29.7° (DCM, c = 1.0).

IR: ν / cm^{-1} = 2956, 2928, 2858, 1498, 1463, 1383, 1360, 1309, 1253, 1208, 1089, 1070, 1029, 1007, 970, 940, 907, 811, 775, 732, 696, 663, 614, 463.

HRMS (APCI): gefunden: 379.2662
 berechnet: 379.2663 ($\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

6-(Benzyloxy)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-methyloctan-4-ol (*anti*-P11)

Tabelle 7, Eintrag 1: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.69M in Et_2O , 0.08 mL, 55.2 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **anti-X11** (189.3 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-

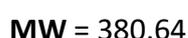
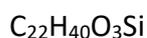
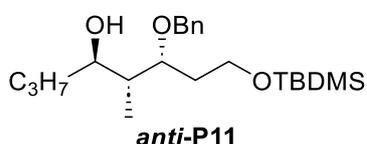
methode **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts kein Umsatz beobachtet.

Tabelle 7, Eintrag 2: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.69M in Et_2O , 0.08 mL, 55.2 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **anti-X11** (189.3 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei 45 °C gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts nur 65% Umsatz beobachtet.

Tabelle 7, Eintrag 3: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.67M in Et_2O , 0.08 mL, 53.6 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **anti-X11** (189.3 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 95:5 bis 9:1 + 1% NEt_3) des Rohprodukts (*d.r.* 91:9) wurde Alkohol **anti-P11** (134.9 mg, 0.35 mmol, 71%, *d.r.* > 99:1) als farbloses Öl erhalten.

Tabelle 7, Eintrag 4: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.69M in Et_2O , 0.08 mL, 55.2 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **anti-X11** (189.3 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts kein Umsatz beobachtet.

Tabelle 7, Eintrag 5: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.69M in Et_2O , 0.08 mL, 55.2 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **anti-X11** (189.3 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts nur 80% Umsatz beobachtet.



anti-P11

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, C_6D_6 , RT) δ / ppm = 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 4.52 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.83 (ddd, J = 8.7, 4.1, 2.8 Hz, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 2H), 3.58 (ddd, J = 10.2, 5.8, 4.8 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.77 – 1.60 (m, 2H), 1.58 – 1.36 (m, 3H), 0.98 (s, 12H), 0.79 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.04 (d, J = 1.0 Hz, 6H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 0.69 ppm bestimmt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6 , RT) δ / ppm = 138.9, 128.7, 128.2, 127.9, 79.7, 73.5, 72.0, 60.0, 39.8, 38.3, 33.6, 26.2, 18.9, 18.4, 14.6, 13.0, -5.2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +25.3° (DCM, c = 1.0).

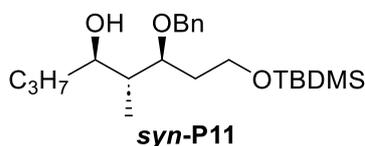
IR: ν / cm^{-1} = 2955, 2929, 2857, 1699, 1652, 1558, 1456, 1441, 1435, 1429, 1398, 1379, 1361, 1253, 1087, 1027, 1006, 939, 833, 811, 774, 732, 696, 667, 609, 458, 427.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 381.2819

berechnet: 381.2819 ($\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

6-(Benzyloxy)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-methyloctan-4-ol (*syn*-P11)

Abbildung 107: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.67M in Et_2O , 0.08 mL, 53.6 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid ***syn*-X11** (189.3 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 95:5 bis 9:1 + 1% NEt_3) des Rohprodukts (*d.r.* 96:4) wurde Alkohol ***syn*-P11** (170.7 mg, 0.45 mmol, 90%, *d.r.* > 99:1) als farbloses Öl erhalten.



$\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$

MW = 380.64

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, C_6D_6 , RT) δ / ppm = 7.34 (ddt, J = 7.6, 1.4, 0.7 Hz, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 8.1, 5.3, 3.0 Hz, 1H), 3.75 (qdd, J = 9.9, 7.5, 5.1 Hz, 2H), 3.44 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 1.97 – 1.80 (m, 2H), 1.75 – 1.56 (m, 3H), 1.51 – 1.32 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.06 (s, 6H).

Der *d.r.* wurde durch Vergleich mit einem Signal des Nebenisomers bei 0.79 ppm bestimmt.

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆, RT) δ / ppm = 139.6, 128.6, 127.9, 127.7, 78.4, 73.7, 71.6, 60.7, 41.7, 37.4, 34.2, 26.2, 19.1, 18.5, 14.5, 11.6, -5.2, -5.2.

$[\alpha]_D^{20}$ = -8.1° (DCM, c = 1.0).

IR: ν / cm⁻¹ = 3450, 2956, 2929, 2858, 1497, 1463, 1380, 1361, 1253, 1085, 1028, 1006, 969, 937, 834, 774, 732, 696, 663, 609, 467, 443, 426.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 381.2817
berechnet: 381.2819 (C₂₂H₄₁O₃Si⁺ = [M+H]⁺)

5.8.5 Angestrebte Synthese von Prelacton B

1-(3-Isopropyl-2-methyloxiran-2-yl)propan-1,3-diol (S34)

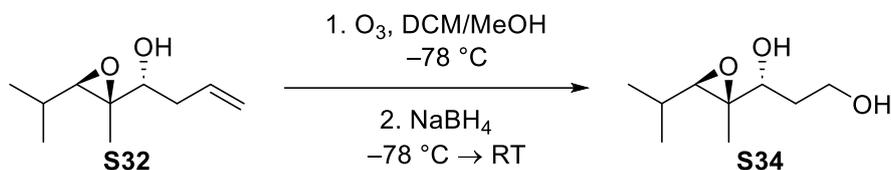
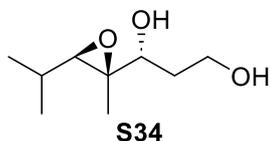


Abbildung 109: Olefin **S32** (613 mg, 3.60 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (18 mL) und Methanol (18 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt, bevor die Reaktionsmischung für 10 min ozonisiert wurde, bis die Lösung eine blaue Farbe annahm. Nach Zugabe von NaBH_4 (681 mg, 18.0 mmol, 5.00 Äq.) bei -78 °C wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 4 h gerührt. Ges. NH_4Cl -Lösung (10 mL) und Wasser (10 mL) wurden bei 0 °C hinzugefügt, bevor die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 x 15 mL) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung (25 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 7:3 bis 6:4) wurde Diol **S34** (472 mg, 2.71 mmol, 66%) erhalten.


 $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$
MW = 174.24

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 4.18 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 9.7, 8.3, 7.0 Hz, 1H), 3.94 (tt, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 6.1, 1.9 Hz, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.22 (dtdd, J = 14.4, 9.2, 5.0, 1.9 Hz, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.09 – 1.00 (m, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 86.8, 80.2, 78.6, 65.9, 34.8, 29.7, 21.3, 20.7, 18.4.

IR: ν / cm^{-1} = 3354, 2957, 2876, 1456, 1372, 1263, 1190, 1105, 1069, 997, 953, 920, 904, 879, 855, 795, 709, 559, 516, 479, 443.

HRMS (APCI): gefunden: 175.1327

berechnet: 175.1329 ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_3^+ = [\text{M}+\text{H}]^+$)

2-(1,3-Bis(benzyloxy)propyl)-3-isopropyl-2-methyloxiran (X7)

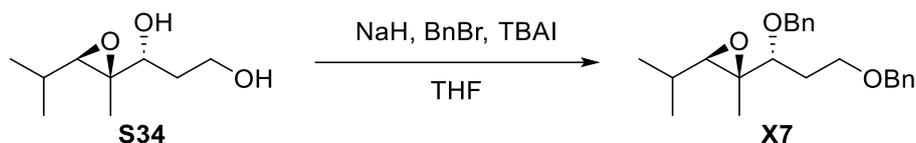
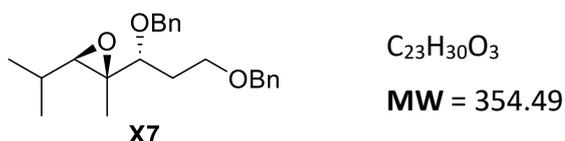


Abbildung 109: In Anlehnung an **AAV IV** wurden Epoxyalkohol **S34** (453 mg, 2.60 mmol, 1.00 Äq.), NaH (60% in Mineralöl, 229 mg, 5.72 mmol, 2.20 Äq.), Tetrabutylammoniumiodid (14.9 mg, 0.052 mmol, 0.02 Äq.) und Benzylbromid (0.68 mL, 978 mg, 5.72 mmol, 2.20 Äq.) in THF (10 mL) über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO₂, CH/EE 97:3) wurde der benzylgeschützte Alkohol **X7** (586 mg, 1.65 mmol, 64%) erhalten.



¹H-NMR (499 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 7.35 – 7.21 (m, 10H), 4.65 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.03 (td, J = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 3.95 (td, J = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, RT) δ / ppm = 140.2, 138.5, 128.4, 128.2, 127.7, 127.6, 127.0, 126.7, 87.8, 84.8, 83.3, 73.9, 71.1, 65.7, 30.2, 30.0, 23.6, 20.3, 18.9.

IR: ν / cm⁻¹ = 3030, 2956, 2872, 1739, 1497, 1453, 1368, 1347, 1305, 1206, 1067, 1028, 960, 866, 731, 695, 605, 550, 465, 421.

HRMS (ESI(+)): gefunden: 355.2265
berechnet: 355.2268 (C₂₃H₃₁O₃⁺ = [M+H]⁺)

4-(3-Isopropyl-2-methyloxiran-2-yl)-2,2,8,8-tetramethyl-3,7-dioxa-2,8-disilanonan (X12)

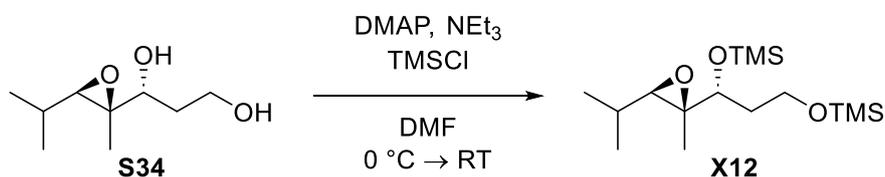
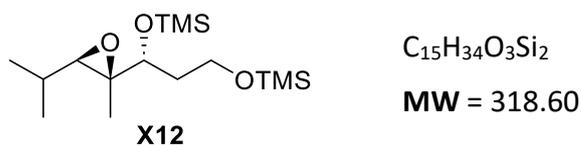


Abbildung 109: In Anlehnung an **AAV IIIb** wurden Epoxyalkohol **S34** (473 mg, 2.72 mmol, 1.00 Äq.), DMAP (166 mg, 1.36 mmol, 0.50 Äq.), NEt_3 (989 mg, 9.78 mmol, 3.60 Äq.) und TMSCl (708 mg, 6.52 mmol, 2.40 Äq.) in DMF (2.7 mL) über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (SiO_2 , CH/EE 98:2) wurde der silylgeschützte Alkohol **X12** (545 mg, 1.71 mmol, 63%) erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 4.01 (dd, $J = 5.7, 4.1$ Hz, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.83 – 3.77 (m, 1H), 3.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.17 (dddd, $J = 12.6, 8.0, 6.8, 5.8$ Hz, 1H), 2.06 (pd, $J = 6.9, 2.0$ Hz, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.15 (s, 9H), 0.12 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 87.5, 79.3, 77.6, 64.9, 34.9, 30.2, 22.9, 22.4, 17.3, 1.0, 0.7.

IR: $\nu / \text{cm}^{-1} = 2957, 2877, 1298, 1250, 1179, 1109, 1060, 991, 979, 960, 915, 869, 748, 683, 624, 534, 496, 426, 409.$

HRMS (ESI(+)): gefunden: 341.1934

berechnet: 341.1939 ($\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}^+ = [\text{M}+\text{Na}]^+$)

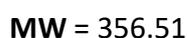
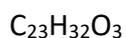
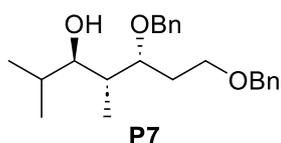
5,7-Bis(benzyloxy)-2,4-dimethylheptan-3-ol (P7)

Tabelle 8, Eintrag 1: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (6.2 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.70M in Et_2O , 0.08 mL, 56.40 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.45 Äq.) und Epoxid **X7** (178.2 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts kein Umsatz beobachtet.

Tabelle 8, Eintrag 2: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.2 mg, 25.8 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.68M in Et_2O , 0.08 mL, 54.40 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.42 Äq.) und Epoxid **X7** (181.8 mg, 0.51 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungsverfahren

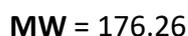
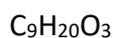
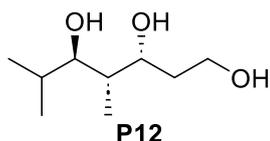
methode **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts kein Umsatz beobachtet.

Tabelle 8, Eintrag 3: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden Cp_2TiCl_2 (12.5 mg, 50.2 μmol , 10 mol%), BenzylMgBr (0.70M in Et_2O , 0.16 mL, 112.0 μmol , 22 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **X7** (177.3 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts kein Umsatz beobachtet.



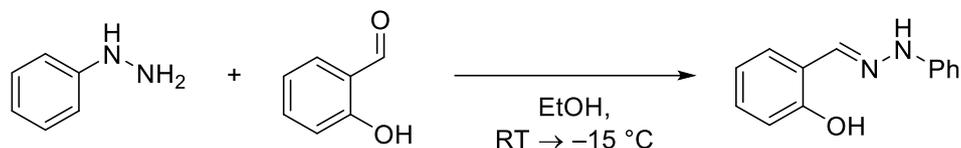
4,6-Dimethylheptan-1,3,5-triol (P12)

Tabelle 8, Eintrag 4: In Anlehnung an **AAV Ia** wurden $(t\text{BuC}_5\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$ (9.0 mg, 24.9 μmol , 5 mol%), BenzylMgBr (0.68M in Et_2O , 0.08 mL, 54.4 μmol , 11 mol%), PhSiH_3 (0.09 mL, 0.73 mmol, 1.46 Äq.) und Epoxid **X12** (159.3 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (3 mL) für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Desilylierung unter Verwendung von Entschützungs-methode **A** gefolgt von einer wässrigen Aufarbeitung wurde im $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts keine Epoxidöffnung, sondern nur Entschützung der TMS-Schutzgruppen beobachtet.

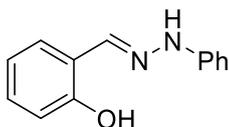


5.9 Sonstiges

Salicylaldehydphenylhydrazon^[188]



Phenylhydrazin (10.6 mL, 11.7 g, 108 mmol, 1.00 Äq.) und EtOH (40 mL) wurden gerührt, während eine Lösung von Salicylaldehyd (11.5 mL, 13.2 g, 108 mmol, 1.00 Äq.) in EtOH (60 mL) hinzugegeben wurde. Die Reaktionsmischung, in der sich schon nach einer Minute ein Niederschlag bildete, wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Kühlung auf -15 °C wurde der weiße Feststoff abfiltriert und mit eiskaltem Ethanol gewaschen. Nach Trocknen unter vermindertem Druck wurde Salicylaldehydphenylhydrazon (16.3 g, 76.6 mmol, 71%) als farbloser Feststoff erhalten.



$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$

MW = 212.25

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 10.85 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 3H), 6.97 – 6.87 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , RT) δ / ppm = 157.2, 143.5, 141.4, 130.2, 129.7, 129.5, 121.1, 119.6, 118.6, 116.8, 112.8.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[188]

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

- [1] I. Dincer, *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2000**, *4*, 157–175.
- [2] United Nations, "The 17 Goals - Sustainable Development", zu finden unter <https://sdgs.un.org/goals>.
- [3] A. Hermann, *Phys. Bl.* **1965**, *21*, 168–171.
- [4] a) R. Gilles, D. F. Houlihan, D. R. Livingstone, R. F. Lee (Hrsg.) *Advances in Comparative and Environmental Physiology*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1991**;
b) R. J. Farrauto, R. M. Heck, *Catal. Today* **1999**, *51*, 351–360.
- [5] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686–694.
- [6] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry. Theory and practice*, 1. Aufl., Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- [7] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev* **2010**, *39*, 301–312.
- [8] R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437–1451.
- [9] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [10] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273–1283.
- [11] K. Hans Wedepohl, *Geochim. Cosmochim. Acta* **1995**, *59*, 1217–1232.
- [12] K. Ziegler, E. Holzkamp, H. Breil, H. Martin, *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 541–547.
- [13] K. Ziegler, E. Holzkamp, H. Breil, H. Martin, *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 426.
- [14] L. L. Böhm, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5162–5183; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5010–5030.
- [15] E. Arlman, *J. Catal.* **1964**, *3*, 99–104.
- [16] C. Beermann, H. Bestian, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 618–623.
- [17] G. Natta, P. Pino, P. Corradini, F. Danusso, E. Mantica, G. Mazzanti, G. Moraglio, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1708–1710.
- [18] "The Nobel Prize in Chemistry 1963", zu finden unter <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1963/summary/>.
- [19] "The Nobel Prize in Chemistry 2022", zu finden unter <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/press-release/>.
- [20] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075.

- [21] a) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598; *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637; b) M. Breugst, H.-U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12293–12307; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 12389–12404.
- [22] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711.
- [23] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [24] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999.
- [25] J. C. Jewett, C. R. Bertozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1272–1279.
- [26] M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368–3398; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3448–3479.
- [27] W. Markownikoff, *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, *153*, 228–259.
- [28] G. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334–338.
- [29] Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Springer Berlin Heidelberg, **2004**.
- [30] H. Brown, B. C. Rao, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1137–1138.
- [31] H. Brown, B. C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6428–6434.
- [32] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- [33] Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488–496.
- [34] Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235.
- [35] W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801–2803.
- [36] D. J. Sajkowski, M. Boudart, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1987**, *29*, 325–360.
- [37] A. K. Yudin, *Aziridines and epoxides in organic synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [38] a) E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421–431; b) W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2768–2769.
- [39] T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997.
- [40] W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561–8562.
- [41] T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408–6409.
- [42] A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859.
- [43] D. R. Lide (Hrsg.) *CRC handbook of chemistry and physics*, CRC Press, Boca Raton, New York, **1997**.

- [44] M. A. Loreto, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 287–293.
- [45] A. Gansäuer, S. Narayan, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 465–475.
- [46] a) D. F. Aycock, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 156–159; b) O. Türk, *Stoffliche Nutzung nachwachsender Rohstoffe*, Springer Vieweg, Wiesbaden, **2014**.
- [47] Y.-R. Luo, *Comprehensive handbook of chemical bond energies*, CRC Press, Boca Raton, **2007**.
- [48] C. Yao, T. Dahmen, A. Gansäuer, J. Norton, *Science* **2019**, *364*, 764–767.
- [49] A. Gansäuer, A. Barchuk, D. Fielenbach, *Synthesis* **2004**, *2004*, 2567–2573.
- [50] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574–1585.
- [51] J. Tormo, G. C. Fu, *Org. Synth.* **2002**, *78*, 239.
- [52] K. B. Clark, D. Griller, *Organometallics* **1991**, *10*, 746–750.
- [53] B. Giese, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 553–565; *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 555–567.
- [54] C. Chatgililoglu, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188–194.
- [55] M. Tilset, V. D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6711–6717.
- [56] T. Hilche, S. L. Younas, A. Gansäuer, J. Streuff, *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202200530.
- [57] a) J. L. Kuo, J. Hartung, A. Han, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1036–1039; b) L. Tang, E. T. Papish, G. P. Abramo, J. R. Norton, M.-H. Baik, R. A. Friesner, A. Rappé, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10093–10102.
- [58] R. Jordan, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1255–1263.
- [59] D. Ventura-Espinosa, S. Sabater, A. Carretero-Cerdán, M. Baya, J. A. Mata, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2558–2566.
- [60] C. Chatgililoglu, C. Ferreri, Y. Landais, V. I. Timokhin, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6516–6572.
- [61] D. Schummer, G. Höfle, *Synlett* **1990**, *1990*, 705–706.
- [62] Max Klatte, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, **2013**.
- [63] a) F. S. Kipping, *J. Chem. Soc., Trans.* **1924**, *125*, 2291–2297; b) F. S. Kipping, J. E. Sands, *J. Chem. Soc., Trans.* **1921**, *119*, 830–847.
- [64] C. Burkhard, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 963–964.
- [65] R. D. Miller, J. Michl, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1359–1410.
- [66] C. Aitken, J. F. Harrod, E. Samuel, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *279*, C11–C13.
- [67] J. F. Harrod, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *206–207*, 493–531.
- [68] F. R. Wild, L. Zsolnai, G. Huttner, H. H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *232*, 233–247.

- [69] C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952–8965.
- [70] C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7562–7564.
- [71] N. E. Lee, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5985–5986.
- [72] X. Verdaguer, U. E. W. Lange, M. T. Reding, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6784–6785.
- [73] X. Verdaguer, U. E. W. Lange, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1103–1107; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1174–1178.
- [74] H. Gruber-Woelfler, J. G. Khinast, M. Flock, R. C. Fischer, J. Sassmannshausen, T. Stanoeva, G. Gescheidt, *Organometallics* **2009**, *28*, 2546–2553.
- [75] S. C. Berk, K. A. Kreutzer, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5093–5095.
- [76] S. C. Berk, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3751–3753.
- [77] S. Berk, S. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3221.
- [78] K. J. Barr, S. C. Berk, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4323–4326.
- [79] M. T. Reding, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7884–7890.
- [80] T. Nakano, Y. Nagai, *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 481–484.
- [81] R. L. Halterman, T. M. Ramsey, Z. Chen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2642–2644.
- [82] M. B. Carter, B. Schiott, A. Gutierrez, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11667–11670.
- [83] S. Xin, J. F. Harrod, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 999–1002.
- [84] J. Yun, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5640–5644.
- [85] A. Gansäuer, M. Klatte, G. M. Brändle, J. Friedrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8891–8894; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9021–9024.
- [86] D. S. G. Henriques, K. Zimmer, S. Klare, A. Meyer, E. Rojo-Wiechel, M. Bauer, R. Sure, S. Grimme, O. Schiemann, R. A. Flowers, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7671–7675; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 7801–7805.
- [87] R. Walsh, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 246–252.
- [88] R. Shu, J. F. Harrod, A.-M. Lebuis, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 489–495.
- [89] R. Waterman, *Organometallics* **2013**, *32*, 7249–7263.
- [90] a) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions. Concepts, Guidelines, and Synthetic Applications With a Foreword by Ernest L. Eliel*, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; b) W. Damm, B. Giese, J. Hartung, T. Hasskerl, K. N. Houk, O. Hueter, H. Zipse, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4067–4079.

- [91] J. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83–134.
- [92] M. Klatte, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, **2013**.
- [93] S. Niibayashi, K. Mitsui, Y. Motoyama, H. Nagashima, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 276–285.
- [94] S. Klare, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, **2019**.
- [95] H. A. Martin, F. Jellinek, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 115–128.
- [96] D. S. G. Henriques, E. Rojo-Wiechel, S. Klare, R. Mika, S. Höthker, J. H. Schacht, N. Schmickler, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202114198; *Angew. Chem.* **2022**, *134*, e202114198.
- [97] Y. Zhang, J. Li, H. Liu, Y. Ji, Z. Zhong, F. Su, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 2757–2779.
- [98] D. Addis, S. Das, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6004–6011; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6128–6135.
- [99] a) Y. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10830–10834; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11030–11034; b) K. Junge, B. Wendt, S. Zhou, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 2061–2065; c) S. Chandrasekhar, C. R. Reddy, B. N. Babu, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9080–9082.
- [100] K. Barr, S. Berk, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4323–4326.
- [101] a) M. Carter, B. Schiott, A. Gutierrez, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11667–11670; b) M. Reding, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7884–7890.
- [102] Y. Kobayashi, E. Takahisa, M. Nakano, K. Watatani, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1627–1634.
- [103] K. Revunova, G. I. Nikonov, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 839–845.
- [104] J. H. Schacht, S. Wu, S. Klare, S. Höthker, N. Schmickler, A. Gansäuer, *ChemCatChem* **2022**, *14*, e20220085.
- [105] Weltgesundheitsorganisation, "WHO model list of essential medicines", zu finden unter <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>, **2021**.
- [106] J. Rohr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2847–2849; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2967–2969.
- [107] C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688–4716; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4782–4811.
- [108] S. Smith, S.-C. Tsai, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1041–1072.
- [109] A. M. P. Koskinen, K. Karisalmi, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 677–690.

- [110] D. A. Evans, R. L. Dow, T. L. Shih, J. M. Takacs, R. Zahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290–5313.
- [111] S. E. Bode, M. Wolberg, M. Müller, *Synthesis* **2006**, *2006*, 557–588.
- [112] K. Soai, T. Hatanaka, T. Yamashita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 927–929.
- [113] P. Knochel, W. Brieden, M. J. Rozema, C. Eisenberg, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5881–5884.
- [114] S.-J. Jeon, Y. K. Chen, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1729–1732.
- [115] M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 556–569; *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 542–555.
- [116] U. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401–404.
- [117] H. C. Brown, P. K. Jadhav, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1535–1538.
- [118] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919–5923.
- [119] I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891–14899.
- [120] S. W. Kim, W. Zhang, M. J. Krische, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2371–2380.
- [121] B. Schetter, R. Mahrwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506–7525; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7668–7687.
- [122] H. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.
- [123] a) J. R. Gage, D. A. Evans in *Org. Synth.* **2003**, S. 83; b) D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartroli, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109–1127.
- [124] T. Mukaiyama, T. Inoue, *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 559–562.
- [125] T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1011–1014.
- [126] S. B. J. Kan, K. K.-H. Ng, I. Paterson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9097–9108; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9267–9279.
- [127] K. Narasaka, F.-C. Pai, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233–2238.
- [128] K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repič, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155–158.
- [129] A. K. Saksena, P. Mangiaracina, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273–276.
- [130] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.
- [131] R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856–5858.
- [132] a) V. Blandin, J.-F. Carpentier, A. Mortreux, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 3421–3427; b) N. Desroy, R. Le Roux, P. Phansavath, L. Chiummiento, C. Bonini, J.-P. Genêt,

- Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1763–1766; c) K. Everaere, N. Franceschini, A. Mortreux, J.-F. Carpentier, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2569–2571.
- [133] L. Shao, H. Kawano, M. Saburi, Y. Uchida, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1997–2010.
- [134] "The Nobel Prize in Chemistry 2001", zu finden unter <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/summary/>.
- [135] A. Pfenninger, *Synthesis* **1986**, *1986*, 89–116.
- [136] M. G. Finn, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113–126.
- [137] E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1693–1694.
- [138] Y.-Q. Zhang, C. Poppel, A. Panfilova, F. Bohle, S. Grimme, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9719–9722; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 9851–9854.
- [139] a) J. M. Finan, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2719–2722; b) K. S. Kirshenbaum, K. B. Sharpless, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 11–14; c) P. Ma, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, S. M. Viti, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1378–1380.
- [140] a) O. E. Edwards, C. Grieco, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3561–3562; b) M. Mascal, N. Hafezi, M. D. Toney, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10662–10664; c) T. Mukaiyama, T. Shintou, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10538–10539; d) K. Shibatomi, Y. Soga, A. Narayama, I. Fujisawa, S. Iwasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9836–9839.
- [141] H. C. Urey, F. G. Brickwedde, G. M. Murphy, *Phys. Rev.* **1932**, *40*, 1–15.
- [142] B. Belleau, J. Burba, M. Pindell, J. Reiffenstein, *Science* **1961**, *133*, 102–104.
- [143] C. Elison, H. Rapoport, R. Laursen, H. W. Elliott, *Science* **1961**, *134*, 1078–1079.
- [144] J. H. Kim, S. Greßies, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5577–5581; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 5667–5671.
- [145] C. Matt, C. Kern, J. Streuff, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6409–6413.
- [146] B. G. Das, A. Chirila, M. Tromp, J. N. H. Reek, B. de Bruin, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8968–8975.
- [147] J. Atzrodt, V. Derdau, W. J. Kerr, M. Reid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1758–1784; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 1774–1802.
- [148] S. Scheppele, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 511–532.
- [149] T. G. Gant, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3595–3611.
- [150] J. Atzrodt, V. Derdau, T. Fey, J. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7744–7765; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7890–7911.
- [151] T. Piralı, M. Serafini, S. Cargnin, A. A. Genazzani, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5276–5297.

- [152] S. Cargnin, M. Serafini, T. Pirali, *Future Med. Chem.* **2019**, *11*, 2039–2042.
- [153] F. P. Guengerich, *Methods Enzymol.* **2017**, *596*, 217–238.
- [154] G. T. Miwa, A. Y. Lu, *BioEssays* **1987**, *7*, 215–219.
- [155] S. H. DeWitt, B. E. Maryanoff, *Biochemistry* **2018**, *57*, 472–473.
- [156] C. Schmidt, *Nat. Biotechnol.* **2017**, *35*, 493–494.
- [157] Q.-K. Kang, H. Shi, *Synlett* **2022**, *33*, 329–338.
- [158] a) Z. P. Vang, A. Reyes, R. E. Sonstrom, M. S. Holdren, S. E. Sloane, I. Y. Alansari, J. L. Neill, B. H. Pate, J. R. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7707–7718; b) N. Li, Y. Ning, X. Wu, J. Xie, W. Li, C. Zhu, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 5505–5510; c) H. Li, Y. Hou, Z. Lai, L. Ning, A. Li, Y. Li, J. An, *Synlett* **2021**, *32*, 1241–1245; d) M. Lecomte, M. Lahboubi, P. Thilmany, A. El Bouzakhi, G. Evano, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 11157–11165.
- [159] Elena Rojo-Wiechel, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, **2017**.
- [160] Dina Manuela Schwarz Goncalves Henriques, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, **2017**.
- [161] Robin Bleith, *Dissertation*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, **2021**.
- [162] a) Z. Zhang, W. Tang, *Acta Pharm. Sin. B* **2018**, *8*, 721–732; b) K. A. Usmani, W. G. Chen, A. J. M. Sadeque, *Drug Metab. Dispos.* **2012**, *40*, 761–771; c) H. U. Shetty, W. L. Nelson, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 55–59; d) P. R. Ortiz de Montellano, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 932–948; e) F. P. Guengerich, *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, *14*, 611–650; f) U. Frommer, V. Ullrich, H. Staudinger, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1970**, *351*, 903–912; g) C. Audergon, K. R. Iyer, J. P. Jones, J. F. Darbyshire, W. F. Trager, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 41–47.
- [163] a) I. Karamé, M. Tommasino, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7687–7689; b) J. Meinwald, S. S. Labana, M. S. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 582–585.
- [164] A. S. Manoso, C. Ahn, A. Soheili, C. J. Handy, R. Correia, W. M. Seganish, P. Deshong, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8305–8314.
- [165] Sebastian Höthker, *Masterarbeit*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, **2020**.
- [166] a) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022; b) M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629–631.

- [167] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98–122.
- [168] K. Hoi-Lun, C. Sorato, Y. Ogino, C. Hou, K. Barry Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2999–3002.
- [169] a) A. Z. Gonzalez, J. G. Román, E. Gonzalez, J. Martinez, J. R. Medina, K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9218–9219; b) H. C. Brown, B. Singaram, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 287–293; c) P. K. Jadhav, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2988–2990; d) H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 486–487.
- [170] a) K. Burgess, M. J. Ohlmeyer, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5178–5179; b) M. Sato, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 231–234.
- [171] a) M. Magre, M. Biosca, O. Pàmies, M. Diéguez, *ChemCatChem* **2015**, 7, 114–120; b) C. Mazet, D. Gérard, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 298–300.
- [172] J. Chen, T. Xi, Z. Lu, *Org. Lett.* **2014**, 16, 6452–6455.
- [173] a) H. Zhang, Z. Lu, *ACS Catal.* **2016**, 6, 6596–6600; b) L. Zhang, Z. Zuo, X. Wan, Z. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15501–15504.
- [174] W. J. Jang, S. M. Song, J. H. Moon, J. Y. Lee, J. Yun, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 13660–13663.
- [175] S. J. Geier, C. M. Vogels, J. A. Melanson, S. A. Westcott, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, 51, 8877–8922.
- [176] P. Fristrup, B. B. Dideriksen, D. Tanner, P.-O. Norrby, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13672–13679.
- [177] D. S. Matteson in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2001**.
- [178] S. Höthker, R. Mika, H. Goli, A. Gansäuer, *Chem. Eur. J.* **2023**, e202301031.
- [179] Regine Mika, *Masterarbeit*, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, **2019**.
- [180] D. Kalaitzakis, I. Smonou, *Tetrahedron* **2010**, 66, 9431–9439.
- [181] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Protective groups in organic synthesis*, 4. Aufl., WILEY, Hoboken, N.J., **2006**.
- [182] P. Jain, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11884–11886.
- [183] I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6340–6341.
- [184] J. P. Vigneron, M. Dhaenens, A. Horeau, *Tetrahedron* **1973**, 29, 1055–1059.
- [185] R. Pappo, J. D. Allen, R. Lemieux, W. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 478–479.
- [186] K. U. Bindseil, A. Zeeck, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 150–157.

- [187] K. Tadiparthi, M. J. L. Devaroy, A. Panigrahi, R. Sakirolla, *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 2084–2104.
- [188] B. Love, E. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755–3756.
- [189] R. A. Howie, G. P. McQuillan, D. W. Thompson, G. A. Lock, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *303*, 213–220.
- [190] K. V. Baker, J. M. Brown, N. Hughes, A. J. Skarnulis, A. Sexton, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 698–703.
- [191] P. Motloch, I. Valterová, M. Kotora, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 199–204.
- [192] T. Tanaka, T. Inoue, K. Kamei, K. Murakami, C. Iwata, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 906–908.
- [193] Q. Zhao, D. P. Curran, M. Malacria, L. Fensterbank, J.-P. Goddard, E. Lacôte, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9911–9914.
- [194] M. T. Reetz, S. Stanchev, H. Haning, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6813–6820.
- [195] C. Cadot, P. I. Dalko, J. Cossy, C. Ollivier, R. Chuard, P. Renaud, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7193–7202.
- [196] X. Wu, G. Ding, W. Lu, L. Yang, J. Wang, Y. Zhang, X. Xie, Z. Zhang, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1434–1439.
- [197] M. Murata, K. Suzuki, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8569–8571.
- [198] J. Zhao, B. Cheng, C. Chen, Z. Lu, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 837–841.
- [199] T. Hara, N. Fujita, N. Ichikuni, K. Wilson, A. F. Lee, S. Shimazu, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 863–868.
- [200] V. K. Aggarwal, E. Alonso, I. Bae, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Patel, M. Porcelloni, J. Richardson, R. A. Stenson, J. R. Studley, J.-L. Vasse, C. L. Winn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10926–10940.
- [201] G. Bartoli, G. Di Antonio, R. Fiocchi, S. Giuli, E. Marcantoni, M. Marcolini, *Synthesis* **2009**, *6*, 951–956.
- [202] C. Frota, E. C. Polo, H. Esteves, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2198–2209.
- [203] M. E. Jung, A. van den Heuvel, A. G. Leach, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3375–3378.
- [204] G. R. Cook, L. G. Beholz, J. R. Stille, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3575–3584.
- [205] A. Kadlcíková, I. Valterová, L. Ducháčková, J. Roithová, M. Kotora, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9442–9445.
- [206] Z.-H. Peng, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6018–6019.

- [207] D. M. Roberts, C. Bartel, A. Scott, D. Ivison, T. J. Simpson, R. J. Cox, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1116–1126.
- [208] G. W. Daub, J. P. Edwards, C. R. Okada, J. W. Allen, C. T. Maxey, M. S. Wells, A. S. Goldstein, M. J. Dibley, C. J. Wang, D. P. Ostercamp, S. Chung, P. S. Cunningham, M. A. Berliner, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1976–1985.
- [209] M. E. Jung, D. C. D'Amico, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12150–12158.

6.2 Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
ACP	Acyl-Carrier-Protein
AE	Atomökonomie
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
$[\alpha]_D^{20}$	spezifischer Drehwinkel bei 20 °C
<i>ansa</i>	lat. = Henkel
APCI	chemische Ionisation bei Atmosphärendruck
Ar	Aryl
atm	Atmosphäre
Äq	Äquivalente
BAIB	Bis(acatoxy)iodbenzol
BDE	Bindungsdissoziationsenergie
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
brs	breites Singulett
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
<i>c</i>	<i>cyclo</i>
CH	Cyclohexan
CHD	Cyclohexadien
CIP	<i>Cahn-Ingold-Prelog</i>
CoA	Coenzym A
COD	Cyclooctadien
Coll	2,4,6-Trimethylpyridin
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
CuAAC	Cu-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
CYP	Cytochrom P450

DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung
DET	Diethyltartrat
DH	Dehydratase
<i>DI</i>	Deuteriuminkorporation
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMM	Dimethoxymethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>d.r.</i>	Diastereomerenverhältnis
ebthi	1,2-Ethylen-1,1'-bis(tetrahydroindenyl)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
<i>e.e.</i>	Enantiomerenüberschuss
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoßionisation
EPR	Elektronenspinresonanz
<i>e.r.</i>	Enantiomerenverhältnis
ER	Enoylreduktase
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
FAS	Fettsäuresynthase
Fc	Ferrocen
FDA	U.S. Food and Drug Administration
ges.	gesättigt
HAT	Wasserstoffatomtransfer
HDPE	high density Polyethylen
hept	Heptett
Hex	Hexyl
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
<i>i</i>	<i>iso</i>
lpc	Isopinocampheyl
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
KIE	kinetischer Isotopeneffekt
konz.	konzentriert
KR	Ketoreduktase
LDPE	low density Polyethylen
<i>m</i>	<i>meta</i>
m	Multipllett
M	Metall
M	molar [mol/L]
MAT	Malonyl-/Acetyltransferase
<i>m</i> CPBS	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
Ms	Methansulfonyl
MTPA	Mosher-Säure / α -Methoxy- α -trifluormethylphenylelessigsäure
MW	molekulare Masse
<i>n</i>	<i>normal</i>
NMR	Kernspinresonanz
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
Nu	Nukleophil
<i>o</i>	<i>ortho</i>
p	Pentett
<i>p</i>	<i>para</i>
PA	Phosphorsäure
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether 40/60
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl

Piv	Pivaloyl
PKS	Polyketidsynthase
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMHS	Polymethylhydrosiloxan
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl
Py	Pyridin
q	Quartett
rac.	racemisch
Red-Al [®]	Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SET	Ein-Elektronentransfer (single electron transfer)
sext	Sextett
Smp.	Schmelzpunkt
S _N 1	nukleophile Substitution erster Ordnung
S _N 2	nukleophile Substitution zweiter Ordnung
t	Triplett
<i>t</i>	<i>tert</i>
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
Temp.	Temperatur
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Tolyl
TRIP	2,4,6-Triisopropylphenyl

Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
UV	ultraviolett
wässr.	wässrig
X	Halogenid
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die 17 durch die Vereinten Nationen beschlossenen „Sustainable Development Goals“. ^[2]	1
Abbildung 2: Beispiele für Atomökonomie und E-Faktor verschiedener Reaktionen. ^[7]	5
Abbildung 3: <i>Ziegler</i> -Verfahren zur Polymerisation von Ethen.	6
Abbildung 4: Mechanismus der Polymerisation von Ethen an einem heterogenen TiCl_3 -Katalysator. ^[14,15]	7
Abbildung 5: <i>Huisgen</i> 1,3-Cycloaddition zu einer Regioisomerenmischung der Triazole. ^[22]	9
Abbildung 6: Kupfer- und Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin Cycloaddition zur regioselektiven Bildung von Triazolen. ^[22,24]	9
Abbildung 7: <i>Markovnikov</i> - und <i>anti-Markovnikov</i> -Addition an ein unsymmetrisch substituiertes Alken.	11
Abbildung 8: Bildung des <i>Markovnikov</i> - bzw. <i>anti-Markovnikov</i> -Produkts über das besser stabilisierte kationische oder radikalische Intermediat.	12
Abbildung 9: Hydroborierungs-Oxidations-Sequenz zur <i>anti-Markovnikov</i> -Addition von Wasser an Olefine.	12
Abbildung 10: Nukleophile und reduktive Epoxidöffnung. ^[39]	13
Abbildung 11: Analogie der Epoxidöffnung zur Umlagerung zum Homoallylradikal. ^[40]	14
Abbildung 12: Addition, Reduktion und Deoxygenierung als Folgereaktionen des β -Titanoxyradikals.	15
Abbildung 13: Epoxidöffnung mit Cp_2TiCl und Reduktion des β -Titanoxyradikals. ^[41]	15
Abbildung 14: Titanocen-katalysierte reduktive Epoxidöffnung. ^[42]	16
Abbildung 15: Katalysezyklus der Cp_2TiCl -katalysierten Epoxidöffnung, M = Mn oder Zn. ^[45]	17
Abbildung 16: Titanocen-katalysierte reduktive Epoxidöffnung in Gegenwart empfindlicher funktioneller Gruppen. ^[42]	17
Abbildung 17: Bindungsdissoziationsenergien für verschiedene Wasserstoffatom-donoren. ^[47,48]	18
Abbildung 18: Struktur von γ -Terpinen.	18
Abbildung 19: <i>Barton-McCombie</i> -Desoxygenierung mit $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ und PMHS. ^[51]	19
Abbildung 20: Vorgeschlagerener kooperativer Katalysezyklus der Epoxid-Hydrierung. ^[48]	20
Abbildung 21: Epoxidöffnung mit MePhSiH_2 mit Metallreduziertem Cp_2TiCl . ^[62]	22

Abbildung 22: Klassische <i>Wurtz</i> -Kupplung und Dehydropolymerisation zur Synthese von Polysilanen.	23
Abbildung 23: Hydrierung von Iminen und Enaminen nach <i>Buchwald</i> . ^[69–71]	24
Abbildung 24: Hydrosilylierung von Iminen nach <i>Buchwald</i> . ^[72]	26
Abbildung 25: Optimierte Hydrosilylierung von Iminen nach <i>Buchwald</i> . ^[73]	27
Abbildung 26: Erste Generation der Reduktion von Estern nach <i>Buchwald</i> . ^[75]	28
Abbildung 27: Zweite Generation der Reduktion von Estern nach <i>Buchwald</i> . ^[76]	28
Abbildung 28: Dritte Generation der Reduktion von Estern nach <i>Buchwald</i> . ^[78]	29
Abbildung 29: Vierte Generation der Reduktion von Estern nach <i>Buchwald</i> . ^[79]	29
Abbildung 30: Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung nach <i>Nakano</i> und <i>Nagai</i> . ^[80]	30
Abbildung 31: Verwendete Präkatalysatoren für die enantioselektive Hydrosilylierung von Ketonen. ^[81–83]	30
Abbildung 32: Optimierte Hydrosilylierung von Ketonen nach <i>Buchwald</i> . ^[84]	32
Abbildung 33: Mechanismus der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung. ^[85,86]	34
Abbildung 34: Rautenförmiger Übergangszustand der σ -Bindungsmetathese eines Titanalkoxids mit SiH_4 . ^[89]	36
Abbildung 35: Vergleich der <i>syn</i> - oder <i>anti</i> -selektiven Wasserstoffatomübertragung auf Cyclohexylradikale. ^[85]	37
Abbildung 36: Diastereoselektive Reduktion azyklischer Radikale in der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung von Epoxiden. ^[85]	38
Abbildung 37: Vergleich verschiedener Generationen der Katalysatoraktivierung. ^[85,86,92]	39
Abbildung 38: Mechanismus der „Allylaktivierung“ zur <i>in situ</i> Generierung von Cp_2TiH . ^[86,96]	40
Abbildung 39: PMHS als Reduktionsmittel.	42
Abbildung 40: Katalysezyklus der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung mit PMHS als terminales Reduktionsmittel. ^[104]	43
Abbildung 41: Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung mit PMHS als terminales Reduktionsmittel. ^[104]	44
Abbildung 42: Strukturelle Diversität verschiedener Polyketide mit pharmakologisch interessanten Eigenschaften.	45
Abbildung 43: Allgemeines Reaktionsschema der Biosynthese von Polyketiden und Fettsäuren. ^[107,108]	46

Abbildung 44: Ausschnitt der Totalsynthese von Ionomycin nach <i>Evans et al.</i> ^[110] <i>a</i> Bu ₂ BOTf, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, H ₂ O ₂ , MeOH; <i>b</i> 1. Bu ₃ B, HOAc, THF; 2. LiBH ₄ , THF, 0 °C; 3. H ₂ O ₂ , MeOH, <i>c</i> 1. <i>p</i> -TolSO ₂ Cl, Pyridin, 5 °C; 2. LiEt ₃ BH, THF; 3. H ₂ O ₂ , NaOH (wässr.), MeOH; <i>d</i> 1. OsO ₄ , R ₃ N-O, H ₂ O/Aceton; 2. TBDPSCI, Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂ ; <i>e</i> Me ₂ C(OMe) ₂ , CSA, Aceton; <i>f</i> (<i>n</i> Bu) ₄ NF, THF; <i>g</i> Py·SO ₃ , Et ₃ N, DMSO; <i>h</i> K ₂ CO ₃ , MeOH.	47
Abbildung 45: Allgemeine Reaktionsgleichung der Alkylierung oder Allylierung zur Bildung eines 1,3-Diols.	49
Abbildung 46: Katalytische Alkylierung von β-Alkoxyaldehyden. ^[112]	49
Abbildung 47: Enantioselektive <i>Brown</i> -Allylierung über einen sesselförmigen Übergangszustand. ^[118]	50
Abbildung 48: Mögliche Stereoisomere des homoallylischen Alkohols nach einer <i>Brown</i> -Crotylierung; Hauptprodukte für die Verwendung von (+)-α-Pinen als Vorläufer des Crotylborans angegeben. ^[118]	50
Abbildung 49: Stereoselektive <i>Krische</i> -Allylierung von (<i>S</i>)-Butan-1,3-diol I55 mit katalysatorgesteuerter Diastereoselektivität. ^[120]	51
Abbildung 50: Mögliche Produkte der gekreuzten Aldolreaktion.	51
Abbildung 51: <i>Zimmerman-Traxler</i> -Übergangszustände der diastereomeren Aldolprodukte. ^[122]	52
Abbildung 52: <i>syn</i> -selektive Reduktion nach <i>Narasaka</i> und <i>Prasad</i> . ^[127,128]	53
Abbildung 53: <i>anti</i> -selektive Reduktion nach <i>Evans</i> und <i>Saksena</i> . ^[129,130]	54
Abbildung 54: Ruthenium-katalysierte asymmetrische Hydrierung eines β-Hydroxyketons. ^[133]	54
Abbildung 55: Abhängigkeit der absoluten Konfiguration des Produkts von der Konfiguration des Weinsäureesters in der <i>Sharpless</i> -Epoxidierung.....	55
Abbildung 56: Übergangszustand der <i>Sharpless</i> -Epoxidierung bei Verwendung von (+)-Diethyltartrat. ^[136,137]	56
Abbildung 57: Unselektive Bildung eines 1,3- und 1,2-Diols bei Verwendung klassischer Reduktionsmittel zur nukleophilen Öffnung eines α,β-Epoxyalkohols.....	57
Abbildung 58: Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung von Substraten mit tertiärem Kohlenstoffzentrum. ^[138]	58
Abbildung 59: Übergangszustand der Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung zur Erklärung des präferierten Angriffs am tertiären Kohlenstoffzentrum. ^[138]	58

Abbildung 60: Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung zur Synthese von Stereotriaden. ^[138]	59
Abbildung 61: Kinetischer Isotopeneffekt und dessen Einfluss auf den Cytochrom P450 Metabolismus. ^[150]	60
Abbildung 62: „Metabolic switching“ im Abbau von <i>d</i> ₄ -Ifosfamid. ^[151]	61
Abbildung 63: Deutetrabenazin als erster von der FDA zugelassener deuterierter Wirkstoff. 62	
Abbildung 64: Vor- und Nachteile der Per- und Präzisionsdeuterierung.	62
Abbildung 65: Bisherige Problematik der Titanocen-katalysierten Deuterosilylierung.	64
Abbildung 66: Hydrosilylierung von Epoxiden zum Aufbau von Stereotriaden.....	65
Abbildung 67: Erste Deuterierungsexperimente mit (tBuC ₅ H ₄) ₂ TiMe ₂ . ^[96]	67
Abbildung 68: Deuterosilylierung nach Allylaktivierung und „Isotopenscrambling“ mit 1,5-Hexadien; Durchgeführt von <i>Rojo-Wiechel</i> und <i>Schwarz</i> . ^[96]	68
Abbildung 69: Titanocen-katalysierte Präzisionsdeuterierung nach Benzylaktivierung. ^[96]	69
Abbildung 70: Alternativer Mechanismus zum <i>anti-Markovnikov</i> -Alkohol durch <i>Meinwald</i> -Umlagerung.....	69
Abbildung 71: Präzisionsdeuterierung 1,1-disubstituierter Epoxide. ^[96]	70
Abbildung 72: Problematische Substrate bei der Titanocen-katalysierten Deuterosilylierung. ^[96]	71
Abbildung 73: Syntheseroute zu <i>N,N</i> -Dimethyl-4-aminophenylsilan S3; Ergebnisse von <i>Höthker</i> . ^[165]	71
Abbildung 74: Reaktionsweg zu ungewünschten <i>Markovnikov</i> -Alkoholen.	73
Abbildung 75: ¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 500 MHz, 298 K) ohne (unten) und mit (oben) Waschen mit HCl-Lösung.	73
Abbildung 76: Synthese von „festem Wasserstoff“ mit LiAlD ₄ als Deuteriumquelle.	75
Abbildung 77: Deuterosilylierung mit 4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ SiD ₃ (S4) im Vergleich zu PhSiD ₃ ; ^[a] Durchgeführt von <i>Schwarz</i>	75
Abbildung 78: Synthese enantiomerenangereicherter β-deuterierter Alkohole.	76
Abbildung 79: Ziel einer konvergierenden <i>anti-Markovnikov</i> -Addition von H ₂ O an Olefine. ..	78
Abbildung 80: Konzept der konvergierenden, enantioselektiven <i>anti-Markovnikov</i> -Addition von H ₂ O an Olefine.	79
Abbildung 81: <i>Shi</i> -Epoxidierung einer Diastereomerenmischung.	80
Abbildung 82: Generierung des aktiven Katalysators für die <i>Shi</i> -Epoxidierung.	81

Abbildung 83: Synthese von L-Fruktose und dem D- <i>Shi</i> -Katalysator; Die Synthese des L- <i>Shi</i> -Katalysators verläuft analog. ^[34]	81
Abbildung 84: Konkurrierender planarer und <i>spiro</i> -Übergangszustand für die Epoxidierung eines trisubstituierten Alkens. ^[33]	82
Abbildung 85: Stereodefinition durch R ₃ in der <i>Shi</i> -Epoxidierung diastereomerer Olefine. .	83
Abbildung 86: Beweis des Konzepts einer stereodivergenten <i>anti</i> -Markovnikov-Addition von H ₂ O; <i>d.r.s</i> als <i>anti/syn</i> -Verhältnisse für Epoxide und (<i>E</i>)/(<i>Z</i>)-Verhältnisse für Alkene; Durchgeführt von <i>Höthker</i>	84
Abbildung 87: <i>Shi</i> -Epoxidierung einer Diastereomerenmischung von Olefinen; <i>d.r.s</i> als <i>anti/syn</i> -Verhältnisse für Epoxide und (<i>E</i>)/(<i>Z</i>)-Verhältnisse für Alkene; ^[a] Durchgeführt von <i>Höthker</i> ; ^[b] Durchgeführt von <i>Goli</i>	85
Abbildung 88: <i>Syn</i> -selektive HAT und dieser vorgelagerte Isomerisierung.	87
Abbildung 89: Substratspektrum der konvergierenden Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung; <i>d.r.s</i> der Substrate als <i>anti/syn</i> -Verhältnisse; ^[a] Diastereomere bei Säulenchromatographie getrennt; ^[b] <i>d.r.</i> als <i>anti:syn(1):syn(2)</i> Verhältnis; ^[c] Durchgeführt von <i>Höthker</i> ; ^[d] Durchgeführt von <i>Goli</i>	88
Abbildung 90: Epoxid Hydrosilylierung in großem Maßstab und nachfolgende <i>Parikh-Doering</i> -Oxidation; ^[a] Durchgeführt von <i>Höthker</i>	89
Abbildung 91: Postulierter stereochemischer Verlauf der Titanocen- und Fluorid-katalysierten Hydrosilylierung.	90
Abbildung 92: Diastereoselektive Reduktion eines substituierten Cyclohexenoxids zu einem silylgeschützten 1,3-Diol. ^[85]	91
Abbildung 93: Entschützung der benzylgeschützten 1,3-Diole <i>syn</i> -P3 und <i>anti</i> -P3.	95
Abbildung 94: Vorgeschlagenes Übergangszustandsmodell der Radikalreduktion durch <i>syn</i> -selektiven HAT nach Öffnung eines α,β -Epoxyalkohols.....	97
Abbildung 95: Synthese der α,β -Epoxyalkohole.	100
Abbildung 96: Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung vor und nach Hydrierung der Doppelbindung.	102
Abbildung 97: Drastischere Reaktionsbedingungen der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung führen zu einer Hydrierung der Doppelbindung.....	102

Abbildung 98: <i>Antilla</i> -Allylierung von α,β -Epoxyaldehyden; angegeben ist der <i>d.r.</i> des Rohprodukts; Reaktionsbedingungen: 5 mol% TRIP-PA, 120 mol% Allylboronsäurepinakolester, Toluol, 0 °C, 3 h. ^[161]	104
Abbildung 99: Iterative Synthese von Polypropionaten mit Fluorid-katalysierter Hydrosilylierung zu 1,2- <i>syn</i> -Produkten nach Epoxidöffnung.	105
Abbildung 100: Alle acht Stereoisomere der Stereotriade bei Verwendung mechanistisch komplementärer Hydrosilylierungsreaktionen.	106
Abbildung 101: Syntheseroute zu einem racemischen Polypropionat-Baustein mit Titanocen-katalysierter Hydrosilylierung.	107
Abbildung 102: Vergleich der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung von X10 mit „Modellsubstrat“ X3.	109
Abbildung 103: Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung zum 1,2- <i>syn</i> -Produkt S17 nach reduktiver Öffnung von S13.	110
Abbildung 104: NOESY-Spektrum des 1,3- <i>anti</i> Acetals <i>anti</i> -S16 mit nur einer H–H-Raumkopplung.	111
Abbildung 105: NOESY-Spektrum des 1,3- <i>syn</i> Acetals <i>syn</i> -S16 mit zwei H–H-Raumkopplungen.	111
Abbildung 106: Fluorid-katalysierte Hydrosilylierung von <i>syn</i> - und <i>anti</i> -S23 mit struktureller Inversion der Konfiguration; <i>e.r.</i> in Analogie zu ähnlichen Produkten aufgrund der Gültigkeit des <i>Horeau</i> -Prinzips angenommen. ^[161]	112
Abbildung 107: Syntheseroute zu einem enantiomerenreinen Polypropionat-Baustein mit Titanocen-katalysierter Hydrosilylierung; <i>e.r.</i> in Analogie zu ähnlichen Produkten aufgrund der Gültigkeit des <i>Horeau</i> -Prinzips angenommen.	114
Abbildung 108: Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse nach der <i>Antilla</i> -Allylierung. ^[161]	116
Abbildung 109: Synthese von 5- <i>epi</i> -Prelacton B und Bemühungen einer Synthese von Prelacton B; ausgegraute Reaktionen führten nicht zu den gewünschten Produkten; ^[a] Durchgeführt von <i>Pieper</i>	118
Abbildung 110: Prelactone B, E und V.	119
Abbildung 111: Mechanismus der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung.	120
Abbildung 112: Synthese eines leichter aus dem Produkt entfernbaren deuterierten Silans.	120

Abbildung 113: Deuteriosilylierung der zuvor problematischen Substrate Styroloxid und α - sowie β -Methylstyroloxid.	121
Abbildung 114: Synthese enantiomerenreiner <i>anti</i> -Markovnikov-Alkohole.	121
Abbildung 115: Ausgewählte Beispiele der konvergierenden Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung; <i>d.r.s</i> der Substrate als <i>anti/syn</i> -Verhältnisse; ^[a] Diastereomere bei Säulenchromatographie getrennt; ^[b] <i>d.r.</i> als <i>anti:syn(1):syn(2)</i> Verhältnis; ^[c] Durchgeführt von <i>Höthker</i> ; ^[d] Durchgeführt von <i>Goli</i>	122
Abbildung 116: Synthese von 1,3-Diolen mit Stereotriaden über die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von Epoxiden.	123
Abbildung 117: Synthese aller vier möglichen Diastereomere eines Polypropionat-Bausteins über Fluorid- und Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung.	123

6.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hydrosilylierung von Acetophenon I35 nach <i>Haltermann, Buchwald</i> und <i>Harrod</i> . ^[81–83]	32
Tabelle 2: 4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ SiH ₃ (S3) als HAT-Reagenz.	72
Tabelle 3: Diastereoselektive Reduktion trisubstituierter Epoxide mit 4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ SiH ₃ (S3); Literaturergebnisse mit PhSiH ₃ oder MePhSiH ₂	74
Tabelle 4: Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von <i>Sharpless</i> -Epoxiden mit R ₂ = H.	93
Tabelle 5: Modellstudie zur reduktiven Öffnung des geschützten α,β -Epoxyalkohols <i>syn</i> -S11 und <i>anti</i> -S11.	94
Tabelle 6: Einfluss von R ₁ und R ₂ auf die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von Epoxyalkoholen.	98
Tabelle 7: Screening der Reaktionsbedingungen der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung von <i>anti</i> -X11.	115
Tabelle 8: Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von X7 und X12 zur Synthese von Prelacton B.	119

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich auf meinem bisherigen Weg unterstützt haben und es somit ermöglicht haben, dass ich so weit gekommen bin.

An erster Stelle bedanke ich mich bei *Prof. Andreas Gansäuer* für die Aufnahme in seinem Arbeitskreis und die Möglichkeit der Anfertigung dieser Arbeit. Ich danke Ihnen für Ihre Hilfe bei fachlichen Fragestellungen, aber auch für Ihren Optimismus, wenn es mal nicht so gut lief. Dieser ermutigte mich stets nicht aufzugeben. *Prof. Sigurd Höger* danke ich für die Übernahme der Zweitkorrektur. Ebenso danke ich *Prof. Thomas Bredow* und *Prof. Matthias Wüst* für ihren Beitrag als Mitglieder in meiner Prüfungskommission.

Dem gesamten Arbeitskreis danke ich für die stets gute Arbeitsatmosphäre, fachliche Hilfestellungen, lustige Mittags- und Kaffeepausen, Grillabende und diverse abendliche Veranstaltungen. Besonders hervorheben möchte ich die damaligen Mitglieder des Exillabors, insbesondere *Jonathan*, der mich in meiner Anfangszeit immer geduldig unterstützte. Danken möchte ich auch *Gregor* und *Niklas* für die Aufnahme im dritten Labor nach meiner „Exilflucht“.

Ein großes Dankeschön geht an *Sebastian* für seine kompetente Beratung bei fachlichen Problemen, die Zusammenarbeit in Projekten zur Hydrosilylierung und auch für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch meiner gesamten Familie, die mich schon mein ganzes Leben auf meinem Weg unterstützt und mich mit all meinen guten sowie schlechten Launen erträgt. Besonderer Dank gilt meiner Mutter, die mich immer geduldig, meinen schlechten Launen trotzend, mit „Nachhilfestunden“ besonders in Mathe unterstützt hat. Außerdem danke ich ihr für sprachliche Schönheitskorrekturen an dieser Arbeit. Ohne Sie wäre ich sicherlich nicht dort, wo ich heute bin.

Danke!

8 Kurzzusammenfassung

STEREOSELEKTIVE RADIKALREDUKTIONEN DURCH KATALYSATORKONTROLLIERTEN WASSERSTOFFATOMTRANSFER

Diese Dissertation befasst sich mit aktuellen Fortschritten bezüglich stereoselektiver Radikalreduktionen durch katalysator kontrollierten Wasserstoffatomtransfer über die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung von Epoxiden. Hydrosilylierungen sind hierfür attraktive Reaktionen, da sie Epoxide mit exzellenter Selektivität zum *anti-Markovnikov* Alkohol öffnen und zudem nicht toxische, gut handhabbare Silane als terminale Reduktionsmittel verwenden. Hierbei widmet sich diese Arbeit hauptsächlich der Entwicklung einer stereodivergenten Synthese von 1,3-Diolen mit Stereotriaden. Kombination aus Fluorid- und Titanocen-katalysierter Hydrosilylierung von Epoxiden erlaubte schließlich eine mechanismuskontrollierte Diversifizierung der Stereochemie. Die Steuerung der Seite der formalen Hydridübertragung ermöglicht hierbei die stereochemische Kontrolle des zentralen methylsubstituierten Kohlenstoffzentrums des Polypropionat-Bausteins. Der radikalische Mechanismus der Epoxidöffnung führt zu einem Angriff des Wasserstoffatoms von der Vorderseite und somit einer strukturellen Retention der Konfiguration. Eine iterative Synthese von Polypropionaten durch Einführung einer Allylgruppe scheiterte zunächst. Aufgrund einer schlechten Toleranz von Titanocenhydriden für Doppelbindungen musste die Reihenfolge der Reduktions-Oxidations-Schritte angepasst werden. Vorziehen der oxidativen Spaltung erlaubte schließlich die iterative Polypropionatsynthese mit Kontrolle der Stereochemie über die Titanocen-katalysierte Hydrosilylierung.

Außerdem zeigt diese Arbeit den vielfältigen Nutzen stereoselektiver Radikalreduktionen zur Synthese β -deuterierter sowie enantiomerenreiner *anti-Markovnikov* Alkohole. Es wurde eine Optimierung der Deuterosilylierung von Epoxiden erreicht, welche die Umsetzung zuvor problematischer Substrate erlaubt. Dies wurde durch ein neues Silan erreicht, welches aufgrund einer erhöhten Polarität leichter aus dem Produkt entfernt werden kann. Eine nachhaltige Synthese enantiomerenreiner *anti-Markovnikov* Alkohole konnte durch Nutzen der Stereokonvergenz der Titanocen-katalysierten Hydrosilylierung erzielt werden. So wurden Einschränkungen klassischer stereospezifischer Reaktionen umgangen. Über eine Zwei-Stufen-Synthese konnte eine Vielzahl enantiomerenreiner *anti-Markovnikov* Alkohole aus einer Diastereomerenmischung der entsprechenden Olefine erhalten werden.

9 Publikationsliste

Titanocene(III)-Catalyzed Precision Deuteration of Epoxides

D. Schwarz G. Henriques, E. Rojo-Wiechel, S. Klare, R. Mika, S. Höthker, J. H. Schacht, N. Schmickler, A. Gansäuer, *Angew. Chem.* **2022**, *134*, e202114198; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202114198.

DOI: 10.1002/ange.202114198 und 10.1002/anie.202114198

Converging Stereodivergent Reactions: Highly Stereoselective Formal anti-Markovnikov Addition of H₂O to Mixtures of Olefins

S. Höthker, R. Mika, H. Goli, A. Gansäuer, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301031.

DOI: 10.1002/chem.202301031

A Flexible Synthesis of Polypropionates via Diastereodivergent Reductive Ring-Opening of Trisubstituted Secondary Glycidols

K. Pieper, R. Bleith, C. Köhler, R. Mika, A. Gansäuer, *Angew. Chem.* **2024**, *136*, e202317525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202317525.

DOI: 10.1002/ange.202317525 und 10.1002/anie.202317525